

М.М. Иванова

Москва

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО ИНСТИТУТА РЕВМАТОЛОГИИ АМН СССР В 1958–1984 ГГ.

*Контакты: Маргарита Михайловна Иванова**Contact: Margarita Mikhailovna Ivanova sokrat@iramn.ru*

Проблема здоровья человека с давних времен приобрела характер международной. Чрезвычайно ярко это проявилось в совместной борьбе многих стран с особо опасными инфекциями, уносящими миллионы жизней. Не удивительно, что в качестве следующего этапа после успеха борьбы с инфекционными заболеваниями стала привлекать общественное внимание проблема хронических неинфекционных болезней.

Ревматизм (или, по международной классификации, ревматическая лихорадка), поражающий лиц молодого возраста и в последующем неизменно приводящий к инвалидности в связи с формированием пороков сердца, явился первой болезнью, проблема борьбы с которой стала решаться международными усилиями. Разработка критериев диагностики этого коварного заболевания, поиски методов наиболее эффективного лечения и мер предупреждения стали первыми задачами Международной лиги по борьбе с ревматизмом (МЛБР), созданной еще в 1915 г., а Всесоюзный антивревматический комитет, организованный в 1928 г. под председательством профессора М.П. Кончаловского, вскоре установил контакты с МЛБР. В последующем изучение ревматических болезней и борьба с ними на международном уровне расширялись. Образовался ряд национальных лиг, а в 1948 г. была организована Европейская лига по борьбе с ревматизмом (ЕЛБР).

Благодаря целенаправленной работе МЛБР, ЕЛБР и национальных лиг круг ревматических болезней расширился, и сейчас уже известно более 100 заболеваний, среди которых есть и такие тяжелые, как ревматоидный артрит (РА), системные поражения соединительной ткани и васкулиты, которым подвержены преимущественно лица молодого и среднего возраста и которые приводят к преждевременной смерти и к ранней инвалидизации больных, обуславливают до 30% нетрудоспособности, что наносит стране большой экономический ущерб. При этом количество ревматологических больных во всем мире постоянно увеличивается, таким образом, проблема борьбы с ревматическими заболеваниями стала одной из самых актуальных.

В этих условиях большое значение приобретают современная диагностика и дифференциальная диагностика, создающие предпосылки для организации наиболее эффективной терапии.

Изучение этиологии и патогенеза ревматических заболеваний важно не только для углубления понимания и распознавания каждого из них в отдельности, но имеет и общемедицинское значение. Например, в рамках ревматологии решаются многие вопросы иммунных нарушений, роли хронической вирусной инфекции и т. д. И не случай-

но необходимость комплексного изучения этиологии и патогенеза РА и близких заболеваний стала обсуждаться ВОЗ уже с 1953 г. путем созыва совещаний научных групп по этому вопросу. Так, в 1953 г. Экспертный комитет по ревматическим заболеваниям провел первое заседание и опубликовал технический отчет №78. На заседании рассматривался круг таких актуальных вопросов ревматологии, как номенклатура и классификация болезней, заболеваемость и распространенность, развитие специального медицинского образования, направление научных исследований и лечебно-профилактических мероприятий.

В 1962 г. ВОЗ пригласила проф. Д. Келлгрена и У. Хьюманса для разработки основных направлений в изучении ревматических заболеваний, которые могли стать основой программы деятельности этой организации. Консультанты рекомендовали разработать единые диагностические критерии важнейших ревматических болезней, провести стандартизацию результатов серологических, биохимических и рентгенологических исследований, используемых в клинических и эпидемиологических условиях.

В июне 1966 г. в Женеве состоялось совещание Научной группы по системным болезням соединительной ткани, на котором рассматривались критерии классификации системной красной волчанки (СКВ), РА, системной склеродермии и дерматомиозита. Было решено, что для проверки валидности и подтверждения ценности предложенных критериев необходимо сотрудничество нескольких ревматологических центров мира. После этого в Париже был учрежден Международный справочный центр по сбору данных с помощью протокола-анкеты для оценки диагностических критериев, используемых при классификации системных болезней соединительной ткани.

В сентябре 1966 г. Европейское региональное бюро ВОЗ созвало в Копенгагене рабочую группу для обсуждения эпидемиологических исследований по проблеме РА.

