

Значение информированности пациентов с ревматическими заболеваниями о наличии у них коморбидных инфекционных заболеваний

Р.М. Балабанова¹, В.Н. Сороцкая², И.Б. Виноградова³, Г.Г. Корешков¹

¹НИИ ревматологии РАМН, Москва, ²Тулская областная больница, ³Ульяновская областная больница

Цель исследования — уточнить информированность больных ревматическими заболеваниями (РЗ) о наличии у них коморбидных заболеваний, обусловленных инфекцией.

Материал и методы. Проведено анкетирование 495 пациентов с различными РЗ. В группу сравнения включено 250 пациентов с неревматическими заболеваниями и 150 врачей.

Результаты исследования. Пациенты с РЗ часто отмечали наличие носоглоточной инфекции. Более чем у половины пациентов с РЗ эта инфекция сопровождалась обострением суставного синдрома. Обращает на себя внимание частота перенесенной пневмонии у больных системной красной волчанкой — СКВ (у 10 из 55). Инфекция мочеполовой системы более характерна для пациентов с ревматоидным артритом — РА (преимущественно цистит) и остеоартрозом — ОА (пиелонефрит). Клинические проявления вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ 1) наиболее часто рецидивировали у больных СКВ и ОА, реже РА. Высокий процент рецидивов ВПГ 1 у медицинского персонала.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного сбора анамнеза, особенно у пациентов, нуждающихся в агрессивной иммуносупрессивной терапии, так как активация латентной инфекции осложняет ведение этих больных.

Ключевые слова: ревматические заболевания, инфекция верхних дыхательных путей и мочеполовой системы.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

VALUE OF RHEUMATIC PATIENTS' AWARENESS OF HAVING INFECTIOUS COMORBIDITIES

R.M. Balabanova¹, V.N. Sorotskaya², I.B. Vinogradova³, G.G. Koreshkov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²Tula Regional Hospital; ³Ulyanovsk Regional Hospital

Objective: to clarify whether patients with rheumatic diseases (RDs) are aware of having infection-induced comorbidities.

Subjects and methods. Four hundred and ninety-five patients with various RDs were interviewed by a questionnaire. A comparison group comprised 250 patients with non-RDs and 150 physicians.

Results. The patients with RD frequently reported to have nasopharyngeal infection. The latter was accompanied by an exacerbation of articular syndrome in more than half of the patients with RD. The rate of pneumonias experienced by patients with systemic lupus erythematosus (SLE) (10/55) engages our attention. Urogenital tract infections (mainly cystitis and pyelonephritis) are more typical of patients with rheumatic arthritis (RA) and those with osteoarthritis (OA), respectively. The clinical manifestations of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) recurred most frequently in patients with SLE and those with OA and less in patients with RA. The percentage of HSV-1 recurrences was high in the medical staff.

Conclusion. The findings suggest that it is necessary to thoroughly collect medical history data especially in patients who need aggressive immunosuppressive therapy as activation of latent infection makes management of these patients difficult.

Key words: rheumatic diseases, infection of the upper respiratory tract and urogenital system.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

Для ревматических заболеваний (РЗ) характерно частое сочетание с коморбидной инфекцией, преимущественно органов дыхания и мочевыделительной системы, о чем свидетельствуют данные как отечественных, так и зарубежных авторов.

Б.С. Белова и соавт. [1, 2] при анализе историй болезни 4284 пациентов, госпитализированных в НИИ ревматологии РАМН, инфекционные заболевания выявили в 9,7% случаев, преимущественно у больных системной красной волчанкой (СКВ) — 28,4% и ревматоидным артритом (РА) — 13,2%. Инфекция органов дыхания имела место в анамнезе у 47% больных, причем при развитии РЗ ее частота возрастала до 64%. Инфекция мочевыделительной системы отмечена у 17 и 29% больных соответственно.

По данным В.Н. Сороцкой [3], инфекционные заболевания, преимущественно органов дыхания и мочеполовой системы, при РА, СКВ и остеоартрозе (ОА) имелись соответственно у 20,3; 27,4 и 19,7% больных.

