

- Acta Orthop. Scand., 1995, 66, suppl 266, 208-210.
113. United Nations. The sex and age distributions of population: the 1994 revision of the United Nations global population estimates and projections. New York, UN, 1995.
114. Wallace W.A. The increasing incidence of fractures of the proximal femur: An orthopaedic epidemic. Lancet, 1989, 1413-1415.
115. Wong PCN. fracture epidemiology in mixed South-east Asian community (Singapore). Clin. Orthop., 1966, 45, 55-62.
116. Zetterberg C., Andersson G.J. Fractures of the proximal end of the femur in Goteborg, Sweden, 1940-1979. Acta Orthop. Scand., 1982, 53, 419-423.

Поступила 2.06.2000 г.

УДК: (616. 5-002. 525. 2): 022. 6

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (Обзор литературы)

Д.В.Горячев, О.Н.Егорова, Р.М.Балабанова.

Институт ревматологии (дир. - академик РАМН - В.А. Насонова) РАМН

Системная красная волчанка (СКВ) - заболевание, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунного воспаления, следствием которого является повреждение многих жизненно важных органов и систем [2].

В 50-е годы прошедшего столетия СКВ рассматривалась как фатальное заболевание, так как менее 50% больных оставалось в живых через 4 года после установления диагноза. В 90-е годы десятилетия выживаемость больных СКВ достигала 90% при безусловном улучшении качества жизни пациентов [14].

Очевидность успехов в терапии СКВ сочетается с неясностью этиологии этого заболевания. Предрасполагающими факторами традиционно считаются генетический, гормональный и факторы окружающей среды, среди последних наибольший интерес представляют вирусы, которые рассматриваются некоторыми исследователями в качестве пусковых агентов развития СКВ.

В то же время в мировой литературе по-

явились данные, свидетельствующие о возможности течения вирусных инфекций с клинической картиной СКВ.

На сегодняшний день ясно, что вирусные инфекции могут явиться причиной развития аутоиммунных реакций путем различных механизмов.

В качестве первого рассматривается прямое или опосредованное взаимодействие вирусов с иммунокомпетентными клетками. Этот механизм может быть следствием репликации вирусов в иммунокомпетентных клетках (Т- и В-лимфоцитах, или макрофагах), что происходит при инфицировании вирусами семейства Herpesviridae (EBV, CMV, HHV 6, HSV 1 и 2), вирусом гепатита В, кори, паротита, гриппа, Т-лимфотропного вируса человека (HTLV I и II) [20]. Вирусы обладают определенной тропностью к клеткам. Известно, что вирус Эпштейна-Барр (EBV) является поликлональным стимулятором синтеза широкого спектра антител, но эффекторные клетки могут активироваться и за счет подавления вирусами супрессорных лимфоцитов. Так, у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и поражением печени отсутствуют некоторые клоны супрессоров. Подобный феномен показан в модели на мышцах, зараженных различными типами флавивирусов (ТВЕ-вирус, Langat-вирус). При этом вирусы ингибировали Т-супрессоры аутореактивных Т-лимфоцитов [28].

адрес для переписки:

Д.В.Горячев,
15522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-44-58.

Вирусы могут на генетическом уровне влиять на иммунную систему хозяина за счет непрямого механизма, индуцировать синтез интерферона (ИФН) гамма, который вместе с фактором некроза опухоли (ФНО) усиливает экспрессию МНС I класса, что было показано Kohn L.D. по отношению к ткани щитовидной железы [30].

Более важная роль в запуске вирусами реакций аутоиммунитета отводится молекулам главного комплекса гистосовместимости второго типа (МНС II). Основным индуктором HLA-DR является ИФН-гамма [59], но и прямая индукция вирусами HLA-DR также возможна (41), с последующим усилением экспрессии под действием ФНО, гормонов [58]. Гиперэкспрессия HLA-DR выявляется в эпителии многих органов: альвеолярном эпителии при легочном фиброзе [59], эпителиальных клетках сетчатки, глиальных клетках при рассеянном склерозе [45]. Экспрессия МНСII в неиммунных клетках может привести к презентации аутоантигенов аутореактивным Т-лимфоцитам с последующей их активизацией, заканчивающейся каскадом самоподдерживающегося, неконтролируемого устойчивого иммунного процесса, как было продемонстрировано Feldman и др [6].

Вирусы могут также модулировать рецепцию цитокинов, например ИЛ-6, уровень которого повышен при РА. Нуклеарный фактор, контролируемый ИЛ-6 (NF-IL6), вовлечен в транскрипторную регуляцию генов белков острой фазы и распознает элементы капсида некоторых вирусов как ИЛ-6 [29].

Vanguri и др. [67] показали, что парамиксовирус (вирус болезни Ньюкастла) может проявлять эффект ИФН-гамма, увеличивая экспрессию воспалительных цитокинов в клетках центральной нервной системы (ЦНС), что усиливает хемотаксис лимфоцитов и моноцитов с последующим повреждением ткани.

Второй механизм, по которому вирусы могут запускать аутоиммунный процесс, заключается в синтезе антивирусных антител, которые, с одной стороны, являются основной защитой организма, с другой - обладают повреждающим действием по отношению к клеткам хозяина за счет перекрестных реакций между вирусными антигенами и клетками хозяина.

Молекулярная мимикрия обусловлена сходством последовательности аминокислот, которая может быть случайной или результатом внедрения части вирусного белка в клет-

ку хозяина при вирусной репликации.

