Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты

Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Лихорадка чикунгунья (ЛЧ) представляет собой природно-очаговое вирусное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи комарами семейства *Aedes*. Все увеличивающиеся миграционные потоки привели к заносу инфекции в новые регионы и, следовательно, к расширению ареала болезни, включая европейские страны. Для ревматологов ЛЧ представляет несомненный интерес, в первую очередь в связи с развитием выраженного суставного синдрома (артралгии/артриты), развивающегося на всех стадиях болезни. В настоящем обзоре представлены данные об этиологии, патогенезе и эпидемиологии ЛЧ. Подробно изложена клиническая картина, методы диагностики и дифференциальная диагностика, а также основные подходы к терапии этого заболевания.

Ключевые слова: лихорадка чикунгунья; арбовирусные инфекции; артралгии; вирусный артрит; диагностика; лечение.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(3):29–33.

Chikungunya fever: rheumatological aspects

Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Chikungunya fever (CF) is a feral nidal viral disease with the mechanism of transmission by Aedes mosquitoes. All increasing migration flows have carried brought the infection to new regions and, consequently, expanded the disease area, including European countries. CF is of undoubted interest for rheumatologists primarily due to the development of severe joint syndrome (arthralgia/arthritis) developing at all stages of the disease. This review gives data on the etiology, pathogenesis, and epidemiology of CF. It describes in detail the clinical presentations of this disease, methods for its diagnosis and differential diagnosis, as well as main approaches to its therapy.

Keywords: *chikungunya fever; arbovirus infections; arthralgia; viral arthritis; diagnosis; treatment.*

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Chikungunya fever: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):29–33.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-29-33

Ушедший в историю XX в. ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и серией блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI в. по-прежнему сохраняется медицинское и социальное значение инфекционных болезней. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными заболеваниями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинике этот показатель достигает 35%. Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. В процессе эволюции инфекционной патологии возникают новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Показательным примером так называемых вновь возратившихся арбовирусных инфекций, обладающих высоким артритогенным потенциалом, является лихорадка чикунгунья (ЛЧ), обусловленная одноименным вирусом, выделенным из крови лихорадящего больного во время эпиде-

мической вспышки заболевания (1952–1953 гг.) в Танзании. Название болезни произошло от слова *kungunyala*, что в переводе с языка маконде, распространенного в юго-восточной Танзании и северном Мозамбике, означает «то, что искривляет или ломает кости» и отражает внешний вид человека, страдающего от острой, мучительной боли в суставах при движении.

Этиология и эпидемиология

Возбудитель заболевания — вирус чикунгунья (ВЧ) относится к РНК-содержащим вирусам рода *Alphavirus* семейства *Togaviridae*. В результате филогенетических исследований выделены несколько геновариантов возбудителя: западно-африканский, восточно-центрально-южно-африканский и индокитайский (линия Индийского океана). Переносчики ВЧ — комары рода *Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* и др.). Основные природные очаги возбудителя находятся в субтропических регионах Африки, на островах Индийского океана и в Индокитае. Однако возрастающие объемы миграционных потоков приводят к заносу инфекции в новые регионы и, следовательно, к расширению ареала болезни. Это подтверждают многочисленные случаи заноса ВЧ на

Таблица 1. Основные «атипичные» клинические проявления ЛЧ [9]

Органы/системы	Клинические проявления
Кожа	Гиперпигментация, афтозные изъязвления, транзиторная эритема носа, генерализованная эритема, везикулярно-буллезные поражения, десквамация кожи ладоней, лихеноидные высыпания
Почки	Почечная недостаточность (может возникать или утяжеляться при назначении НПВП), нефрит
Легкие	Пневмония, дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Диарея, рвота, острый гепатит (возникающий в связи с ВЧ, алкоголизмом или применением парацетамола)
Сердце	Сердечная недостаточность, аритмия, перикардит, ишемическая болезнь сердца
Нервная система	Энцефалит, менингоэнцефалит, менингеальный синдром, синдром Гийена–Барре, мозжечковый синдром, инсульт, спутанность сознания, судороги
Органы зрения	Конъюнктивит, оптический неврит, иридоциклит, эписклерит, ретинит, передний увеит
Система кроветворения	Тромбоцитопения, шейная/генерализованная лимфаденопатия