Внимание к этой проблеме объясняется в первую очередь тем, что инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин летальных исходов при РЗ. D.L. Scott и соавт. [4] на основании 20-летнего изучения причин смерти при РЗ отмечают нарастание риска летальных исходов от инфекций, что связано как с активностью самого заболевания, так и с лекарственной терапией. Эта тенденция прослеживается и в работах отечественных исследователей. Так, по данным Е.Л. Лучихиной и соавт. [5], среди 228 больных СКВ у 1/3 инфекция (кожи и мягких тканей, органов дыхания и мочеполового тра-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика респондентов ($M \pm m$)

Диагноз	Пол		Возраст	
	м.	ж.	м.	ж.
РА	20	186	45,8±12,6	50,71±15,7
ПсА	5	16	47,2±10,8	44,2±12,9
АС	20	12	37,0±13,15	36,7±9,5
СКВ	3	55	37,0±10,6	39,8±12,45
ССД	—	40	—	45,7±12,3
ОА	22	113	56,2±11,9	58,3±9,5
Группа сравнения				
ИБС + АГ	62	72	54,6±18,6	58,6±17,8
Другие НРЗ	42	74	44,3±18,3	47,2±15,6
Медицинский персонал	23	102	42,2±10,2	45,6±12,4

Примечание. ПсА — псориатический артрит; АС — анкилозирующий спондилит; ССД — системная склеродермия; ОА — остеоартроз; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2. Причины возникновения болезни, по данным анкетирования ($n/\%$)

Диагноз	Инфекция		Физическая нагрузка		Стресс		Другие факторы	
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
РА	5/25	79/42,4	4/20	28/15	2/10	41/22	2/40	10/5
ПсА	1/6,2	—	—	—	4/25	—	—	—
АС	8/40	3/25	2/10	—	—	2/16,6	3/15	—
СКВ	—	10/18,8	—	2/3,6	—	10/18,8	—	8/14,5
ССД	—	—	—	4/10	—	—	—	7/17,5
ОА	—	12/10,6	10/45,4	38/33,6	3/13,6	17/15,0	—	—
Группа сравнения								
ИБС + АГ	5/8	15/20,8	36/58	19/26,4	25/40,3	28/38,8	11/17,7	26/36,1
Другие НРЗ	4/11,1	15/22,7	18/50	14/21,2	6/16,6	22/33,3	1/2,7	1/1,6
Медицинский персонал	—	13/12,7	—	19/18,6	—	11/10,7	—	—

кта) была причиной смерти. Аналогичные результаты получены при анализе летальных исходов больных с РЗ по материалам Тульской областной больницы [6]. Септические осложнения (преимущественно вследствие пневмонии и пиелонефрита), приведшие к летальным исходам, были у 23,4% больных РА и у 40% пациентов с СКВ. Схожие результаты представлены в работах зарубежных исследователей [7–9].

За последние 20 лет произошли существенные изменения в тактике лечения больных с РЗ: раннее включение в терапию иммуносупрессивных препаратов и нового поколения лекарственных средств — генноинженерных биологических препаратов, что существенно изменило течение и исходы болезни и в то же время вызывает опасение относительно активации латентно текущих коморбидных инфекций [10–13].

По мнению академика В.В. Малеева, «особенное внимание должно уделяться безопасности использования медицинских технологий, которые могут быть причиной или провоцировать инфекционную патологию» [14]. В связи с этим встает вопрос о необходимости предупреждения как

возникновения, так и обострения хронических инфекций, в первую очередь бронхолегочной и мочевыделительной систем, осложняющих течение основного заболевания и требующих дополнительных затрат на лечение.

Представляют интерес данные американского регистра CORONA о частоте инфекции у пациентов с РА, леченных метотрексатом (МТ) и ингибиторами ФНО α . Частота инфекций мочевыделительной системы у них составила 3,7% при использовании МТ, 4,5% — ФНО и 3,8% — их комбинации. При этом авторы показали, что при наличии у пациентов в анамнезе данной патологии риск развития инфекций значительно возрастал [15].

К сожалению, при сборе анамнеза врачи уделяют недостаточно внимания как перенесенным, так и хрониче-

ским коморбидным инфекционным заболеваниям у больных с РЗ. Поэтому мы поставили цель — уточнить информированность пациентов о наличии у них коморбидных инфекционных заболеваний, что позволит выделить их в группу риска при выборе тактики лечения базисными и биологическими противовоспалительными препаратами.

