

ПЕРЕДОВАЯ

ИНСТИТУТУ РЕВМАТОЛОГИИ РАМН - 45 ЛЕТ

В.А. Насонова, Е.Л. Насонов

Несмотря на то, что 45-летие не юбилейная дата, но это этап исторического развития Института ревматологии РАМН, в отношении наиболее значимых научных исследований в области ревматических заболеваний, обосновывающий новые направления в изучении этих болезней в ближайшие 5 лет.

Уже в послевоенные годы стало очевидным, что проблема острой ревматической лихорадки (острого ревматического полиартрита, острого ревматизма, по терминологии тех лет) приобрела значительное народно-хозяйственное и социальное значение в связи с достаточно широкой распространенностью, быстрым формированием пороков сердца, нередко сложных, сочетанных, и ранней летальностью.

В 1958 г. по решению Совета Министров РСФСР был создан Государственный научно-исследовательский Институт ревматизма МЗ РСФСР, на который и были возложены функции Главного института в СССР по проблеме "Ревматизм и болезни суставов". Инициатором создания Института и его первым директором был академик А.И. Нестеров, разработавший и активно развивавший проблему и ревматизма в широком плане, и других наиболее распространенных болезней суставов и позвоночника, как и получавших в те годы интенсивное развитие системных заболеваний соединительной ткани. Эта изначальная идея А.И. Нестерова по объединению ряда сходных по патогенезу болезней и была заложена в структуру вновь созданного Института, в котором к моменту открытия клиники 4 ноября 1958 г., было организовано 4 отделения - по изучению ревматизма (академик А.И. Нестеров), инфекционного неспецифического полиартрита (профессор М.Г. Астапенко), пограничных форм (академик Е.М. Тареев), детского ревматологического отделения (профессора Д.Д. Лебедев и А.В. Долополова), а также целый ряд лабораторий прикладного и теоретического плана, создавших превосходную базу для совершенствования диагностики, а также изучения этиологии, патогенеза и патологии всего перечисленного выше круга болезней. Трудно переоценить заслугу А.И. Нестерова к привлечению к работе в Институте, кроме вышеперечисленных ученых, академика А.И. Струкова (патоморфология), профессоров А.А. Тустановского и А.И. Кветковской (биохимия соединительной ткани), Г.В. Орловской (гистология), В.И. Сачкова (клиническая иммунология), И.М. Лямперт (стрептококковая инфекция), Б.Г. Лейтес (организация борьбы с ревматизмом). Позже были созданы отдел эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний (профессор Л.И. Беневоленская), фармакотерапии (профессор Я.А. Сигидин) и др. Как очевидно из перечисленного, с самых начальных моментов организации Института направления научной деятельности концентрировались на клинко-организационном и теоретическом, позволившие достаточно быстро получить убедительные данные по распространенности, клинике и патоморфологии наиболее распространенных болезней, их лечению, а также заложить основы понимания стадийности патогенеза поражения соединительной ткани (мукоидное, фибриноидное набухание, воспаление и др.), клинко-иммунологических основ диагностики и иммуно-патогенеза ревматизма, суставных и системных проявлений перечисленных выше заболеваний.

Подводя краткий итог проведенных за прошедшие годы исследований, необходимо условно выделить, по крайней мере, три направления развития: I - изучение ревматизма в клинко-патогенетическом аспекте, II - глубокое исследо-

вание всех проблем ревматоидного артрита и системных (диффузных) болезней соединительной ткани и III - дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника.

По I направлению, начавшемуся с момента открытия Института и продолжающемуся до последних лет, были представлены доказанные данные по безусловной роли β -гемолитического стрептококка группы А как этиологического фактора, обосновавшего весьма эффективную первичную и вторичную профилактику.