Группа рекомендовала учредить проект по оценке существующих диагностических критериев РА. В рамках этого решения в 1970 г. в Англии собралась другая рабочая группа, которая рассмотрела результаты предыдущей работы и возможные направления будущих исследований.

ВОЗ пришла к выводу, что совместные исследования в области изучения ревматических заболеваний должны проводиться по двум направлениям:

а) стандартизация и комиссиянная оценка иммунологических тестов, применяемых в диагностике при клинико-патологических и эпидемиологических исследованиях;

б) стандартизация и комплексная оценка критериев, применяемых при классификации болезней, оценке терапевтических препаратов, а также при проведении эпидемиологических исследований и программ общественного здравоохранения.

Актуальность борьбы с ревматическими болезнями не уменьшилась. Более того, в связи со значительным снижением частоты острой ревматической лихорадки на повестку дня был поставлен вопрос о профилактике развития ревматической болезни сердца, в связи с чем ВОЗ опубликовала серию технических докладов, а МЛБР и ВОЗ объявили 1977 год годом борьбы с ревматическими заболеваниями. Завершающим событием этого года стала I Международная конференция по профилактической ревматологии, организованная ВОЗ и МЛБР. Европейский региональный комитет ВОЗ избрал для дискуссии на 28-й сессии в сентябре 1977 г. тему «Изучение ревматических заболеваний».

Институт ревматизма МЗ РСФСР (с 1961 г. АМН СССР) начиная с 1958 г. активно включился в международное сотрудничество. Уже в 1962 г. организатор Института ревматизма АМН СССР акад. А.И. Нестеров провел в Москве 1-й Симпозиум по ревматологии в социалистических странах, с этого года Институт ревматизма стал главным координационным центром бывших социалистических стран по разработке исследований в этой области.

В последующие годы акад. А.И. Нестеров, избранный почетным членом ревматологических лиг США, Голландии, Швеции, Италии, Испании, Португалии, ЧССР, Польши, Румынии, ГДР, Югославии, Турции и др., постоянный представитель на европейских международных ревматологических конгрессах, вице-президент МЛБР в 1962—1966 гг., явился пропагандистом советской науки за рубежом, привлекая большой интерес многих ученых к советской ревматологии.

В течение 18 лет Институт ревматизма (ревматологии) АМН СССР сотрудничал с социалистическими странами, курировал совместные проекты и осуществлял контакты с их руководителями, проводил совещания по совместным темам, готовил очередные симпозиумы, в частности 8-й симпозиум ревматологов-экспертов социалистических стран, который состоялся в октябре 1987 г. в г. Владимире.

В сотрудничестве с социалистическими странами были решены такие важные проблемы, как разработка критериев диагностики ревматической лихорадки, пригодных для эпидемиологических исследований, клинические и морфологические критерии диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) и РА (соответственно у детей и взрослых), оптимальные методы лечения РА. Разрабатывался ряд других не менее важных тем: «Изучение детерминант в семьях больных болезнью Бехтерева и другими ревматическими болезнями» (совместно с ревматологами ГДР, ЧССР), «Изучение иммунологической общности между соединительной тканью и стрептококком» (совместно с ЧССР), «Деформирующий коксартроз» (совместно с ЧССР), «Реабилитация больных РА с поражением кисти» (совместно с ПНР). В разработке этих тем со стороны СССР участвовал не только Институт ревматизма АМН СССР, но и ряд других научно-учебных медицинских учреждений в Ленинграде, Саратове, Омске, Харькове, Вильнюсе, Минске и других

городах. Активными исполнителями и кураторами многих тем явились институты ревматологии в Лейпциге, Праге, Пьештянах, Варшаве, Институт кардиологии и ревматологии (НРБ), Институт физиотерапии и ревматологии (ВНР).

С 1970 г. под руководством члена-корреспондента АМН СССР проф. В.А. Насоновой, ставшей директором Института ревматологии АМН СССР, значительно расширилось сотрудничество с капиталистическими странами, проводившееся на основе Межправительственных соглашений по приказу Минздрава СССР, в который обратились ведущие ревматологические центры США, Франции, Финляндии с просьбой разрешить сотрудничество с Институтом ревматологии АМН СССР.