Материал и методы. Работа основана на анкетировании пациентов, находившихся на лечении в НИИ ревматологии РАМН, Тульской и Ульяновской областных больницах. Ответы получены от 492 пациентов с различными РЗ. В группу сравнения вошли 250 пациентов с неревматическими заболеваниями — НРЗ (ИБС, артериальной гипертензией, неврологической симптоматикой и др.), а также 125 врачей. Характеристика респондентов представлена в табл. 1, из которой следует, что по возрастному составу группы были сопоставимы, за исключением пациентов с СКВ и серонегативным спондилоартритом (ССА).

Результаты исследования. Одним из вопросов анкеты был: «Какова, по вашему мнению, причина возникновения болез-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Заболевания органов дыхания у респондентов с РЗ и в группе сравнения (n/%)

Диагноз	Гайморит		Фарингит		Бронхит		Пневмония		Плеврит	
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
РА	1/5	27/14,5	8/40	31/16,6	4/20	30/16,1	1/5	12/6,4	—	3/1,6
ПсА	1/20	3/18,7	1/20	—	—	3/18,7	—	—	—	—
АС	2/10	5/41,6	2/10	2/16,6	5/25	2/16,6	—	1/8,3	2/10	—
СКВ	1/33,3	4/7,27	1/33,3	7/12,7	—	8/5,45	—	10/18,2	—	2/3,6
ССД	—	6/15	—	3/7,5	—	9/22,5	—	1/2,5	—	—
ОА	3/13,6	21/18,5	1/4,5	14/12,4	1/4,5	20/17,7	1/4,5	10/8,8	—	1/0,8
Группа сравнения										
ИБС + АГ	5/8	8/11,1	1/1,6	6/8,3	11/17,7	—	4/6,4	2/2,7	—	2/2,7
Другие НРЗ	4/11,1	10/15,1	1/2,7	8/12,1	—	8/7,8	1/2,7	4/6,1	—	—
Медицинский персонал	1/4,3	21/20,6	1/4,3	20/20,5	—	13/10,4	—	3/2,7	—	4/3,2

ни: инфекция, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, другие факторы?» Как следует из табл. 2, инфекцию в качестве причины болезни наиболее часто называли пациенты с РА и ССА. У остальных больных с РЗ и в группе сравнения этот фактор не играл существенной роли. Роль физической нагрузки в инициации болезни отметили в основном больные ОА и с патологией сердечно-сосудистой системы, они указали также на роль эмоционального напряжения.

Далее мы попросили ответить на вопрос: «Какими заболеваниями органов дыхания (гайморит, фарингит, бронхит, пневмония, плеврит) вы ранее болели?» Наиболее часто заболевания органов дыхания отмечали пациенты с ССА (74,4%), РА (56,8%) и ПсА (57,7%), а также медицинский персонал (50,7%). Однако небольшое число респондентов с ПсА и ССА не позволяет оценить достоверность полученных ответов. Обращает на себя внимание частота перенесенных пневмоний у больных женского пола с СКВ и ОА (у 10 из 55 и у 10 из 113 соответственно), что значительно превышает эти показатели у остальных респондентов. Пациенты с РА достаточно часто отмечали наличие носоглоточной инфекции (гайморит, фарингит и бронхит — соответственно 28; 39 и 34 больных), как и пациенты с ОА (24; 15 и 21 соответственно). В группе сравнения эта патология в ответах фигурировала относительно редко (табл. 3).

Далее следовал вопрос: «Какими заболеваниями мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, уретрит, сальпингит) вы болели?» Больше всего положительных ответов получено от больных РА (31), которые преимущественно указали на цистит (22), и от больных ОА (21), которые чаще болели пиелонефритом (13), реже — циститом (8). При других РЗ наличие перечисленных заболеваний отмечено в единичных анкетах, как и в группе сравнения. Проведенный опрос, как следует из табл. 4, не выявил существенного различия в частоте данной патологии у больных с РЗ. Полученные данные отличаются от ранее полученных, что можно объяснить отсутствием ответа на этот вопрос в анкетах.