Возможность перекрестного реагирования антигенов вируса с аутоантигенами продемонстрировано Rioux и др. [54]. При этом проведен анализ варибельного региона генной последовательности ревматоидного фактора больных РА, являющегося продуктом генов V-lambda-1 и VH3. Показана работа этих генов при синтезе антител к вирусам семейства Herpesviridae, что предполагает зависимость между синтезом пртивовирусных антител и ревматоидным фактором.

Использование моноклональных антител продемонстрировало высокую степень потенциальных возможностей перекрестных реакций между вирусными и человеческими антигенами. Rose и др. показали [55], что моноклональные антитела, генерированные к вирусу Коксаки В4, четко реагируют с нормальными миокардиоцитами. Отложения этих антител обнаруживаются в миокарде пациентов с острым миокардитом [39].

Chapman A.J. и др. [9], исследуя аутореактивность моноклональных антител мышинового цитомегаловируса, установили, что эти антитела реагируют с эпителиальным цитоплазматическим антигеном, находящимся в Нер-2 клетках, и компонентами ЦНС.

Существует гомология и феномен перекрестного реагирования антител между (snRNPs) и протеином ретровируса группы С, что наблюдали у больных СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани [47].

Третий путь воздействия вируса на иммунитет хозяина - изменение антигенного профиля зараженной клетки. Персистенция вируса в клетке, скрытое от иммунной системы хозяина, продолжается до тех пор, пока не произойдет освобождение и выход в циркуляцию антигенных структур, которые распознаются как чужеродные и на них возникает иммунный ответ на собственные модифицированные антигены.

Часто обнаруживаются специфические антитела к тканям, поражаемым вирусной инфекцией. Например, при гепатите С обнаруживаются перекрестные аутоантитела между ядерными антигенами и белком капсида HCV [42], полная гомология которых подтверждена. Такие антитела обнаруживаются у 60% пациентов с гепатитом С, серопозитивных по антителам к HCV. Участие вируса в продукции антител подтверждается тем, что они не

обнаруживаются при отсутствии HCV инфекции [11].

Антитела к двуспиральной ДНК, обнаруживаемые при СКВ, появляются, как показал Fredriksen и др. [19], при полиомавирусной инфекции (BK-virus) у мышей, генетически предрасположенных к проявлениям по типу СКВ. Можно предположить, что вирусная инфекция может запускать продукцию антител к ДНК хозяина.

Второй путь образования аутоантигенов - это появление аутоантигенов *de novo*. Вирусы, особенно связывающиеся с клеточной мембраной, могут инкорпорировать клеточные антигены в капсид и формировать новые антигенные детерминанты, ответственные за аутореактивность. На генетическом уровне вирус может вызвать экспрессию подавленных до того генов с синтезом новых для организма последовательностей. Banki и др. [4] показали, что p40tax ген HTLV-I индуцировал экспрессию двух новых аутоантигенов (44 и 46 kDa), что впоследствии привело к формированию у мышей заболевания, аналогичного РА.

Анти-JO1 у больных с полимиозитом может быть примером вирус-индуцированного изменения антигенов. Эти аутоантитела, оказываясь, связывают гистидил t-РНК-синтетазу и, возможно, являются результатом повреждения клеток миотропным вирусом Коксаки В, связывающимся с гистидил t-РНК-синтазой поражаемых клеток [52].

Существуют многочисленные механизмы, которыми вирусы могли бы запустить или усугубить аутоиммунный процесс, и, видимо, более чем один механизм вовлекается в патогенез аутоиммунного заболевания.

В последнее время обсуждается вопрос о роли вирусной инфекции в развитии апоптоза [56].

Активный поиск инфекционных агентов, участвующих в инициации аутоиммунных процессов, в том числе и СКВ, ведут наиболее оснащенные и высоко котируемые лаборатории мира.

Механизмы участия инфекции в развитии СКВ могут быть различными. Роль молекулярной мимикрии аутоантигенов с бактериальными антигенами показана в Йенском университете (Германия) [42], где была обнаружена зависимость между наличием антител к L7 (рибосомальный белок) и *Chlamydia trachomatis* при СКВ и смешанном заболевании соедини-

тельной ткани.

Имеются данные о том, что антитела к пневмококкам при СКВ перекрестно реагируют с двуспиральной ДНК и являются 3I Vкарпал ассоциированными идиотипом. Четыре антигенсвязывающих фрагмента 3I реагируют с пневмококковым полисахаридом и двуспиральной ДНК. Антитела к пневмококкам, выделенные у здоровых, экспрессируют люпус-ассоциированные идиотипы антител к ДНК [31].

Перейдем к рассмотрению вопроса участия вирусов семейства *Herpesviridae* в патогенезе СКВ. Известно, что с EBV-инфекцией ассоциируются различные патологические состояния [40].

Как показали исследования, проведенные в Оклахомском Университете, у 99% детей и подростков, больных СКВ, выявлялись антитела к EBV против 70% в группе сравнения. Различие в частоте обнаружения антител к EBV нельзя объяснить лишь перекрестной реакцией анти-Sm/RNP аутоантител, так как подобное различие не обнаружено в отношении антител к иным вирусам семейства *Herpesviridae*. Анализ на ДНК EBV в лейкоцитах периферической крови показал EBV-инфекцию у 100% пациентов и 70% в контрольной группе. Эти данные не могут рассматриваться как доказательство этиологической роли EBV в развитии СКВ, однако связь заболевания с инфекцией не вызывает сомнения [27]. Авторы исследования предлагают выделить EBV-инфекцию в качестве фактора риска развития СКВ [23].