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

территорию Франции, Дании, Норвегии, Чехии, Италии лицами, посетившими эндемичные по ЛЧ регионы. В России описаны 9 завозных случаев ВЧ из Индонезии, Сингапура, Индии, острова Реюньон и Мальдивских островов [1, 2]. В связи с интенсификацией международных связей, пассажирских и транспортных потоков возможно возрастание числа таких случаев. При этом органы здравоохранения могут столкнуться не только со спорадическими случаями ЛЧ у туристов или мигрантов, но и с эпидемическими вспышками заболевания, как это недавно случилось в Италии и Франции [3, 4].

Патогенез

После укуса комара происходит проникновение вируса в макроорганизм с развитием краткосрочной первичной вирусемии. В дальнейшем вирус распространяется по организму с инфицированием макрофагов, фибробластов или эндотелиальных клеток. Репликация вируса в указанных клетках ведет к лизису последних и развитию высокой вторичной вирусемии, совпадающей с длительностью лихорадочного синдрома (до 5–7 дней). Под влиянием вирусной инфекции запускается процесс иммунного ответа, сопровождающийся активацией и пролиферацией CD8+ Т-лимфоцитов, продукцией интерферонов I типа и высвобождением провоспалительных цитокинов. Примерно к 7–8-му дню формируется гуморальный ответ, обеспечивающий элиминацию вируса из крови. Однако в ряде случаев наблюдается хронизация процесса с развитием продолжительного суставного синдрома, что может быть обусловлено триггерной ролью вируса в развитии стойкого иммунного ответа. Определенное значение для поддержания воспалительного процесса имеет персистентная репликация вируса в синовиальной ткани. Ряд авторов отмечает общность клеточных и гуморальных факторов, вовлеченных в патогенез поражения суставов при ЛЧ и ревматоидном артрите (РА) [5, 6].

Клиническая картина

Инкубационный период болезни составляет от 3 до 7 дней, варьируя от 1 до 12 дней. В зависимости от длительности симптомов выделяют острую (до 14 дней), подострую (до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) формы заболевания. В 5–25% случаев болезнь протекает асимптомно [7].

При острой форме клиническая манифестация наблюдается в 80–97% случаев с развитием классической триады — внезапно появляющейся высокой лихорадки, артралгий/артритов и кожной сыпи. Поражение суставов обычно носит симметричный и полиартикулярный (>75%) характер, развиваются скованность (91%) и синовит (70%). Чаще в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, а также лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. В 50–75% случаев наблюдается макулопапулезная сыпь, часто протекающая с зудом и преимущественной локализацией на туловище и конечностях, в отдельных

случаях возможно поражение кожи лица, ладоней и/или подошв. Другие неспецифические признаки включают генерализованные миалгии (79%), боль в спине (67%), головную боль (62%), выраженную слабость (37%) [8]. При наличии факторов риска (пожилой возраст, алкоголизм, фоновая респираторная или кардиоваскулярная патология) возможно тяжелое течение заболевания с развитием так называемых атипичных для ЛЧ симптомов и синдромов (табл. 1).

В целом летальность при ЛЧ низкая (около 0,1%), но в тяжелых случаях она может достигать 11% [10, 11].

При *подострой* форме болезни костно-суставная система поражается у 50% больных, инфицированных ВЧ. Клинические проявления включают стойкие артралгии/артриты, бурситы, теносиновиты, утреннюю скованность и астению.

Частота *хронических* форм суставной патологии при инфицировании ВЧ колеблется от 14,4 до 87,2% [9]. Факторы риска хронизации суставного синдрома: женский пол, возраст старше 40 лет, клинически манифестная патология при острой форме (полиартрит, теносиновит), фоновые заболевания суставов (остеоартрит) и сахарный диабет. На этой стадии, как правило, отмечаются стойкие (20–40%) или рецидивирующие (60–80%) симметричные олиго- или полиартралгии различной интенсивности с преимущественным вовлечением суставов кистей, голеностопных и коленных суставов. Наблюдаются синовит (16–63%), утренняя скованность (71–89%), утомляемость (93%), астения (77–85%). Возможно развитие теносиновита, плантарного фасциита и туннельных синдромов. При обострении заболевания поражаются, как правило, одни и те же суставы. Интервал между рецидивами может составлять от 1 нед до нескольких лет. Стойкость и интенсивность симптоматики существенно влияют на качество жизни пациентов, способствуя ограничению физической активности, снижению трудоспособности и развитию депрессии [8, 9].

Диагностика

В острой стадии процесса у большинства больных отмечаются высокие показатели СОЭ и СРБ. Возможны лейкопения, лимфопения, гипокальциемия, повышение уровней креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также отклонения показателей, характеризующих функцию печени и почек. В отличие от лихорадки Денге (ЛД) показатели коагуляции не изменены. По данным французских авторов, у инфицированных ВЧ больных с суставной патологией криоглобулинемия встречалась в 94% случаев [12].

Подтверждение ВЧ-инфекции на ранней стадии болезни (4–7 дней) проводят с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, который позволяет выявить вирусную РНК. В последнее время для диагностики этой инфекции широкое распространение получил метод обратнo-транскриптазной изотермической амплификации промежуточного цикла (RT-LAMP) высококонсервативной области гена *E1*, кодирующего оболочечный иммунодоминантный белок E1 ВЧ. По чувствительности, простоте и скорости выполнения он не только не уступает ПЦР, но и значительно превосходит ее. Также вирус может быть выделен на культурах клеток млекопитающих (Vero, C6/36) [13].

На более поздних стадиях ВЧ-инфекции чувствительность молекулярных методов снижается по причине выраженного иммунного ответа макроорганизма и, как следствие, уменьшения вирусной нагрузки. В этот период более информативным считают определение содержания IgM-антител методом иммуноферментного анализа (ELISA). Обычно IgM-антитела выявляются начиная с 5-го дня болезни и далее в течение нескольких недель вплоть до 3 мес. IgG-антитела определяют на 7–10-й день болезни и могут персистировать в течение нескольких лет. Подтверждает диагноз ЛЧ и 4-кратное нарастание титров IgG-антител в образцах парных сывороток крови, взятых как минимум с 3-недельным интервалом.

В соответствии с представленным ниже алгоритмом (табл. 2) предполагаемый диагноз ЛЧ основывается на типичной клинической картине (внезапно возникшая лихорадка с острым суставным синдромом) в сочетании с эпидемиологическими данными. Для верификации диагноза,

включая случаи атипичного течения, необходимо выполнение соответствующих лабораторных исследований.

Дифференциальная диагностика

Симптомы, типичные для острой стадии ЛЧ (лихорадка, суставной синдром, экзантема), могут наблюдаться и при других вирусных инфекциях, в частности при ЛД. В отличие от ЛЧ при ЛД лихорадка выражена в меньшей степени, кожная сыпь появляется позже (на 5–7-й день болезни), значительно чаще отмечаются одинофагия (боль в пищеводе при глотании), ретроорбитальная головная боль, кашель, рвота, диарея, абдоминальная боль, анорексия, тахикардия, нейтропения и тромбоцитопения. При инфекции, вызванной вирусом Зика, лихорадочный и суставной синдромы протекают легче, гиперемия конъюнктивы и кожная сыпь с зудом возникают чаще. Развитие такой клинической картины может быть обусловлено не только арбовирусами, но и другими вирусами (аденовирус, энтеровирус, парвовирус В19), а также бактериальными инфекциями (лептоспироз) и паразитарными заболеваниями (малярия).

Для ревматолога весьма важно разграничивать острую форму ЛЧ и системные аутоиммунные заболевания. В частности, высокая лихорадка, экзантема, артралгии/артриты, повышение уровня трансаминаз входят в симптомокомплекс болезни Стилла. По мнению экспертов Бразильского общества ревматологов, наличие лихорадочного синдрома в сочетании с поражением суставов, кожи, почек, легких, нервной системы и лимфопенией требует проведения дифференциальной диагностики между осложненной формой ВЧ-инфекции и системной красной волчанкой [9].

При подострой и хронической формах ЛЧ клиническая симптоматика также может быть аналогична таковой при ряде хронических воспалительных ревматических заболеваний. Так, при ЛЧ симметричное поражение суставов кистей, коленных и голеностопных суставов в сочетании с утренней скованностью ставит ревматолога перед необходимостью исключения ревматоидного артрита (РА). По имеющимся данным, 5–36% больных с ЛЧ и суставным синдромом удовлетворяли критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для РА спустя 10–27 мес после возникновения инфекции [14, 15]. Дифференциальная диагности-

Таблица 2. *Диагностика ЛЧ [9]*

Критерии диагностики ЛЧ	
Клинические:	внезапная лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ и острые интенсивные артралгии или артриты, не объясняемые иными причинами
Эпидемиологические:	проживание в эндемичной или эпидемической зоне или посещение такой зоны за 15 дней до появления симптомов <i>либо</i> эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем ЛЧ
Лабораторные:	выделение ВЧ в культуре клеток определение ВЧ-РНК с помощью ПЦР в реальном времени определение анти-ВЧ IgM-антител 4-кратное нарастание титров анти-ВЧ IgG-антител в парных сыворотках, взятых как минимум с 10–14-дневным интервалом определение анти-ВЧ-нейтрализующих антител в сыворотке путем реакции нейтрализации бляшкообразования
Дефиниции:	<i>предполагаемый случай</i> — пациент удовлетворяет клиническим и эпидемиологическим критериям <i>подтвержденный случай</i> — предполагаемый случай + один из лабораторных критериев <i>атипичный случай</i> — лабораторный критерий у больного с иными клиническими симптомами (неврологические, кожные, поражение сердца, глаз, почек, органов дыхания и т. д.; см. табл. 1)

ка осложняется возможностью обнаружения у пациентов с ЛЧ ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). При этом, несмотря на низкую частоту выявления АЦЦП, в большинстве случаев течение болезни было тяжелым [16]. Примечательно, что содержание РФ, повышенное при острой и хронической формах ЛЧ, может нормализоваться после разрешения клинической симптоматики этой инфекции.

Рентгенологические признаки поражения суставов (включая костные эрозии) встречаются у 80% лиц с артритом при хронической форме ЛЧ. Также имеются сообщения о развитии спондилоартритов у пациентов с хронической формой ЛЧ [17, 18].

Лечение

Препараты для этиотропной терапии ЛЧ отсутствуют. Лечение в основном направлено на купирование артралгий, артритов и теносиновита. В современной литературе нет данных рандомизированных исследований, позволяющих сделать однозначные выводы о тактике лечения поражения суставов при ЛЧ. Поэтому рекомендации, представленные ниже, основаны на результатах открытых исследований, описаниях серии случаев, а также мнении экспертов [19].

При острой форме заболевания основной целью терапии является ликвидация или значительное уменьшение болевого синдрома, выраженность которого при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм нередко превышает 70 мм. Препаратом выбора является парацетамол, который назначают в дозе 60 мг/кг в сутки в 4 приема (но не более 4 г/сут). В случае выраженных артралгий, рефрактерных к парацетамолу, возможно дополнительное использование опиоидных анальгетиков (трамадол, кодеин). Учитывая трудности разграничения ЛЧ и ЛД в острой стадии болезни, применение НПВП не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений. Также следует избегать приема салицилатов, так как в период острой вирусной инфекции эти препараты могут спровоцировать развитие синдрома Рея — быстро прогрессирующей угрожающей жизни острой энцефалопатии в сочетании с поражением печени. При наличии признаков невропатической боли (стреляющий, ноющий, жгучий или ледяной характер в сочетании с зудом, онемением, парестезиями, чувством стягивания) возможно применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин) или антиконвульсантов (прегабалин или карбамазепин) в рекомендуемых дозах.

Хотя в эксперименте было продемонстрировано ингибирующее влияние хлорохина на ВЧ-инфекцию в культуре клеток, в клинической практике аминоксинолиновые препараты оказались малоэффективны в отношении как вирусной нагрузки, так и болевого синдрома. Применение глюкокортикоидов (ГК) при острой форме также не рекомендуется в связи с отсутствием положительных отдаленных результатов. Более того, при отмене ГК возрастает риск рецидива артрита или теносиновита (rebound-синдром).

Пациентам с подострой формой болезни (15 дней — 3 мес) при неэффективности вышеуказанных анальгетиков рекомендуется назначение НПВП, при этом выбор конкретного препарата лечащий врач осуществляет, исходя из своего опыта и клинического статуса больного.

V. Rosario и соавт. [20] наблюдали 514 больных ЛЧ со средней длительностью болезни 2,5 мес и в большинстве

случаев (89%) отметили хороший эффект различных НПВП (напроксен, целекоксиб, эторикоксиб). Эффективность НПВП оценивают на 7–10-й день терапии. При отсутствии эффекта применяют НПВП другой группы. При клинической эффективности и хорошей переносимости лечение НПВП продолжают несколько недель.

ГК у больных с подострой формой ЛЧ следует применять при выраженном воспалительном суставном синдроме (синовит, теносиновит) либо неэффективности НПВП, а также наличии противопоказаний к приему последних. В соответствии с рекомендациями французских экспертов, применение преднизолона 10 мг/сут в течение 5 дней с последующим снижением дозы вплоть до отмены на протяжении 10 сут показано большинству пациентов с суставным синдромом, рефрактерным к НПВП [17]. В более тяжелых клинических ситуациях начальная доза преднизолона может составлять 0,5 мг/кг/сут, при этом необходимо плавное и длительное ее снижение; общая продолжительность курса лечения не должна превышать 4 нед. После окончания терапии ГК целесообразно вновь назначить НПВП в целях профилактики rebound-синдрома [18].

Эффективность гидроксихлорохина на этой стадии четко не определена и требует дальнейшего изучения в сравнительных клинических исследованиях.

При хронической форме процесса суточная доза ГК может достигать 20 мг, а длительность лечения — 6–8 нед. Кроме того, при стойкой умеренной или выраженной боли в суставах бразильские авторы считают целесообразным применение гидроксихлорохина в дозе 400 мг/сут в течение 6 нед. При безуспешности указанных схем рекомендуется назначение метотрексата (МТ) 10 мг/нед с оценкой эффективности терапии каждые 4 нед. В случае необходимости доза МТ может быть повышена до 25 мг/нед, при этом длительность лечения должна составлять не менее 3 мес. При недостаточном эффекте МТ целесообразно добавление сульфасалазина в дозе 2–3 г/сут. Последний также применяют при плохой переносимости МТ.

Низкая эффективность терапии у больных с хронической формой ЛЧ и стойким артритом позволяет обсуждать вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по тем же схемам, что и при РА. Однако случаи применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у этих пациентов малочисленны, поэтому трудно высказать определенное мнение по этому вопросу.

При развитии ЛЧ у пациента с системным воспалительным ревматическим заболеванием, по поводу которого проводится активная терапия (гормональная, цитостатическая, ГИБП), последнюю нужно отменить на время течения острой формы инфекции и возобновить в дальнейшем.

На всем протяжении ЛЧ рекомендуются разнообразные методы реабилитации: лечебная физкультура, массаж, физиотерапия (исключая тепловые процедуры в острой фазе) и т. д.

Профилактика

Специфическая вакцинопрофилактика в настоящее время не проводится из-за отсутствия лицензированных препаратов. Неспецифическая профилактика эпидемических вспышек включает в себя мониторинг популяции переносчиков и противоэпидемические (санитарно-гигиенические) мероприятия [21].

ОБЗОРЫ

Заключение

В настоящее время в связи с глобализацией, увеличением объемов торговли и миграционных потоков и, как следствие, более широким распространением комаров *Aedes* вероятность возникновения вспышек трансмиссивных инфекций, включая ЛЧ, существенно возрастает во всем мире, включая европейские страны [22]. Следовательно, ревматологи должны проявлять повышенную настороженность в отношении ЛЧ у больных со стойким суставным синдромом,

проживающих в эндемичных регионах или недавно оттуда вернувшихся. Широкий диапазон сходных патогенетических и клинических признаков артрита при ЛЧ и РА заслуживает несомненного внимания и требует дальнейшего изучения [23]. Важным представляется получение новой информации об эффективности и безопасности болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов у больных с хроническим артритом на фоне ЛЧ в сравнительных рандомизированных исследованиях [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Щелканов МЮ, Львов ДК, Колобухина ЛВ и др. Изоляция вируса Чикунгунья в Москве от приезжего из Индонезии (сентябрь 2013 г.). Вопросы вирусологии. 2014;(3):28-34. [Shchelkanov MYu, Lvov DK, Kolobukhina LV, et al. Isolation of Chikungunya virus in Moscow from a visitor from Indonesia (September 2013). *Voprosy virusologii*. 2014;(3):28-34. (In Russ.)].
2. Ларичев ВФ, Сайфуллин МА, Акиншин ЮА и др. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012;(1):35-8. [Larichev VF, Saifullin MA, Akinshin YuA, et al. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2012;(1):35-8. (In Russ.)].
3. Rezza G. Chikungunya is back in Italy: 2007-2017. *J Travel Med*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay004.
4. Delisle E, Rousseau C, Broche B, et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. *Euro Surveill*. 2015 Apr 30;20(17). pii: 21108.
5. Chow A, Her Z, Ong EK, et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis*. 2011 Jan 15;203(2):149-57. doi: 10.1093/infdis/jiq042.
6. Hogeboom C. Peptide motif analysis predicts alphaviruses as triggers for rheumatoid arthritis. *Mol Immunol*. 2015;68(2 Pt B):465-75. doi: 10.1016/j.molimm.2015.09.010.
7. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol*. 2014 Oct;88(20):11644-7. doi: 10.1128/JVI.01432-14. Epub 2014 Jul 30.
8. Runowska M, Majewski D, Niklas K, Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):494-501. Epub 2018 Mar 2.
9. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 — Diagnosis and special situations. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:421-437. doi: 10.1016/j.rbre.2017.05.006. Epub 2017 Jul 25.
10. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*. 2009 Apr;137(4):534-41. doi: 10.1017/S0950268808001167/
11. Josselan L, Paquet C, Zehgnoun A, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec;12(12):1994-5.
12. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e374. doi: 10.1371/journal.pntd.0000374. Epub 2009 Feb 3.
13. Буаро МИ, Буали С, Трофимов НМ и др. Новые и вновь появляющиеся арбовирусные инфекции: лихорадка чикунгунья. Медицинские новости. 2008;(15):12-6. [Buaro MI, Buali S, Trofimov NM, et al. Emerging and re-emerging arbovirus infection: chikungunya fever. *Meditsinskie novosti*. 2008;(15):12-6. (In Russ.)].
14. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritides more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J*. 2013 Aug;89(1054):440-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131477.
15. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Jun;104(6):392-9. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.01.011.
16. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):654-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.08.005.
17. Simon F, Javelle E, Cabie A, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*. 2015 Jul;45(7):243-63. doi: 10.1016/j.medmal.2015.05.007.
18. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1493-9.
19. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 — Treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:438-451. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.004. Epub 2017 Jul 22.
20. Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1285-7. doi: 10.1007/s10067-015-2979-x.
21. Маркин ВА. Лихорадка чикунгунья. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;(5):36-9. [Markin VA. Chikungunya fever. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015;(5):36-9. (In Russ.)].
22. Региональная рамочная программа по эпиднадзору и борьбе с инвазивными видами комаров-переносчиков и возвращающимися трансмиссивными болезнями 2014–2020. ВОЗ; 2013. 35 с. [Regional framework for surveillance and control of invasive mosquito vectors and re-emerging vector-borne diseases 2014-2020. WHO; 2013. 35 p.].
23. Zaid A, Gerardin P, Taylor A, et al. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Apr;70(4):484-495. doi: 10.1002/art.40403. Epub 2018 Mar 23.
24. Miner JJ, Lenschow DJ. Editorial: Lessons Learned From Chikungunya in the Americas. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Apr;70(4):477-479. doi: 10.1002/art.40421. Epub 2018 Mar 13.

Поступила 18.07.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.