На вопрос: «Часто ли вы болеете простудными заболеваниями?» ответили положительно 22,4% больных РА и 21,8% ОА женского пола, а также 17,9% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В то же время на вопрос: «Часто ли у вас бывает боль в горле с повышением темпера-

туры тела?» позитивных ответов было больше, чем на предыдущий вопрос. Боль в горле беспокоит больных с РЗ в среднем 2 раза в год. Практически при всех РЗ положительный ответ дали более чем 40% больных, за исключением пациентов с ОА (22,2%). В группе сравнения положительные ответы получены в 46,2% случаев, что свидетельствует об отсутствии различий по частоте носоглоточной инфекции в исследуемых группах. Равное число респондентов, причем не только с РА, ПсА, но и с ОА (47,4%), ответили положительно на вопрос о возникновении артралгий на фоне инфекции этой локализации. Высокая частота артралгий после инфекции глоточного кольца отмечена и у пациентов с кардиоваскулярной патологией, что скорее всего связано с наличием у них ОА. Около 1/3 больных РА, ПсА и ОА (соответственно 36,4; 33,3 и 28,1%) положительно ответили на вопрос о связи обострения болезни с перенесенной острой респираторно-вирусной инфекцией.

Нас также интересовала частота клинических проявлений простого герпеса 1-го типа. Герпетические высыпания на губах, крыльях носа и других участках лица у большинства респондентов появлялись 2—3 раза в год, в отдельных случаях — до 8 раз в год. Наиболее склонны к рецидивам этой вирусной инфекции были пациенты с СКВ и ОА (60,3 и 56,8% соответственно), несколько реже подобные эпизоды отмечались у больных РА, ПсА и СС (43,6; 42,7 и 40,6% соответственно). В группе сравнения высокий процент (50,4%) клинических проявлений простого герпеса отмечен среди медицинского персонала. Лишь единичные респонденты были обследованы на наличие хронической герпес-вирусной инфекции и получали противовирусную терапию при ее наличии.

Обсуждение результатов исследования. Проведенное анкетирование больных РЗ и НРЗ позволило оценить их информированность о перенесенных ранее заболеваниях органов дыхания, мочеполовой системы и герпесвирусной инфекции (ВПГ 1). Полученные данные свидетельствуют в первую очередь о значении инфекции в инициации ряда РЗ, что нашло подтверждение в работе Д.Е. Каратеева и соавт., выявивших триггерную роль инфекции у больных РА [16]. Е.В. Зоной прослежена четкая связь репликации герпес-вирусов (ВПГ 1, 2, Эпштейна—Барр) с развитием РА, при

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Частота клинических проявлений вирусной инфекции у респондентов

Диагноз	ВПГ 1		Боль в горле			
	n	%	повышение температуры тела		артралгии	
			n	%	n	%
РА:		42,0		39,4		40,4
м.	6		7		5	
ж.	81		77		81	
ПсА:		42,8		42,8		42,8
м.	1		2		1	
ж.	8		7		8	
АС:		40,6		40,6		21,8
м.	7		6		—	
ж.	6		7		7	
СКВ:		60,3		36,2		36,2
м.	2		1		1	
ж.	33		20		20	
ССД:		27,5		20		25
ж.	11		8		10	
ОА:		52,6		22,2		47,4
м.	10		3		7	
ж.	61		23		57	
Группа сравнения						
ИБС+АГ:		38,8		45,5		41,0
м.	17		24		19	
ж.	35		37		36	
Другие НРЗ:		21,1		27,2		28,9
м.	11		16		14	
ж.	13		15		19	
Медицинский персонал:		50,4		27,2		26,4
м.	13		7		5	
ж.	50		27		28	

этом отмечены более короткий период формирования клинических признаков и высокие показатели активности процесса [17]. Значение инфекции в развитии РЗ обсуждается и в работах зарубежных авторов [18, 19].

Анализ ответов респондентов о перенесенной инфекции органов дыхания выявил высокий процент этой инфекции: при РА (56,8%), при ПсА (57,7%) и несколько меньше при СКВ (49,6%) и ССД (47,5%). По данным шведских авторов [20], среди 540 больных РА, леченных МТ и этанерцептом, инфекция респираторного тракта развилась у 14,7%, в том числе серьезная — у 9,8%. По данным регистра CORRONA, частота развития пневмоний была 1,2% при лечении МТ, 2,2% — инфликсимабом и 2,1% — их комбинацией [15], причем у пациентов с заболеваниями органов дыхания в анамнезе она была выше.