В 1974 г. в Институте приказом директора была создана группа международных связей, руководителем которой была назначена старший научный сотрудник М.М. Иванова, которая возглавляла группу более 10 лет. В обязанности группы входили: оформление протоколов заключенных соглашений, строгая отчетность и контроль за исполнением совместных исследований, организация приема зарубежных исполнителей.

В исследованиях с представителями США (координаторы Д. Деккер и В.А. Насонова) изучались:

- течение и лечение РА и ЮРА у взрослых и детей;
- этиология и патогенез СКВ, в частности роль вируса в возникновении болезни;
- иммунологические нарушения при СКВ;
- эффективность цитостатических препаратов (циклофосфана, азатиоприна, хлорамбуцила) в сравнении с плацебо при люпус-нефрите (в двойном слепом испытании), что ранее никогда не проводилось в мире.

Такая тематика объясняется важностью выяснения роли цитостатиков при волчаночном нефрите, резистентном к глюкокортикоидной терапии и являвшемся главной причиной смерти больных СКВ в течение первых 1—3 лет болезни.

В результате плодотворного сотрудничества с Национальным центром здоровья в Бетезде были разработаны методики лечения ЮРА у детей ауранофином, метотрексатом, D-пеницилламином (координаторы: проф. Н.Н. Кузьмина, Москва, и проф. Д. Брюер, Бетезда).

Были проведены многоцентровые испытания метотрексата в сравнении с плацебо, D-пеницилламина с гидроксихлорохином, ауранофина с плацебо.

Полное завершение лечебной программы при многомесячном испытании препаратов более чем у 300 больных ЮРА (117 — Москва и 199 — Бетезда) показало хорошую переносимость ауранофина больными детьми, высокую эффективность дозы метотрексата 10 мг/нед без серьезных нежелательных явлений, удовлетворительную эффективность D-пеницилламина.

Примечательно, что в результате длительного наблюдения было установлено, что у взрослых больных РА D-пеницилламин в небольших дозах (по 150 мг/сут) был так же эффективен, как и в дозе 300 мг/сут, но побочных действий при меньшей дозе практически не выявлено (проф. Э.Р. Агабабова, проф. Д. Джаффи). Таким образом, советско-американское сотрудничество дало возможность провести независимые многоцентровые плацебо-контролируемые исследования основных базисных препаратов при ЮРА и РА, что имело особую значимость для практического здравоохранения.

Исследования по лечению люпус-нефрита в 10-недельном двойном слепом испытании и при последующем 12-месячном открытом лечении выявили высокую эффективность циклофосфамида в сравнении с азатиоприном. Многомесячное испытание подтвердило патогенетическое действие цитостатиков при люпус-нефрите. Так, морфологическое и иммуноморфологическое исследование биоптатов почек и кожи показало уменьшение выраженности гистологических и иммуноморфологических изменений под воздействием многомесячного применения циклофосфамида и хлорбутила. При этом не было отмечено существенных неблагоприятных побочных действий. Результаты данного исследования были высоко оценены на сессии Американской ревматологической ассоциации (АРА) в декабре 1979 г. в г. Денвере, где они были доложены (М.М. Иванова, В.А. Насонова, С.К. Соловьев, Д. Деккер, А. Stejnberg). Результаты были опубликованы в материалах АРА в № 6 журнала *Rheumatism and Rheumatoid arthritis* за 1979 г.

В последующем С.К. Соловьев получил на XV Международном конгрессе ревматологов в Париже в 1981 г. премию молодого ученого от ILAR за обоснование патогенетического действия цитостатиков при люпус-нефрите, которое было доказано в результате их двойного слепого испытания в сравнении с плацебо.

В совместных исследованиях с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского (З.С. Алекберова, В.А. Насонова, М.И. Парфанович и В.М. Жданов) была обнаружена явная связь СКВ с вирусом кори. Высокие титры антител к вирусу кори коррелировали с активностью болезни. Иммунофлюоресцентное исследование выявило вирусы кори или близкие к ним антигены в почечных биоптатах больных с люпус-нефритом. Включения, состоящие из парамиксовирус-подобных рибонуклеопротеинов, определялись в поврежденных тканях и в лейкоцитах у больных СКВ. Были получены данные об интеграции генома кори в клетки ДНК при СКВ. Данные были опубликованы в многочисленных статьях за рубежом, например в журнале *Archives of Virology*, vol. 47, p.109—121 (1975) by Springer Verlag, признаны американскими исследователями как современное достижение науки тех лет.