Incarrega M. и др. проводили поиск ДНК EBV у 15 пациентов с СКВ в жидкости орофарингеального лаважа с помощью ПЦР и изоляции вирусной культуры. Группой сравнения служили 13 больных инфекционным мононуклеозом и 28 здоровых лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз. Для выбора антигенной области ядерного антигена вируса (EBNA-2) проводили компьютерный анализ и комплексный иммунологический анализ пептида. ДНК EBV выявлена в орофарингеальной жидкости у 8 больных СКВ, а в 6 образцах изолировался вирус. Кроме того, у 50% пациентов с СКВ и 100% пациентов с острой фазой инфекционного мононуклеоза синтезировались IgG антитела к EBNA-2-выделенному синтетическому пептиду, что не отмечено ни у одного из EBV-серопозитивных здоровых доноров. Компьютерный анализ обнаружил высокую степень

гомологии между EBNA-2 последовательностью и антигенной С-терминальной областью SmD1 рибонуклеопротеина, которая является мишенью для антител у части больных СКВ. Исследование показало, что EBV может вызывать персистирующую инфекцию у пациентов с СКВ. Антитела, извлеченные вирусным антигеном EBNA-2, могут перекрестно реагировать с SmD1, что четко демонстрирует роль EBV-специфического иммунного ответа в синтезе SmD1 аутоантител у пациентов СКВ (26). Последние считаются специфичными для СКВ (2). В другой работе показано, что регуляторный белок HSV-1 - ICP27, необходимый для ингибирования сплайсинга белков клеток хозяина, приводит к реорганизации антигенов, связанных с небольшими ядерными рибонуклеопротеиновыми частицами (snRNPs). Оказалось, что ICP27 взаимодействует по крайней мере с двумя белками Sm-антигена: I - массой 85 kDa и II - U1, массой 70-kDa. Характер взаимодействия, кроме изменения фосфорилизации, до конца не ясен [57]. Предполагается участие этого механизма в формировании иммунного ответа на Sm-антиген при СКВ. Следствием EBV-инфекции или инфекции иными вирусами семейства Herpesviridae считают встречающийся при СКВ гемофагоцитарный синдром [68]. С EBV-инфекцией связывают и другие синдромы активации лимфогистиоцитарной системы [63].

В литературе имеются описания отдельных клинических случаев СКВ, индуцированных EBV. Острая EBV-инфекция была подтверждена серологически и обнаружением EBV-антигенов в биоптате почки у 14-летней девушки с острым началом СКВ [15]. Мы тоже наблюдали девушку (неопубликованные данные) 18 лет с клиникой, характерной для СКВ: сыпью по типу «бабочки», выраженной лимфаденопатией, лихорадочным синдромом, гематологическими, иммунологическими нарушениями и подтверждением активной EBV и CMV (цитомегаловирусной) инфекции (высокий титр IgM антител к EBV и CMV).

Относительно роли CMV-инфекции в обострении и индукции СКВ были сообщения японских исследователей [24], которые приводят данные о двух пациентках с СКВ, у первой из которых развилась тромбоцитопения, у второй - протеинурия с предшествующей CMV-инфекцией [24].

Эпидемиологическое исследование, про-

веденное в Англии, выявило значимую ассоциацию между CMV-инфекцией и СКВ. 88 из 97 образцов сыворотки (90,7%), взятых от взрослых пациентов с СКВ, были серопозитивны в отношении CMV-инфекции (ELISA). В контрольных группах CMV обнаруживался только у 32 из 50 (64,0%) взрослых пациентов с ревматоидным артритом и у 42 из 97 (43,3%) здоровых. Для сравнения антитела к HSV-I определялись у 78 пациентов с СКВ (80,4%), у 40 пациентов с РА (80,0%) и у 57 здоровых (58,8%) [53]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу возможного провоцирующего фактора CMV - инфекции.

При СКВ часто происходит присоединение или обострение вирусной инфекции, протекающей крайне тяжело, с измененной клинической симптоматикой. Показано, что частота выявления антител к вирусам семейства Herpesviridae значительно повышена у больных СКВ по сравнению с донорами [1]. Вирусы этого семейства могут вызывать ряд серьезных осложнений у больных СКВ. Herpes simplex (HSV) гепатит является редким осложнением HSV-инфекции с высокой смертностью у нелеченых пациентов. В литературе описан случай HSV-гепатита у 26-летней женщины с очаговой пролиферативной волчаночной нефропатией, который развился после пульс-терапии (1г/м² циклофосфана) и успешно леченый парентеральным введением ацикловира [10]. Имеется сообщение о развитии вирусной varicella-zoster пневмонии [12] и varicella-zoster гепатите [49] при интенсивной терапии СКВ.

Подобно другим вирусам семейства Herpesviridae, HHV-6 и HHV-7 могут реактивироваться в любое время, если происходит супрессия иммунной системы (например, при иммуносупрессивной терапии). Описаны случаи возникновения экзантемы вместе с интерстициальной пневмонией или гепатитом при иммуносупрессивной терапии, в том числе и при СКВ [36].