В исследовании U.T. Kadam и соавт. [21], по данным врачей общей практики, у 1/3 (36,4%) пациентов с ОА имелись заболевания респираторной системы, острые респираторные инфекции (1,7%), хронический фарингит и назофарингит (2%), острый бронхит и бронхиолит (15%). Эти результаты совпадают с ответами респондентов, полученными в нашем исследовании.

К наиболее распространенным относятся заболевания мочеполовой системы. В США инфекции мочеполовой си-

стемы являются причиной посещения врачей более чем у 7 млн пациентов в год, из них около 2 млн по поводу цистита, более 100 тыс. — по поводу пиелонефрита [7]. По нашим данным, чаще всего в анамнезе у больных РА имелся цистит (22 случая), у больных ОА — пиелонефрит (13), в группе сравнения эту патологию чаще отмечали пациенты с ИБС (11 и 15 наблюдений соответственно). Инфекция мочевыделительной системы имела место у 3,7% пациентов РА, леченных МТ, у 4,5% — инфликсимабом и у 3,8% — их комбинацией [15].

Остается открытым вопрос о возможности активации вирусной инфекции при использовании иммуносупрессивной терапии у больных с РЗ. По данным зарубежных авторов, эта терапия может реактивировать патогенные вирусы, сохраняющиеся в латентном состоянии в организме хозяина после первичного инфицирования, как и возникновение новой вирусной инфекции [22]. По данным A.L. Smitten и соавт. [23], в США и Англии при РА почти в 2 раза выше риск развития Herpes zoster. Особенно актуальной эта проблема стала при активном использовании биологических препаратов. В то же время, по данным регистра Германии, не выявлено значительного увеличения случаев Herpes zoster среди пациентов, получавших блокаторы ФНО α . Эта инфекция имела место у 5 из 346 больных, леченных

инфликсимабом, у 5 из 512 — этанерцептом и у 7 из 601 — традиционными базисными противовоспалительными препаратами [12]. Сходные результаты отмечены в Британском регистре [24]. При СКВ не получено различий в развитии данной инфекции при лечении иммуносупрессорами [25].

При терапии ритуксимабом возможна активация полиомавируса, способного вызывать серьезные неврологические осложнения: прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию — фатальную демиелинизирующую патологию. Антитела к этому вирусу обнаруживаются у 70—80% населения, у лиц старше 40 лет вирус часто обнаруживают в моче. Высокая распространенность вируса не может выявить потенциальный риск его активации, необходимо тщательное динамическое наблюдение за пациентами, получающими иммуносупрессивную терапию [26, 27].

Недостаточно данных о риске реактивации герпесвирусной инфекции, за исключением единичных сообщений, касающихся в основном развития лимфом, ассоциированных с инфицированием вирусом Эпштейна—Барр [28—31]. В то же время N. Balandraud и соавт. [32], исследовавшие вирусную нагрузку за период от 6 мес до 5 лет у больных РА, леченных МТ (19), инфликсимабом (68) и этанерцептом (48), не выявили значительных изменений и полагают, что блокаторы ФНО α не повышают риск реактивации вируса Эпштей-

на—Барр. В другом проспективном наблюдении за 15 больными РА, которым проводилась терапия инфликсимабом, исследовали вирусную ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, ВПГ 6 в плазме и мононуклеарных клетках периферической крови. Несмотря на наличие инфицированности вирусами у половины больных, признаков их активации не выявлено. Авторы делают вывод, что профилактики герпесвирусной инфекции у данной категории больных не требуется [33]. Лишь при развитии лимфом, ассоциированных с наличием вируса Эпштейна—Барр, необходима терапия анти-CD-20-препаратами, при других клинических проявлениях — проведение антивирусной терапии [34].

Относительно вакцинации больных РЗ имеются данные, что пневмококковая вакцина эффективна, безопасна и не вызывает активации заболевания [35]. Для профилактики рецидивирующих неосложненных инфекций мочевого

литеральной системы используют вакцину Uro-vaxom, представляющую собой экстракт бактерий из 18 уропатогенных штаммов *E. coli*, которая снижала число эпизодов инфекции на 34% по сравнению с плацебо [36]. Вакцинация против Herpes zoster снижает число вновь заболевших и риск реактивации вируса, но должна проводиться до назначения иммуносупрессивной терапии. У иммунокомпрометированных больных она может привести к активации вирусной инфекции. Однако доказательных исследований ее эффективности при аутоиммунных заболеваниях у лиц с высоким риском инфекции не проводилось [22].