Совместные с США иммунологические исследования включали методы стандартизации иммунологического обследования больных СКВ. В частности, было проведено уточнение методов определения антител к двуспиральной ДНК (А.И. Сперанский и Н. Талал). Был создан банк сывороток больных СКВ, ампулы с сыворотками отечественных больных затем были направлены в США. Сыворотки исследовались одновременно в иммунологической лаборатории в Москве и в лаборатории университета Сан-Франциско (штат Калифорния), руководимой проф. Н. Талалом. Результаты определения титров антител к двуспиральной ДНК полностью совпали в обеих лабораториях, т. е. была применена единая методика определения, что повысило точность дальнейших исследований.

Чрезвычайно интересным было совместное исследование по определению антилимфоцитотоксических и антивирусных антител в семьях больных СКВ (О.М. Фолмеева, В.А. Насонова, З.С. Алекберова, Н. Талал и Р. Вильямс).

Антилимфоцитотоксические антитела, антиполи- нуклеотиды и антивирусные антитела определялись в московской группе у 15 пробандов с СКВ и их 41 родственника

в сравнении с 57 членами семьи контрольной группы. У 78,3% родственников больных СКВ были определены антилимфоцитотоксические антитела по сравнению с 26,3% положительных реакций в контроле. Антивирусные антитела были в более высоких титрах у родственников больных СКВ по сравнению с членами семей из контрольной группы, что косвенно указывало на роль вирусов в развитии СКВ. Удивительным было выявление высокого процента обнаружения антилимфоцитотоксических антител в контрольных семьях, особенно среди обслуживающего медицинского персонала, тесно контактирующего с больными СКВ (стоматолог, процедурные сестры). Этот факт послужил предметом длительного обсуждения роли антилимфоцитотоксических антител и антиполи- нуклеотидов (уровни их тесно коррелировали) при СКВ.

Не менее важным для решения ряда проблем СКВ и РА было сотрудничество с Францией.

Институт ревматологии АМН СССР совместно с Институтом ревматологии на базе больницы Кошен в Париже изучали особый вариант РА, имеющий перекрестные черты с другими системными болезнями соединительной ткани. Были разработаны клинические, иммунологические и морфологические критерии, помогающие диагностировать эту сложную сочетанную патологию. Совместно с французскими ревматологами решался ряд вопросов диагностики и лечения ревматологических заболеваний. К сотрудничеству присоединились ревматологические центры в Тулузе и Лионе для совместной работы над проблемами патогенеза и лечения деформирующего остеоартроза.

В течение 10 лет изучались вопросы дифференциальной диагностики коллагеновых заболеваний, эволюция и прогноз РА, пограничного с СКВ, перекрестные синдромы (*syndromes imbriques*) коллагенозов, проблемы ЮРА. Материалы были опубликованы в главных медицинских журналах Советского Союза и Франции.

На основе Межправительственного соглашения с Финляндией проводились исследования по изучению РА в соответствии с программой, разработанной Институтом ревматологии АМН СССР и ревматологическим центром г. Хейнола, включающей сравнение методов лечения в 2 центрах почти 600 больных РА (по 300 с каждой стороны), анализ прогностически важных ранних признаков РА на основании наблюдения за каждым больным в течение 3 лет по общепринятым параметрам, характеризующим клиническое течение и лабораторную активность. Было четко установлено, что прогноз РА был неблагоприятным при множественном поражении мелких суставов, вовлечении лучезапястных суставов, высокой активности процесса, в особенности при наличии высокого уровня С-реактивного белка, а также при раннем выявлении деструктивных изменений в суставах и наличии высокого уровня ревматоидного фактора в сыворотке крови. Позднее было уточнено, что прогноз более неблагоприятный при начале болезни в пожилом возрасте.

Многолетнее наблюдение за большой группой больных РА в двух популяциях (Москва и Хейнола), живущих в разных географических зонах, позволило выявить общность и различия в клинической картине болезни, особенности течения заболевания как при одинаковых, так и при различных (традиционных для каждой страны) методах лечения.

Разрабатывались и обсуждались хирургические методы лечения РА (В.П. Павлов, М. Хямалайнен, П. Раунио). Хирургическое удаление воспаленной синовиальной оболочки в 80-е годы XX в. широко применялось при лечении РА. Однако оценка эффективности этого метода была неоднозначна. Контролируемое исследование невозможно было проводить по этическим соображениям, поэтому в Институте ревматологии АМН СССР и ревматологическом фонде Хейнола была изучена эффективность ранней синовэктомии у 100 больных (по 50 человек в каждом центре), которым была проведена синовэктомия коленного сустава. Длительное наблюдение показало, что существенного улучшения в отдаленный период не наблюдалось, хотя ближайшие результаты были положительными в обеих группах (отсутствие клинических признаков воспаления коленного сустава у 24 из 38 больных в московской группе и у 41 из 49 в группе г. Хейнола). Однако в группе г. Хейнола у 50% больных в отдаленный период выявлены отличные или хорошие результаты. В последующем, учитывая большие расхождения в оценке результатов, этот хирургический метод лечения не получил развития.

Успешное выполнение межправительственных соглашений, публикация результатов совместных исследований за рубежом на английском, немецком, французском языках привлекали внимание зарубежных ученых к Институту ревматологии. Он получил мировую известность. В Институт приезжали крупнейшие ученые из Швеции (А. Bjelle), Англии (Е.С. Bywaters), Австралии (Robertson), Японии (Шиокава) и многие другие. Известности Института в международном мире способствовала активная организационная работа академика В.А. Насоновой, которая уже в 1965 г. стала экспертом ВОЗ, координатором ревматологических исследований в социалистических странах, в 1975—1979 гг. была вице-президентом Европейской антиревматической лиги, а с 1979 по 1981 г. — ее президентом. Апофеозом признания наших достижений в ревматологии было предложение на очередном заседании ВОЗ Е. Байотерса провести X Европейский ревматологический конгресс в Москве. Это предложение поддержали все члены ВОЗ. X Европейский конгресс ревматологов, состоявшийся в Москве в 1983 г., поистине явился воплощением изречения: «Все флаги в гости к нам». Было получено 1300 тезисов, состоялось 78 пленарных и секцион-

ных заседаний, было организовано 12 стендовых экспозиций с множеством докладов из Англии, Италии, Греции, Франции, Швеции, Израиля, Дании, Швейцарии, Австралии, Японии, Португалии. На Европейском конгрессе в Москве присутствовали и известные ревматологи из США. Помимо обмена научными исследованиями, конгресс явился центром взаимопонимания, дружелюбия, взаимной симпатии делегатов из бывшего СССР и представителей множества стран мира. Именно на этом конгрессе представитель из ФРГ проф. Маттес сказал: «...если бы люди всей Земли были бы такими, как ревматологи, мир во всем мире был бы обеспечен».

Подводя итоги международным связям Института ревматологии АМН СССР в период 1958—1984 гг., хотелось бы отметить высокую оценку совместных исследований, данную зарубежными специалистами, необычайно дружелюбное отношение к сотрудникам Института, которые принимали в них участие, приглашения наших специалистов на длительный период для работы в клиниках в г. Бетезде (США), ревматологическом центре в г. Хейнола (Финляндия), в ревматологической клинике в г. Гетеборге (Швеция). Уже после первого визита в 1975 г. в Национальный институт здоровья в Бетезде наши специалисты (В.А. Насонова, М.М. Иванова, А.И. Сперанский) были приняты в почетные члены Американской ассоциации артритов, что дало возможность Институту ревматологии АМН СССР на протяжении многих лет регулярно получать информацию о ревматологических исследованиях, проводимых не только в США, но и во всем мире.

Таким образом, длительное международное сотрудничество, выполнение совместных программ дало возможность проводить исследования на высоком научном уровне, поскольку регулярно шел обмен полученными новыми данными в других странах, даже еще до публикации их в широкой печати.

Совместное решение проблем на международном уровне позволило обобщить опыт сотрудничающих стран, разработать унифицированные методы обследования больных, стандартизировать методы лабораторных исследований и интерпретацию их результатов, выработать общую точку зрения на оценку активности ревматологического воспаления, критерии диагностики наиболее распространенных ревматических болезней и оценки эффективности проводимой терапии.

Поступила 01.03.2010