Трудно переоценить идею А.И. Нестерова по разработке характеристики активности ревматического процесса - высокой (III степень, максимальная), умеренной (II степень) и минимальной (I степень), и неактивной фазы, основанных на различных клинических проявлениях, электро-фоно-рентгенологических симптомов и лабораторных показателей, включавших как показатели воспалительной, так иммунологической активности. По сути, этот принцип дифференцированного определения активности, остроты начала и течения ревматизма был положен в основу и других классификаций, разработка которых началась в эти же сроки, но потребовала более тщательных и длительных наблюдений. И хотя предложенная А.И. Нестеровым и принятая в 1946 г. рабочая классификация и номенклатура ревматизма расширяла рамки болезни за счет включения в клинко-анатомическую характеристику поражений различных органов и систем, она сыграла чрезвычайно важную роль в понимании необходимости дифференцированной оценки остроты начала и течения болезни. Понятно, что потребовалось немало лет, чтобы к началу 90-х годов XX века, на основе изучения острого эпидемического ("солдатского") ревматизма обоснованно вернуться к обозначению болезни как острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и уточнить, что основу ревматического поражения сердца определяет ревматический вальвулит, а не миокардит.

Не менее важным было тщательное изучение семейно-генетической предрасположенности, на роль которой в развитии ОРЛ указал еще А.А. Кисель, но только Л.И. Беневоленской с соавт. была предложена многофакторная модель - генетически - средовая, показавшая, что семейный ревматизм встречается в 6 раз чаще, чем популяционный, и по родителям и сибсам, и при браке "больной-здоровый". Позже Н.А. Шостак установила связь ОРЛ и ревматических пороков сердца с носительством аллоантигена В-лимфоцитов D8\17.

Огромная многосторонняя исследовательская работа была проведена по изучению противовоспалительной терапии ОРЛ и дифференцированному ее применению (глюкокортикоидов (ГК) в средних дозах или активных нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП, в первую очередь, индометацина и вольтарена), в сочетании с антибиотиками в острый период и продолжение бициллинпрофилактики в последующие 3-5 лет после атаки ОРЛ или пожизненное ее проведение при сформированном ревматическом пороке (пороках) сердца.

Пожалуй, впервые на модели ОРЛ была показана значимость образования широких масс врачебной общественности и населения в соблюдении принципов ранней диагностики ОРЛ и профилактики ее обострений.

Тем не менее и в начале XXI века, как это видно в табл., проблема ОРЛ остается высоко значимой для всех групп населения: для детей и подростков в связи со значительными показателями первичной и общей заболеваемости, а для взрослых - из-за необходимости понимания, что классифицируется как ОРЛ.

Таблица

ОРЛ - заболеваемость

Возраст	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.
Дети (0-17 лет)	4269	3940	3585	3969
Взрослые	12907	10223	8655	7776
ОРЛ - первичная заболеваемость				
Дети (0-17 лет)	1700	1748	1408	1723
Взрослые	3006	2872	2341	2175

Таким образом, ОРЛ и в начале XXI века остается острым системным воспалительным заболеванием с преимущественным и наиболее тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы, развитием пороков сердца в исходе болезни у ряда больных. В настоящее время не вызывает сомнений, что ОРЛ поражает в основном детей и подростков, молодых людей после перенесенной острой носо-глоточной А-стрептококковой инфекции. Но в то же время все больше накапливается данных о роли особых ревмато-генных А-стрептококков, в молекулах М-протеина которых, наряду с типоспецифическими эпитопами, находятся эпитопы, способные перекрестно реагировать с тканями сердца, синови и мозга. Реализация стрептококковой ин-фекции, как и развитие феномена молекулярной мимикрии и нарушений клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, обусловлена индивидуальной реактивностью, связанной с семейно-генетической предрасположенностью и носительством В-лимфоцитарного антигена D8\17.

Можно думать, что ревматогенный А-стрептококк, как и другие стрептококковые инфекции, подчиняется циклическим колебаниям с усилением или ослаблением вирулентности микроба, прогнозирование которых имеет большое практическое, в первую очередь профилактическое, значение.

II направление связано с развитием учения о ревмато-идном артрите (РА) и других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). Начавшись с открытием Ин-ститута, научные исследования были направлены, в первую очередь, на совершенствование терминологии и классификации РА, изучение болезни, как системной с начала ее развития, и раскрытие механизмов ее прогрессирования. В этом отношении большую роль сыграло понимание, что выявление ревматоидного фактора (РФ) - это иммунологический маркер болезни, являющийся показателем аутоим-мунного патогенеза, а, следовательно, системного процес-са. Так была установлена роль ревматоидных узелков как показателей активности и системности, а также описаны различные проявления системности поражения. Трудно пе-реоценить данные по изучению клинко-рентгено-функц-иональных механизмов развития суставной быстро нараста-ющей инвалидизации и конкретных предложений по сни-жению ее прогрессирования и, в целом, ранней инвалиди-зации больных. Разработанные большим коллективом под руководством профессора М.Г. Астапенко принципы ле-чения РА с ранним применением противовоспалительных и цитотоксических препаратов также способствовали сни-жению прогрессирования, однако РА и в настоящее время остается болезнью не до конца изученной. Несмотря на многочисленные поиски этиологических инфекционных факторов, так и не удалось найти достаточно обоснованных данных в пользу того или иного конкретного возбудителя. Однако то обстоятельство, что не была подтверждена роль хронического тонзиллита, с чем и было связано обозначение болезни как "инфекционный неспецифический поли-артрит", позволило внедрить международную терминологию РА, приблизив отечественные исследования к между-народным направлениям, обосновать четкие критерии диа-гноза болезни и ее основных клинических проявлений, соз-дав тем самым основу для разработки новой классифика-ции и поисков новых методов лечения, обоснования сро-ков оперативного вмешательства при далеко зашедших де-структивных артритах.

Необходимо подчеркнуть, что при РА давно обсужда-лась роль семейно-генетического предрасположения в раз-витии болезни (особенно по данным близнецовых исследо-ваний), а преимущественное поражение женщин среднего возраста позволяло обсуждать значение гормональных на-рушений. Но только связь с отдельными локусами систе-мы гистосовместимости HLA, важной функций которой в иммунном ответе является связывание и презентация чуже-родных антигенов для их распознавания Т-лимфоцитами, поставила генетические исследования на новую основу. В исследовании дмн В.А. Мякоткина с коллегами было пока-зано, что носительство HLA-DRB1 повышает вероятность заболевания РА в 8,5 раз, являясь, таким образом, факто-ром риска болезни в русской популяции, особенно при но-сительстве аллели 0401* и 0408*. Кроме того, показано, что наряду с HLA-DRB1* в детерминации подтвержденности к РА может принимать участие ген (гены), локализованные в сегменте q11.2 хромосомы 14. Значение этих исследова-ний трудно переоценить, поскольку выявленные генетиче-ские нарушения могут играть роль факторов риска и необ-ходимости тщательного контроля за носителем этих генов с целью раннего распознавания РА, а, возможно, и преду-преждения болезни.

За прошедшие годы немало сделано в области лечения РА (профессора Я.А. Сигидин, Р.М. Балабанова с сотру-дниками), в частности, по линии применения НПВП для купирования боли и воспаления, внутрисуставного введе-ния ГК и системного назначения малых и средних доз по-следних (метипред), а при выраженности системных прояв-лений проведение пульс-терапии (дмн С.К. Соловьев). Все годы, по мере появления новых патогенетических болезн-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), проводились исследования по совершенствова-нию методик применения, показаний и противопоказаний, выбору отдельных препаратов или их комбинаций, что поз-волило приобрести собственный опыт по применению ами-нохинолиновых производных, сульфасалазина, метотрекса-та, циклофосфамида и циклоспорина и их комбинаций, а в последние годы специально созданного для лечения РА ле-флюномида (синтетического деривата изоксазола). Немало-важно подчеркнуть, что РА в Институте приобрел статус модели для разработки строго контролируемых по эффек-тивности и безопасности, новых лекарственных средств, по проведению слепых, рандомизированных методов лечения, имеющих значение для оценки результатов лечения ревма-тических болезней вообще.

Не меньшее значение имеет разрабатываемая в настоя-щее время биологическая терапия, прежде всего антицито-киновая, направленная на воздействие на ключевые им-мунные механизмы ревматоидного воспаления. Получен-ные первые результаты (кмн Г.В. Лукина, профессор Я.А. Сигидин) позволяют надеяться, что дальнейшее изучение эффективности и переносимости этих препаратов также улучшит общие результаты лечения и прогноз. В последние годы получены первые результаты по нейтрализации фак-тора некроза опухоли (ФНО-α) путем назначения больным активным препаратом ремикейд.

При таких системных заболеваниях соединительной ткани, как системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД) также были получены практически важные результаты. Это относится в первую очередь к раз-работке клинических классификаций СКВ (академик В.А. Насонова) и ССД (профессор Н.Г. Гусева), примене-ние которых позволило обосновать наиболее рациональное комплексное лечение этих тяжелых болезней, изменяя их прогноз от абсолютно неблагоприятного, как при острой СКВ, до удовлетворительного, не только с точки зрения уд-линения продолжительности жизни, но ее качества (профессор М.М. Иванова и др.).

Но особенно важны в этом отношении глубокие иссле-дования по дифференциальной диагностике, которая в зна-чительной степени, наряду с клинической, решается с ис-пользованием иммунологических тестов (профессор А.И. Сперанский с сотрудниками). За прошедшие годы изучено

диагностическое и дифференциально-диагностическое значение антинуклеарных факторов (АНФ) для раннего распознавания СКВ и близких заболеваний, антицитоплазматических антител (анти-Ro и анти-La) при своеобразно протекающей подострой красной волчанке. Бесспорным достижением явилось определение антител к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro, La, Sm), а также рибонуклеопротеиду, (PNP), позволившим улучшить дифференциальную диагностику смешанного заболевания соединительной ткани, включающего признаки СКВ, ССД, дерматомиозита и в меньшей мере РА.

Безусловным прорывом в изучении клиники системных ревматических заболеваний (СРЗ) оказалось распознавание антифосфолипидного синдрома (АФС) - вторичного, ассоциирующегося с рядом СРЗ, в первую очередь СКВ, и первичного, быстро завоевавшего позиции общемедицинской проблемы, поскольку клиническая симптоматика АФС встречается при многих заболеваниях в акушерстве и гинекологии, неврологии и кардиологии, нефрологии и пульмонологии и др. Для АФС характерны артериальные и венозные тромбозы в сочетании с кровотечениями (профессор З.С. Алекберова, д-мн Т.М. Решетняк и др.). Исследованиями было показано, что развитие АФС связано с циркуляцией антифосфолипидных антител, что позволяет правильно диагностировать иммуноопосредованные причины тромбозов и проводить антикоагулянтную и иммунокорректирующую терапию, однако АФС по-прежнему трудно диагностируем, что придает ему значение проблемы, нуждающейся в дальнейшем развитии.

Одним из достижений прошедшего 45-летия Института ревматологии РАМН является изучение влияния возраста и пола на развитие, распознавание и особенности течения РБ, соответственно у детей, подростков, взрослых и пожилых людей.

В этом отношении необходимо отметить исследования профессоров А.В. Долгополовой, Н.Н. Кузьминой и к-мн А.В. Шайкова и сотр. по изучению ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), поражающего детей всех возрастов и нередко приводящего к ранней инвалидности из-за тяжелого поражения суставов и системных проявлений.

Немаловажное научно-практическое значение имело тщательное многолетнее наблюдение особенностей течения СКВ у подростков (к-мн О.М. Фоломеева), подросткового РА (к-мн Е. Ю. Логинова), ССД (к-мн М.А. Старовойтова), а также РА и других болезней, начавшихся у больных в пожилом возрасте (д-мн А.М. Сатыбалдыев и др.).

Среди научных исследований Института по II направлению необходимо коротко остановиться на изучении и тем самым привлечении внимания к таким весьма распространенным заболеваниям, как остеоартроз и остеопороз, что и было начато в более поздние периоды деятельности Института. Необходимость изучения этих болезней была обусловлена накоплением в популяции людей старших возрастных групп и появлением новой диагностической техники. К последней в первую очередь относятся различные денситометрические аппараты, определяющие плотность костной массы, а также усовершенствование рентгеновской и ультразвуковой диагностики, как и магнитно-резонансной техники, объективно регистрирующих изменение пострадавших при остеоартрозе суставов.

За прошедшие годы профессором Э.С. Мач, д-мн А.В. Смирновым и сотр. показана возможность оценить состояние хряща при остеоартрозе и его динамику при лечении, выявить наличие синовитов, включая кисты Бейкера и др.

Исследование по клинике, диагностике и лечению остеоартроза были начаты еще профессором М.Г. Астапенко, но безусловный всплеск произошел в связи с привлечением в клиническую практику не только новой диагностической техники, но и новых методов лечения хондропротекторами, такими как хондроитин сульфат, глюкозамин гидрохлорид или их сочетанием (д-мн Л.И. Алексеева, к-мн Е.С. Цветкова с сотрудниками). Проведенные широкомасштабные исследования последних в сочетании с новыми НПВП,

лучше переносимыми пожилыми людьми, как и локальные процедуры, образование больных в отношении двигательного режима, снижения массы тела, позволили обсуждать значение в генезе остеоартроза активных метаболических процессов в хряще, а не его изнашивания, как об этом думали раньше.

Безусловной революцией в улучшении качества жизни людей стало изучение плотности костной массы в возрастном аспекте и выделение постменопаузального и сенильного остеопороза как наиболее распространенных вариантов, часто осложняющихся переломами шейки бедра, позвонков и нижней трети предплечья. Под руководством профессора Л.И. Беневоленской с сотр. были проведены широкомасштабные специальные клинико-денситометрические исследования, убедительно установившие связь между прочностью кости и ее травмой.

Наряду с этими исследованиями, была также установлена связь остеопороза с рядом прогрессирующих ревматических заболеваний, в первую очередь РА, СКВ, болезнью и синдромом Шегрена (д-мн А.В. Смирнов с соавт.). При этом показано, что применение высоких доз ГК увеличивает риск развития переломов шейки бедра и позвоночника, неблагоприятное сочетание гормональной (медикаментозной) перестройки кости в постменопаузе нередко наблюдается при РА.

К концу XX века были накоплены определенные данные по триггерной роли ряда инфекционных факторов в развитии артритов и они должны получить дальнейшее развитие. Особенно интенсивно изучалась хламидийная инфекция в этиологии реактивных артритов, болезни Рейтера, анкилозирующего спондилоартрита (профессор Э.Р. Агабабова с сотр.). Получены существенные результаты по распространенности Лайм-боррелиоза - системного заболевания, при котором, наряду с суставами, поражаются сердце, ЦНС, кожа (у ряда больных развивается хронический акродерматит). Показано, что *Borrelia burgdorferi*, проникая с укусом клеща в кровь, обладает тропизмом к тканям суставов, сердца и мозга с развитием, соответственно, синовита, кардита и разнообразных поражений нервной системы - от серозного менингита до полирадикулоневритов и периферических невритов черепно-мозговых нервов. Важно подчеркнуть, что во всех этих случаях антибиотики достаточно эффективны, особенно при раннем применении. В будущем необходимо исследовать конкретные механизмы персистенции инфекций и причин реализации тех или иных заболеваний.

Весьма интересные данные получены в отношении семейно-генетического предрасположения к РБ. Например, установлено "накопление" анкилозирующего спондилоартрита в отдельных семьях. Доказательством роли генетических факторов является достаточно высокая распространенность в отдельных семьях анкилозирующего спондилоартрита и значительное более частое обнаружение болезни у ближайших родственников. Обследование лиц, являющихся носителями В-27.05 антигена HLA, позволило изучить стертые, неполные формы этой болезни, и задача будущих исследований - разработка возможностей ее первичной профилактики. Должны быть продолжены исследования по раннему выявлению конкретных микробных и органических антигенов, способствующих развитию феномена молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма РБ.

Таким образом, полученные за прошедшие годы научные данные укрепили ревматологию как научно-практическую дисциплину с большим теоретическим общемедицинским потенциалом, как это стало очевидным в связи с рождением и развитием таких междисциплинарных научных направлений, как иммунные механизмы воспаления и тромбоцитобразования, а также остеопороза и остеоартроза. Не меньшее значение имеет изучение механизмов нежелательных медикаментозных эффектов, например, ЖКТ-гастропатии и энтеропатии (к-мн А.Е. Каратеев), нефропатии и др.

Именно эти исследования обосновали новые направле-

ния, среди которых изучение взаимоотношения СРЗ и атеросклероза. В этой связи небезынтересно, что еще в середине XX века была общепризнана точка зрения, что ревмокардит и ревматические пороки сердца, как и другие воспалительные ревматические заболевания, находятся как бы в конкурентных взаимоотношениях с атеросклерозом и коронаросклерозом, в частности. Однако последняя четверть прошедшего века показала достаточно частое развитие инфаркта миокарда как при (СКВ), так и при РА. При этом не всегда, а скорее крайне редко, обнаруживались классифические факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, известные по популяционным исследованиям. Поэтому основное внимание уделялось изучению влияния длительной ГК терапии, способствовавшей удлинению жизни больных с системной волчанкой, и, таким образом, реализации возрастных аспектов развития атеросклероза. В последние годы показано, что атеросклеротический процесс, нередко прогрессирующий, обусловлен многообразными факторами. Среди последних, особенно при системной волчанке, обсуждается вопрос о связи атеросклеротического процесса с нередким поражением почек и развитием почечной гипертензии, наличием антифосфолипидных антител. Среди последних гипотез атерогенеза определенное значение придается повышению сывороточного уровня гомоцистеина, обладающего способностью прямого и непрямого повреждения эндотелия. Причина же гипергомоцистеинемии при системной волчанке все еще остается недостаточно ясной. В известной мере неожиданностью были данные о развитии гипергомоцистеинемии у больных РА, леченных метотрексатом, которая связана с антифолатным эффектом последнего. Неудивительно, что в конце XX века и СКВ, и РА стали рассматривать как факторы риска сосудистых катастроф, конкретные причины которых предстоит уточнить. В этом отношении огромное практическое значение имеют накопление клинического и специального материала, тщательное исследование больных и необходимость длительного наблюдения за ними с точки зрения изучения формирования нарушения

липидного обмена и факторов, способствующий поражению сосудистой системы.

От XXI века следует ожидать разработки принципов и более совершенных критериев ранней диагностики РБ - клинической, иммунологической, рентгенологической, ультразвуковой, на основе которых должны быть созданы более совершенные критерии диагноза основных РБ. Задачей будущих исследований также является совершенствование патогенетически обоснованных классификаций основных РБ как инструмента индивидуализации лечения на этапах стационар - поликлиника. Заслуживают дальнейшего внимания объективизация оценки эффективности комплексной терапии и надежности вторичной профилактики обострений. И, наконец, необходимо разрабатывать консервативные и ортопедо-хирургические реабилитационные мероприятия при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, которые позволяли бы отодвинуть на многие годы суставную инвалидизацию.

Обнадеживают принципиально новые направления в лечении хронических воспалительных ревматических заболеваний, в первую очередь, речь идет о лечебном применении антител к фактору некроза опухоли. С одной стороны, поражает быстрота клинического эффекта у клинически безнадежных больных, но в то же время настораживает небезопасность лечения в отношении инфекционных осложнений. Видимо, только будущие исследования помогут определить значение и место биологических препаратов в комплексном лечении перечисленных заболеваний, как возможно и других, при которых исследования только начаты (псориаз, псориатический артрит, полимиозит, гранулематоз Вегенера и др.).

Для дальнейшего развития научных исследований в области клинической и теоретической ревматологии необходимо развивать высокие технологии, которые позволили бы, в первую очередь, создать интегральную программу улучшения ранней диагностики РБ, профилактики, лечения и прогноза, направленную на укрепление здоровья нации.