Таким образом, полученные нами данные еще раз показали необходимость тщательного сбора анамнеза у пациентов с РЗ, что позволит выявить у них коморбидные инфекционные заболевания, способные осложнить течение основного заболевания, и выбрать оптимальную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы. Науч-практич ревматол 2006;3:62—6.
- Белов Б.С., Полянская М.В., Балабанова Р.М. Пневмонии при ревматических заболеваниях. Науч-практич ревматол 2009;3:67—73.
- Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
- Scott D.L., Symmons D.P.M., Coulton B.L. et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. Lancet 1987;1:1108—11.
- Лучихина Е.Л., Иванова М.М., Каратеев Д.Е. и др. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. Рос ревматол 1998;3:2—9.
- Сороцкая В.Н., Серегина М.Ю., Корень Н.Н. и др. Частота летальных исходов по причине инфекционных осложнений у больных ревматическими заболеваниями Тульской области. Науч-практич ревматол 2004;2:88.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidents, morbidity and economic costs. Am J Med 2002;113(Suppl. 1a):5S—13S.
- Gladman D.D., Hussain F., Ibanez D. et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus 2002;11:234—9.
- Hidalgo-Tenorio C., Jimenez-Alouso J., de Dios Luna J. et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2004;63:431—7.
- Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA 2006;295:2275—85.
- Kang M.J., Kim M.S., Choi E.N. et al. Adenoviral pneumonia during etanercept treatment in a patients with rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med 2007;22:63—6.
- Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. Arthr Rheum 2005;52:3403—12.
- Mizuta M., Schuster M.G. Cytomegalovirus hepatitis associated with use of antitumor necrosis factor alpha antibody. Clin Infect Dis 2005;40:1071—2.
- Малеев В.В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе. Доктор.Ру 2010; выпуск XVII конгресса «Человек и лекарство», 31—35.
- Greenberg J.D., Reed G., Kremer J.M. et al. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infections outcomes in the CORRONA registry. Ann Rheum Dis 2010;69:380—6.
- Каратеев Д.Е., Иванова М.М., Балабанова Р.М. и др. Анализ летальных исходов ревматоидного артрита при длительном наблюдении. Рос ревматол 1998;1:17—28.
- Занова Е.В. Оценка эффективности клинико-иммунологических и иммуногенетических критериев прогноза клинического полиморфизма и терапии ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
- Vassilopoulos D., Calabrese L. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. Arthr Res Ther 2008;10:1—8.
- Becker J., Winthrop K.L. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. Curr Opin Rheumat 2010;22:72—7.
- Feltelius N., Forde C.M., Blomqvist P. et al. Results from a national postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. Ann Rheum Dis 2005;64:246—52.
- Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. Ann Rheum Dis 2004;63:408—14.
- Chakravarty E.F. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. Arthr Rheum 2008;58:2949—57.
- Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis in the USA and United Kingdom. Arthr Rheum 2007;57:1431—8.
- Dixon W.G., Watson K., Lunt M. et al. Rates of serious infections, including site-specific and bacterial intracellular infections in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from Rheumatology Biologics Register. Arthr Rheum 2006;54:2368—76.
- Zhu B., Chen N., Lin Y. et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1933—42.
- Ling P.D., Lednický J.A., Keitel W.A. et al. The dynamics of herpesvirus and polyomavirus reactivation and shedding in healthy adults: a 14-month longitudinal study. J Infect Dis 2003;187:1571—80.
- Calabrese L.H., Molloy E.S., Huang D. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease (review). Arthr Rheum 2007;56:2116—28.
- Domme S., Cinatl J., Mrowietz U. The impact of treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of literature. Brit J Dermat 2008;159:1217—28.
- Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Risk immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. Curr Opin Rheum 2007;19:619—25.
- Park S.H., Kim C.G., Kim J.Y. et al. Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative disease in a patients with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. Rheum Int 2008;28:475—7.
- Komatsuda A., Wakni H., Nimura T. et al. Reversible infliximab-related lymphoprolifer-

ative disorder associated with EBV in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 2008;315:315—18.