В большинстве работ не подтверждается взаимосвязь HCV и HBV инфекции с СКВ [3]. Вместе с тем известно, что иммунологический ответ на HCV может включить выработку криоглобулинов, ревматоидного фактора, АНФ, антикардиолипинов, антител к щитовидной железе, к клеткам печени/почек/микросомам (anti-LKM). Данные о существовании связи антифосфолипидного синдрома (АФС) с этой инфекцией не получают подтверждения. По

результатам работ испанских исследователей, частота выявления антител к HCV у пациентов с АФС низка и аналогична частоте у здоровых [48]. Показано, что антитела к кардиолипинам (АКЛ) в сыворотке HCV-позитивных пациентов с талассемией отличаются по своим иммунологическим параметрам от АКЛ, которые обнаруживаются у пациентов с СКВ [21]. Кроме того, у больных с СКВ возможно появление ложнопозитивных результатов при иммуноферментном анализе на антитела к HCV и иммуноблотинге более чем в 50% случаев [32]. При сочетании СКВ с хронической HBV инфекцией волчанка менее активна, включая менее выраженную протеинурию и более низкую концентрацию антител к двуспиральной ДНК, чем у HBsAg-негативных пациентов с СКВ. Авторы делают вывод, что интерферон-альфа и -гамма могут играть протективную роль в вышеуказанном феномене [38].

Участие ретровирусов в инициации СКВ активно обсуждается [60]. Исследование роли ретровируса человека 5 (HRV-5) в развитии аутоиммунных заболеваний показало, что вирусная ДНК обнаруживалась чаще всего в синовиальной оболочке при РА (53%), реже в сыворотке больных РА (12%) и СКВ (16%) и лишь в 1 случае более чем из 200 больных другими аутоиммунными заболеваниями [22].

При СКВ не получено данных, свидетельствующих о наличии в лейкоцитах периферической крови продуктов репликации HTLV-I (велись поиски pol-, env-, gag-, LTR- и tax-регионов) при использовании ПЦР и иммуноферментного анализа антител к этим последовательностям [37]. Вместе с тем отмечена частая ассоциация HTLV-I инфекции с IgA АКЛ [17] и синдромом Шегрена [61], что не исключает участие этого вируса в расширении клинической симптоматики у больных СКВ, за счет присоединения HTLV-I ассоциированной миелопатии/тропического спастического парализа (НАМ/TSP) [44].

Сочетание ВИЧ-инфекции и СКВ наблюдалось крайне редко. Описывают клиническое улучшение СКВ с исчезновением аутоантител при заражении больной ВИЧ [18]. Подобный феномен наблюдается и при экспериментальных исследованиях. Так, введение ретровирусов улучшает течение экспериментальной СКВ у мышей, однако при отсутствии мышинной СКВ порождает иммунный ответ, который сопровождается массивной продукцией потенци-

ально патогенных аутоантител [43]. Однако в последнее время увеличивается число сообщений о случаях возникновения СКВ на фоне ВИЧ-инфекции [33]. Авторы указывают на 4 случая СКВ у больных ВИЧ инфекцией. В другом исследовании при биопсии почек 10 больных СКВ и ВИЧ инфекцией были выявлены различные варианты волчаночного нефрита [19]. Курс противовирусной терапии способствует ремиссии волчаночноподобного гломерулонефрита у больного ВИЧ-инфекцией [62].

Обращает на себя внимание сходство некоторых иммунологических феноменов при СКВ и ВИЧ инфекции. ВИЧ-инфекция протекает с низкими уровнями рецептора С1 компонента (CR1) на эритроцитах, что считается характерным для СКВ [34], волчаночный антикоагулянт наблюдается с частотой от 8 до 70% у больных ВИЧ инфекцией [65]. Уровень sIL-2R - повышен при аутоиммунных заболеваниях: СКВ, РА и хронической вирусной инфекции, например, HBV, HCV или HTLV-I (64). Обнаружено, что сыворотка одной трети пациентов с СКВ реагирует с белком р24 ВИЧ без наличия инфекции самой по себе [13]. Не исключено, что эта последовательность обладает групповой специфичностью для ретровирусов.

Возбудитель пятой болезни или инфекционной эритемы, встречающейся прежде всего у детей - парвовирус В19 (PV-B19) - вызывает несколько значимых синдромов, которые в совокупности могут наблюдаться при СКВ и других системных заболеваниях. Вирус инфицирует клетки - предшественники эритроцитарного ряда с развитием длительно сохраняющейся анемии у больных с иммунодефицитом, а у пациентов с предшествовавшими гематологическими нарушениями может возникнуть апластический криз. Этот вирус у взрослых часто вызывает артриты, а у беременных женщин - водянку и смерть плода [51].

PV-B19 может симулировать картину СКВ [5] с развитием лихорадки, лимфаденопатии, анемии, тромбоцитопении, поражения почек, при отсутствии АНФ, антител к ДНК, что должно наводить на мысль о необходимости исследования на PV-B19. В описанном случае [5] хроническая PV-B19 инфекция была подтверждена наличием IgM и IgG антител к VP-1 и VP-2 антигенам, ДНК-B19 методом ПЦР в костном мозге и селезенке. Авторы считают, что терапия стероидами и иммунодепрессантами должна быть очень осторожной при веро-

ятной СКВ, потому что она потенциально может вызывать хронизацию В19-инфекции и угрожающее жизни течение заболевания [5]. О важности включения В19-инфекции в дифференциальный диагноз при постановке диагноза СКВ говорят и другие исследователи [50].

У 4 детей с PV-B19 инфекцией была первоначально диагностирована СКВ на основании клинических (лихорадка, сыпь, артриты) и гематологических (лейкопения, тромбоцитопения) признаков. В трех из этих случаев течение болезни закончилось полным выздоровлением и нормализацией гематологических показателей в течение 18 месяцев, у одного ребенка приняло хроническую форму [66].

В другом сообщении, касающемся 7 детей в возрасте от 6 до 15 лет, показана идентичность симптоматики PV-B19 инфекции и СКВ: эритема в зоне "бабочки", артралгии, спленомегалия и слабость, СОЭ от 2 до 68 мм/ч. У шести из семи выявились АНФ в титрах от 1:40 до 1:640, у двух - антитела к Scl-70 и у 5 - антитела к Sm, RNP, SS-A (Ro) или SS-B (La), у двух - повышенный ревматоидный фактор (24 и 271 МЕ/мл). У всех отмечено повышение IgM и у IgG антител к PV-B19. К третьему месяцу, у троих детей отмечено улучшение, но у четырех продолжала сохраняться спленомегалия до 14, 40, 78, и 120 недель, на фоне симптоматического лечения [46].

Имеется еще одно описание пациентки 26 лет, страдавшей в течение 3 лет СКВ, обострение болезни которой проявилось лихорадкой, миалгиями, артралгиями, постоянной тошнотой. При лабораторных исследованиях выявлена панцитопения со снижением гемоглобина до 30 г/л. Поддерживающая терапия азатиоприном по 50 мг трижды в день была прекращена пациенткой несколькими неделями ранее. Дифференциальный диагноз включал обострение СКВ, токсическое повреждение костного мозга азатиоприном или вирусной инфекцией, вовлекающей костный мозг. Серологическое исследование и дальнейшее течение заболевания подтвердили наличие острой PV-B19-инфекции [35].

PV-B19 - возбудитель инфекционной эритемы, которая прежде всего встречается у детей в возрасте от 4 до 15 лет. Инкубационный период - от 4 до 7 дней. Продромальная стадия сопровождается лихорадкой, головной болью, недомоганием, болями в мышцах, респираторными проявлениями, иногда тошнотой, болями в животе, которые проходят за несколько дней.

Кожная сыпь с развитием сливающейся эритемы на щеках, макулопапулезной эритематозной сыпи на конечностях и реже туловище имеет характерный кружевной рисунок, но может быть сливной, по типу коревой сыпи, пурпуры или кольцевой с вовлечением ладоней и подошв. Сыпь обычно сохраняется в течение 1 - 2 недель, но может рецидивировать после короткого перерыва от нагрева, солнечного света или других стимулов. Для взрослых сыпь менее типична, кожа лица вовлекается реже (только 50% женщин и 35 % мужчин). Парвовирус-B19 чаще вызывает три типа экзантемы: макулопапулезную эритему или везикопапулезную экзантему, реже макулярную экзантему и пурпуру, включающую васкулярную, тромбоцитопеническую и несосудистые нетромбоцитопенические формы по типу "носок" и "перчаток". Другие проявления, более редки: генерализованное livedo, полиморфная сыпь, волчаночноподобная сыпь и синдром Кавасаки [16].

Артралгия и/или артрит, которые могут иметь место при В19 инфекции, могут сопровождать или следовать за кожной сыпью. Артропатия встречается чаще у женщин (59% против 30% у мужчин) и может протекать без других предшествующих или параллельных признаков. Вовлечение суставов при этой инфекции обычно симметрично и множественно, с поражением проксимальных межфаланговых и пястнофаланговых суставов и одновременно коленных, лучезапястных и голеностопных суставов. Для детей при В19 инфекции артропатия не характерна и встречается реже чем в 10 % случаев, в виде асимметричного артрита (чаще коленных суставов), регрессирующего в течение месяца. У трети пациентов эти признаки могут сохраняться в течение нескольких месяцев, особенно у пациентов с HLA-DR4. Хотя некоторые из этих случаев могут удовлетворять критериям ревматоидного артрита, в большинстве работ не найдено свидетельств участия PV-B19 инфекции в патогенезе ревматоидного артрита [51]. Острая артропатия, вызванная PV-B19 вирусом, полностью соответствует критериям ACR для ревматоидного артрита, в то же время некоторые симптомы этой инфекции соответствуют критериям СКВ [7].

Лабораторные показатели включают умеренную анемию (результат прерванного эритропоэза) с низкими числом ретикулоцитов, более выраженную в продромальный период,

когда может наблюдаться умеренная нейтропения и тромбоцитопения. В некоторых случаях эти изменения сопровождаются увеличением СОЭ и уровня печеночных трансаминаз, снижением концентрации компонентов компонента и появлением различных аутоантител, таких как антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, АКЛ, антитела к лимфоцитам, ревматоидный фактор и другие. Особо важно отметить, что при иммунодепрессии PV-B19 инфекция часто приводит к постоянной анемии из-за неспособности иммунной системы продуцировать нейтрализующие антитела. Анемия часто ассоциируется с тромбоцитопенией и нейтропенией. Анемия, связанная с PV-B19-персистирующей инфекцией, обычно серьезна и может перейти в апластический криз [51].

Таким образом, этиологическое значение вирусной инфекции при СКВ активно изучается и обсуждается. Не подтверждается существование специфического возбудителя, но и не отвергается инициация вирусами аутоиммунных нарушений. Особо следует подчеркнуть необходимость проведения дифференциальной диагностики в случаях вероятной или неуточненной СКВ, под маской которой может скрываться вирусная инфекция.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувилов Г.Н. Значение антител к семейству Herpesviridae при ревматических заболеваниях. Тер. арх., 1998, 5, 70, 41.
2. Ревматические болезни. Руководство для врачей под ред. Насоновой В.А. и Бунчука Н.В. М., Медицина, 1997.
3. Abu-Shakra M., El-Sana S., Margalith M., Sikuler E., Neumann L., Buskila D. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. Lupus, 1997, 6, 6, 543-544.
4. Banki K, Ablonczy E, Nakamura M, Perl A. Effect of p40tax activator of Human T Cell lymphotropic virus type I on expression of autoantigens. AIDS Res. Hum Retrov., 1994, 10, 303-308.
5. Banno S., Matsumoto Y., Sugiura Y., Ueda R. Human parvovirus B19 infection mimicking systemic lupus erythematosus: case report. Ryumachi, 1997, 37, 4, 581-586.
6. Bottazzo G.F., Pujol-Borell R., Hanafusa T., Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet, 1983, 2, 1115-1119.
7. Caramaschi P., Zeminian S., Carletto A., Biasi D., Marino A., Bambara L.M. Parvovirus B19 infection and rheumatic diseases. Rev. Rhum. Engl. Ed., 1996, 63, 11, 846-853.
8. Chang B.G., Markowitz G.S., Seshan S.V., Seigle R.L., D'Agati V.D. Renal manifestations of concurrent systemic lupus erythematosus and HIV infection Am J. Kidney Dis, 1999, 33, 3, 441-449.
9. Chapman A.J., Farrell H.E., Thomas J.A., Papdimitiou J.M., Garlepp M.J., Scalzo A.A., Shellam G.R. A murine cytomegalovirus-neutralizing monoclonal antibody exhibits autoreactivity and induces tissue damage in vivo. Immunology, 1994, 81, 435-43.
10. Chung A.B., Fas N. Successful acyclovir treatment of herpes simplex type 2 hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and meta analysis. Am. J. Med. Sci., 1998, 316, 6, 404-407.
11. Cooke A, Lydyard PM, Roitt IM. Mechanisms of autoimmunity: a role of cross-reactive anti-idiotypes. Immunol. Today, 1983, 4, 170-175.
12. De la Cruz Morron I., Alfageme Michavila I., Munoz Lucena F., Ramos P., Rojas J.L., Garcia Polo C. Pneumonia due to varicella zoster virus in adults: a review of 13 cases. Arch. Bronconeumol, 1999, 35, 7, 357-359.
13. Deas J.E., Liu L.G., Thompson J.J., Sander D.M., Soble S.S., Garry R.F., Gallaher W.R. Reactivity of sera from systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1998, 5, 2, 181-185.
14. Diberner R.M., M.D. & Colman, Carol. The Lupus Handbook for Women. NY: Simon & Schuster, 1994.
15. Dror Y., Blachar Y., Cohen P., Livni N., Rosenmann E., Ashkenazi A. Systemic lupus erythematosus associated with acute Epstein-Barr virus infection. Am J Kidney Dis., 1998, 32, 5, 825-828.
16. Etienne A., Harms M. Cutaneous manifestations of parvovirus B19 infection. Presse Med, 1996, 25, 25, 1162-1165.
17. Faghiri Z., Wilson W.A., Taheri F., Barton E.N., Morgan O.S., Gharavi A.E. Antibodies to cardiolipin and beta2-glycoprotein-1 in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Lupus, 1999, 8, 3, 210-214.

18. Fox R.A., Isenberg D.A. Human immunodeficiency virus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 6, 1168-1172.
19. Fredriksen K., Osei A., Sundsfjord A., Traavik T., Rekvig O.P. On the biological origin of anti dsDNA antibodies: systemic lupus erythematosus related anti-dsDNA antibodies are induced by polyomavirus BK in lupu-prone (NZBxNZW) F1 hybrids, but not in normal mice. *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 66-70.
20. Fukui T., Sugita K., Ichikawa H., Negishi A., Kasai H., Tsukagoshi H. Human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy and myasthenia gravis: a possible association? *Eur. Neurol.*, 1994, 34, 158-161.
21. Giordano P., Galli M., Del Vecchio G.C., Altomare M., Norbis F., Ruggeri L., Petronelli M., de Mattia D. Lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br. J. Haematol.*, 1998, 102, 4, 903-906.
22. Griffiths D.J., Cooke S.P., Hervre C., Rigby S.P., Mallon E., Hajeer A., Lock M., Emery V., Taylor P., Pantelidis P., Bunker CB., du Bois R., Weiss R.A., Venables P.J. Detection of human retrovirus 5 in patients with arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 3, 448-454.
23. Harley J.B., James J.A. Epstein-Barr virus infection may be an environmental risk factor for systemic lupus erythematosus in children and teenagers [letter] *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 8, 1782-1783.
24. Hayashi T., Lee S., Ogasawara H., Sekigawa I., Iida N., Tomino Y., Hashimoto H., Hirose S. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus*, 1998, 7, 8, 561-564.
25. Hemmerich P., Neu E., Macht M., Peter H.H., Krawinkel U., von Mikecz A. Correlation between chlamydial infection and autoimmune response: molecular mimicry between RNA polymerase major sigma subunit from *Chlamydia trachomatis* and human L7. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28, 11, 3857-3866.
26. Incaprera M., Rindi L., Bazzichi A., Garzelli C. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 3, 289-294.
27. James J.A., Kaufman K.M., Farris A.D., Taylor-Albert E., Lehman T.J., Harley J.B. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 12, 3019-3026.
28. Khozinsky V.V., Semenov B.F. In vivo inhibition by intact mouse serum of the activity of the flavivirus-induced T-suppressors of autoreactive T-lymphocytes. *Acta-Virol-Praha*, 1984, 28, 212-217.
29. Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. *J. Autoimm.*, 1992, 5, suppl A, 123-132.
30. Kohn L.D., Kosugi S., Ban T., Saji M., Ikuyama S., Hidaka A., Shimura H., Akamizu T., Tahara K. Molecular basis for the autoreactivity against thyroid stimulating hormone receptor. *Int. Rev. Immunol.*, 1992, 9, 135-165.
31. Kowal C., Weinstein A., Diamond B. Molecular mimicry between bacterial and self antigen in a patient with systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29, 6, 1901-1911.
32. Kowdley K.V., Subler D.E., Scheffel J., Moore B., Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1997, 25, 2, 437-439.
33. Kudva Y.C., Peterson L.S., Holley K.E., Wright A.J., Hunder G.G. SLE nephropathy in a patient with HIV infection: case report and review of the literature. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 10, 1811-1815.
34. Lach-Trifilieff E., Marfurt J., Schwarz S., Sadallah S., Schifferli J.A. Complement receptor 1 (CD35) on human reticulocytes: normal expression in systemic lupus erythematosus and HIV-infected patients. *J. Immunol.*, 1999, 162, 12, 7549-7554.
35. Langgartner J., Andus T., Hemauer A., Scholmerich J., Lang B. Imitation of an acute exacerbation of established systemic lupus erythematosus caused by parvovirus B19 infection. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1999, 124, 28-29, 859-862.
36. Lasch J.A., Klussmann J.P., Krueger G.R. Human herpesviruses 6 and 7. Basic principles and possible significance for dermatology. *Hautarzt*, 1996, 47, 5, 341-350.
37. Lipka K., Tebbe B., Finckh U., Rolfs A. Absence of human T-lymphotropic virus type I in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1996, 21, 1, 38-42.
38. Lu C.L., Tsai S.T., Chan C.Y., Hwang S.J., Tsai C.Y., Wu J.C., Lu R.H., Lin B.C., Lee S.D. Hepatitis B infection and changes in interfer-

- on-alpha and -gamma production in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 12, 4, 272-276.
39. Maisch B., Trostel-Soder R., Stechmesser E., Berg P.A., Kochseik K.K. Diagnostic relevance of humoral and cell mediated immune reactions in patients with acute viral myocarditis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, 48, 533-545.
40. Martrinez Aguilar N.E., Guido Bayardo R., Vargas Camano M.E., Compan Gonralez D., Ramirez Ojeda H. Clinical polymorphism in Epstein-Barr virus infection. *Rev. Alerg. Mex.*, 1997, 44, 2, 45-50.
41. Maudsley D.J., Pound J.D. Modulation of MHC antigen expression by viruses and oncogenes. *Immunol. Today*, 1991, 12, 429-431.
42. Mishiro S., Hoshi Y., Takeda K. Non A, non B hepatitis specific antibodies directed at a host-derived epitope: implication for an autoimmune process. *Lancet*, 1990, 11, 1400-1403.
43. Mittleman B.B., Morse H.C., Payne S.M., Shearer G.M., Mozes E. Amelioration of experimental systemic lupus erythematosus (SLE) by retrovirus infection. *J. Clin. Immunol.*, 1996, 16, 4, 230-236.
44. Miura T., Tanaka H., Makino Y., Okamoto K., Iida T., Komura K., Fukawa E., Hirano F., Makino I. Human T cell leukemia virus type I-associated myelopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.*, 1999, 38, 6, 512-515.
45. Mokhtarian F., Shi Y., Zhu P.F., Grob D. Immune responses, and Autoimmune outcome, during virus infection of the central nervous system. *Cell. Immunol.*, 1994, 157, 195-210.
46. Moore T.L., Bandlamudi R., Alam S.M., Neshher G. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1999, 28, 5, 314-318.
47. Mountz J.D., Talal N. Retroviruses, apoptosis and autogenes. *Immunol. Today*, 1993, 14, 532-536.
48. Munoz-Rodriguez F.J., T'assies D., Font J., Reverter J.C., Cervera R., Sranchez-Tapias J.M., Mazzara R., Ordinas A., Ingelmo M. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 5, 770-773.
49. Muraoka H., Tokeshi S., Abe H., Miyahara Y., Uchimura Y., Noguchi S., Sata M., Tanikawa K. Two cases of adult varicella accompanied by hepatic dysfunction. *Kansenshogaku Zasshi*, 1998, 72, 4, 418-423.
50. Naides S.J. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1998, 24, 2, 375-401.
51. Neshher G., Moore L. T. Human Parvovirus Infection. *Infect. Med.* 1997, 14, 8, 637-638, 640-642.
52. Rabausch-Starz I., Schwaiger A., Grunewald K, Muller-Hermelink HK, Neu N. Persistence of virus and viral genome in myocardium after coxsackievirus B3 induced murine myocarditis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 96, 69-74.
53. Rider J.R., Ollier W.E., Lock R.J., Brookes S.T., Pamphilon D.H. Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1997, 15, 4, 405-940.
54. Rioux J.D., Rauch J., Silvestri L., Newkirk M.M. A human rheumatoid factor C304 shares VH and VL gene usage with antibodies specific for ubiquitous human viral pathogens. *Scand. J. Immunol.*, 1994, 40, 350-354.
55. Rose N.R., Herskowitz A., Neumann D.A., Neu N. Autoimmune myocarditis: a paradigm of post-infection autoimmune disease. *Immunol. Today*, 1988, 9, 117-120.
56. Rosen A., Casciola-Rosen L. Autoantigens as substrates for apoptotic proteases: implications for the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Cell Death Differ*, 1999, 6, 1, 6-12.
57. Sandri-Goldin R.M., Hibbard M.K. The herpes simplex virus type 1 regulatory protein ICP27 coimmunoprecipitates with anti-Sm antiserum, and the C terminus appears to be required for this interaction. *J. Virol*, 1996, 70, 1, 108-118.
58. Schattner A., Rager-Zisman B., Virus-induced autoimmunity. *Rev. Infect. Dis*, 1990, 12, 205-218.
59. Schattner A. Interferons and autoimmunity. *Am. J. Med. Sci.*, 1988, 295, 532-544.
60. Sekigawa I., Kaneko H., Hishikawa T., Hashimoto H., Hirose S., Kaneko Y., Maruyama N. HIV infection and SLE: their pathogenic relationship. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 2, 175-180.
61. Setoyama M., Mizoguchi S., Eizuru Y. Human T-cell lymphotropic virus type I infects eccrine sweat gland epithelia. *Int. J. Cancer*, 1999, 80, 5, 652-655.
62. Sraer J.D., Peraldie M.N. Human immuno-

- deficiency virus and acute renal insufficiency. Bull. Acad. Natl. Med., 1997, 181, 9, 1763-1779.
63. Strephan J.L., Galambrun C. Lymphohistiocyte activation syndromes associated with Epstein-Barr virus. Pathol. Biol. (Paris), 1997, 45, 2, 131-136.
64. Sugimoto H., Hashimoto N., Suzuki S., Gejyo F. The clinical significance of the measurement of serum soluble interleukin-2 receptors in various diseases. Rinsho Byori, 1996, 44, 2, 176-182.
65. Toulon P. Hemostasis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Biol. Clin. (Paris), 1998, 56, 2, 153-160.
66. Trapani S., Ermini M., Falcini F. Human parvovirus B19 infection: its relationship with systemic lupus erythematosus. Semin. Arthr. Rheum., 1999, 28, 5, 319-325.
67. Vanguri P., Farber J.M. IFN and Virus-inducible expression of an Immediate early gene, *crg-2/IP-10*, and a delayed gene *I-A*, in Astrocytes and Microglia. J. Immunol., 1994, 152, 1411-1418.
68. Wong K.F., Chan J.K., Lo E.S., Wong C.S. A study of the possible etiologic association of Epstein-Barr virus with reactive hemophagocytic syndrome in Hong Kong Chinese. Hum. Pathol., 1996, 27, 11, 1239-1242.

Поступила 1.03.2000 г.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: (616-002. 78)-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРЫ

В.П.Павлов, Б.А.Асин, С.А.Макаров, Г.А.Матушевский
Институт ревматологии (дир. - академик РАМН - В.А.Насонова) РАМН

Депозиты мочевой кислоты (тофусы) чаще всего располагаются в области суставов кисти, локтевых, стоп, вызывая неудобства при ручном труде, письме, ношении обуви. При самопроизвольном вскрытии тофусов выделяется содержимое через свищ, создавая дополнительные бытовые трудности из-за необходимости частой смены загрязненного белья, постоянной влажности обуви. Причиной обращения к врачу служат также косметические факторы: гигантские и множественные тофусы обезображивают кисти и другие части тела и конечностей.

Под нашим наблюдением находилось 14 больных хронической подагрой (тофусная форма), 13 мужчин и одна женщина в возрасте от 27 до 57 лет, в среднем 43 года, с длительностью

тью подагры от 5 до 20 лет. Все эти больные были прооперированы в хронической стадии, вне обострения подагры. Приводим клинический пример.

Больной С., 47 лет, инвалид II группы, поступил в клинику Института ревматологии РАМН 7.12.1999 г. Диагноз при поступлении: подагра, хронический подагрический диатез, множественные тофусы. Страдает подагрой в течение 20 лет. За последние 6 лет отметил учащение приступов подагры, формирование множества тофусов в области кистей, локтевых суставов, стоп. В течение всего периода заболевания принимает НПВП, аллопуринол, гипотензивные препараты, внутрисуставно - кортикостероиды. При обследовании отмечен нормостенический статус больного. Множественные тофусы - гигантские до 8х6х4 см в области локтевого сустава, средние - в области кисти - до 5-6 см³, небольшого размера - 1-2 см³ в области стоп.

Некоторые тофусы инфильтрируют кожу

Адрес для переписки:
В.П.Павлов,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-44-66.