32. Balandraud N., Guis S., Meynard J.B. et al. Long-term treatment with methotrexate or TNF α inhibitors does not increase EBV load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 57;762—7.

33. Torre-Cisneros J., Del Castillo M.,

Castor J.J. et al. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2005;44:1132—5.

34. Okano M., Gross T.G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for EBV infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Infect Ther* 2007;5:403—13.

35. Gilliland W.R., Tsokos G.C. Prophylactic

use of antibiotics and immunizations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002;61:191—2.

36. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A. et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blinded studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451—6.

Фитопрепараты Пролит и Урисан в лечении больных подагрой

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования — изучить безопасность и эффективность препаратов Урисан и Пролит у больных подагрой.

Материал и методы. В исследование включено 45 пациентов, которые удовлетворяли классификационным критериям подагры S.L. Wallace, находились в межприступном периоде и не получали антигиперурикемическую терапию. Средний возраст больных — $51,2 \pm 10,6$ года (от 30 до 68 лет), продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) — 7,0 (6,0; 10,0) лет. 33% пациентов имели внутрикожные и подкожные тофусы, у 93% диагноз подтвержден обнаружением кристаллов моноурата натрия. Больные были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы принимали Урисан по 2 капсулы 2 раза в день, 2-й группы — Пролит по 5 капсул 3 раза в день и 3-й группы — Урисан и Пролит в указанных дозах в течение 1 мес. До и после лечения выполняли биохимическое исследование крови: уровень мочевой кислоты (МК), креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, γ -ГТ, общеклинический анализ мочи и анализ суточной урикозурии. Исходно и через 1 мес лечения оценивали состояние больного (наличие артритов) и регистрировали побочные явления.

Результаты исследования. Во всех 3 группах переносимость препаратов была хорошей, побочных эффектов не выявлено. За время исследования не наблюдалось развития обострений заболевания. Показатели функции печени и почек за время лечения существенно не изменились. На фоне приема Урисана наблюдалось значительное увеличение pH мочи ($p=0,004$). У пациентов 3-й группы pH мочи также увеличился, но статистически незначимо ($p=0,09$), а у больных 2-й группы — снизился. Уровень МК в крови значительно снизился во всех группах.

Выводы. Урисан и Пролит оказывают антигиперурикемическое, противовоспалительное, камнерастворяющее действие и могут быть рекомендованы для комплексной терапии подагры.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, Урисан, Пролит.

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

VALUE OF THE PHYTODRUGS PROLIT AND URISAN IN THE TREATMENT OF GOUTY PATIENTS

A.E. Ilyina, V.G. Barskova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to study the safety and efficacy of Urisan and Prolit in patients with gout.

Subjects and methods. The study enrolled 45 patients who met the Wallace classification criteria for gout, were in the attack-free interval and received no antihyperuricemic therapy. The patients' mean age was 51.2 ± 10.6 years (range 30 to 68 years); the disease duration (median and interquartile range) was 7.0 (6.0; 10.0) years. Intradermal and subcutaneous tophi were present in 33% of the patients. The diagnosis was verified by the detection of sodium monourate crystals in 93%.

The patients were divided into 3 groups: 1) those who took Urisan as 2 capsules twice daily; 2) those who received Prolit as 5 capsules thrice daily; 3) those who used Urisan and Prolit in the above doses for a month. Blood biochemical tests for the levels of uric acid (UA), creatinine, urea, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and γ -glutamyl transpeptidase, general clinical urinalysis, and daily uricosuria analysis were carried out before and after therapy. Prior to and a month following therapy, the patient's status (the presence of arthritides) was assessed and adverse reactions were recorded.

Results. The drugs were well tolerated and no adverse reactions occurred in all the three groups. No disease exacerbations were seen during the study. The values of hepatic and renal functions substantially unchanged. Administration of Urisan resulted in a considerable increase in urine pH ($p=0.004$). Urine pH was also increased, but statistically insignificantly in Group 3 patients ($p=0.09$) and decreased in Group 2. Blood UA levels became lower in all the groups.

Conclusion. Urisan and Prolit have antihyperuricemic, anti-inflammatory, and litholytic effects and may be recommended for combined therapy of gout.

Key words: gout, uric acid, hyperuricemia, Urisan, Prolit.

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru