

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

*Р.М.Балабанова, Е.В.Вратских
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

В последние годы широко обсуждается роль хронической вирусной инфекции при ревматических заболеваниях (РЗ) как с точки зрения триггера болезни, маркера патологии иммунной системы и системы интерферона (ИФН), так и сопутствующей инфекции, осложняющей течение и курацию основного заболевания. Спектр вирусов как возможных триггеров ревматоидного артрита (РА) весьма широк [3,18,20-39], и складывается впечатление, что не существует единого этиологического агента, его вызывающего.

Инфицирование вирусом гепатита С является глобальной проблемой здравоохранения. Это связано с тем, что на его долю приходится 20% случаев острых гепатитов, 70% хронических гепатитов, 40% циррозов печени в терминальной стадии и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы [1, 9].

Высокая распространенность вирусных гепатитов среди популяции приводит к тому, что и среди больных РЗ достаточно часто встречаются лица с позитивными маркерами этой инфекции. Согласно полученным нами результатам обследования больных РА, серологические маркеры вирусов гепатита В и С выявлены у 21% и 3,8% соответственно.

При выявлении хронического гепатита В или С у больного РА встает вопрос о тактике лечения, т. к. большинство из "базисных" и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обладают гепатотоксическим действием. Кроме того, логично предположить, что в инфицированных гепатоцитах нарушаются процессы метаболизма лекарственных препаратов. Остается открытым вопрос о возможности использования цитотоксических иммунодепрессантов, особенно при наличии внесуставных проявлений болезни и использования ИФН при репликации вируса.

Эффективность применения препаратов α -ИФН при вирусных гепатитах обусловлено не только их противовирусным, но и иммуномодулирующим действием на сопутствующее иммунодефицитное состояние [6-8]. На целесообразность ИФН-терапии указывает значительное снижение на её фоне летальности больных, положительные сдвиги биохимических показателей, уменьшение цитолитических процессов в печени, исчезновение специфического маркера - HBsAg, тенденция к нормализации показателей ИФН и иммунной системы [4-9,27,30]. Рядом исследователей, в том числе и нами, показана клиническая эффективность препаратов α -ИФН в лечении РА [2-17]. Однако развитие побочных эффектов на введение ИФН ограничивает их использование. Мы представляем собственный опыт ведения больного РА с хроническим вирусным гепатитом С.

Больной П., 1966 г. р., болен с июля 2000 г., когда без видимой причины развились артралгии мелких суставов стоп, затем артрит правого проксимального межфалангового сустава 5 пальца кисти. При обследовании: СОЭ 32 мм/ч, гипербилирубинемия (35 ммоль/л), РФ 1\160, гепатоспленомегалия при наличии антител к HCV и позитивной реакцией на рибонуклеиновую кислоту (РНК) вируса гепатита С (HCV). Диагностирован РА, серопозитивный полиартрит, акт. 2 степени, стадия 2, ФН 1. Направлен для уточнения печеночной патологии в Институт гастроэнтерологии, где при морфологическом исследовании биоптата печени выявлено умеренное расширение и склерозирова-

ние порталных трактов, инфильтрация лимфоцитами, порочная пластинка местами разрушена проникающим на незначительную глубину лимфоидноклеточным инфильтратом. На основании морфологического исследования биоптата печени, повышения печеночных ферментов и позитивных маркеров гепатита С был выставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С, минимальной активности, фаза репликации вируса. Рекомендована диета, прием гепатопротекторов и контроль вирусологических маркеров.

Однако, в декабре 2000г у больного развивается полиартрит (коленные, голеностопные, мелкие суставы кистей), боли в тазобедренных и височно-нижнечелюстных суставах (ВНЧС) и внесуставные проявления (ревматоидные узелки, субфебрилитет, снижение массы тела на 8 кг за 6 мес.). В марте 2001г поступает в Институт ревматологии РАМН. При осмотре - артриты лучезапястных, мелких суставов кистей, коленных, голеностопных. Число болезненных суставов - 28, число воспаленных суставов - 12, индекс Ричи - 32. Размеры печени 11\9\7 см. Остальные органы без патологии. При лабораторном обследовании: анемия (Hb 104 г/л), СОЭ - 56 мм/ч, γ -глутамилтрансфераза (ГГТП) 31 Ед/л, АСТ 42 Ед/л (Nдо 38 Ед/л), АЛТ 49 Ед/л (N до 30 Ед/л), серомукоид 0,7 (N до 0,27), общий белок 71 г/л, γ -глобулинемия (29,02%), α -НСВ положительные, при полуколичественном определении РНК HCV (5+) 1:10000. РФ (латекс-тест) 1\160, ЦИК 530 Ед (N до 130 Ед). Повышен уровень сывороточного ИФН - 16 ЕД\мл (N 2-8 ЕД\мл), снижена продукция α -ИФН - 80 ЕД\мл (N 640-1280 ЕД\мл) и γ -ИФН -16 ед\мл N 32-64 ЕД\мл), спонтанный ИФН 2 ЕД\мл.

Рентгенологическое исследование суставов выявило наличие эрозий суставных поверхностей, сужение суставной щели, пальцы кистей в состоянии неполного разгибания. Сонография органов брюшной полости определила увеличение размеров печени (правая доля 124 мм, левая 178 мм), неравномерность структуры печени и поджелудочной железы.

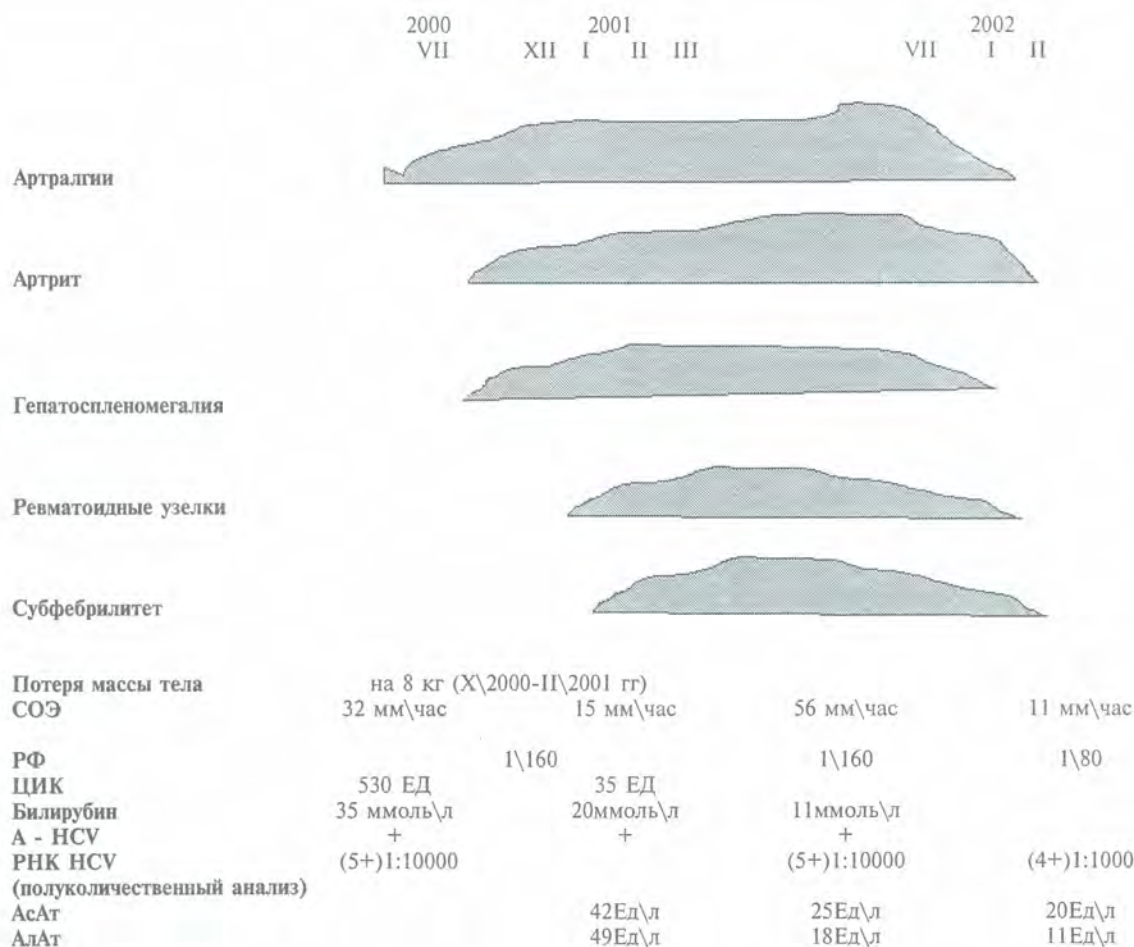
Учитывая высокую активность процесса, быструю деструкцию суставов, в клинике проведена синхронная интенсивная терапия (плазмаферез, в\в введение 60 мг дексаметазона 1 раз/мес в течение 3 мес.). В качестве "базисной" терапии больной получал тауредон 50 мг/нед., а также преднизолон 20 мг/сут., реаферон 3 млн. ЕД 2 раза/нед., диклофенак 100 мг/сут. На этом фоне наметилась положительная клинико-лабораторная динамика.

К июлю 2001г купировались артриты, сохранялись редкие кратковременные артралгии, утренняя скованность менее 30 минут, что позволило отменить преднизолон, но инъекции тауредона продолжались 1 раз/нед до января 2002 г. Данные лабораторного обследования от 15.01.2002г. Hb - 136 г/л, лейкоциты - 4, 1 109, СОЭ 11 мм/ч, ГГТП 25 Ед/л, АСТ 19 Ед/л, АЛТ 26 Ед/л, СРБ 0,7, криоглобулины отр., ЦИК 35, РФ (латекс-тест) 1\80. Отмечена тенденция к нормализации показателей ИФН-статуса. Признаков артрита нет. Жалобы на непродолжительные артралгии. Отменены НПВП, интервал между инъекциями тауредона удлинен до 2-х недель.

Схема истории болезни

Бол. П., 36 лет.

Диагноз: РА, серопозитивный полиартрит, акт. I, ст 2, ФН I
Хронический вирусный гепатит С, минимальная степень активности.



Лечение:

Плазмаферез №4+ в\в 60 мг дексаметазона

ПЗ 20 мг\сут 3 мес., с IV\01
↓ по I\4 т. в 10 дней
до отмены к VII\01

Преднизолон

Тауредон 50 мг\сут в\м 1 раз в неделю

Тауредон 50 мг\сут в\м 1 раз в 2 недели
Реаферон 3 млн МЕ 2 раза в неделю 3 мес.

Таким образом, проведенный курс лечения, включавший интенсивную терапию с последующим лечением тауредоном, способствовал клинической и лабораторной ремиссии РА, осложненного хроническим вирусным гепатитом С. Наблюдение за больным продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

- Аммосов А. Д. Гепатит В. Издание 2. Распространенность гепатита В. Кольцово, 2001, 4-7.
- Горячев Д.В. Система комплемента и некоторые показатели гуморального иммунитета при пульс-терапии альфа-2b интерфероном у больных ревматоидным артритом. 2-й Тезисы Всероссийского съезда ревматологов, 1997, Тула.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувиров Г.Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. Тер. архив, 1998, 5, 41-45.
- Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций. Клин. фармакол. и терапия, 1995, 4, 75-78.
- Змызгова А. В., Максимов В. А., Гукасова К. Современные методы лечения больных вирусными гепатитами. Тезисы III Росс. Национал. Конгресса "Человек и лекарство", М., 1996, 124.
- Игнатова Т. М. Хронический гепатит С: клинко-морфологическая характеристика, течение, лечение. Дисс. докт. мед. наук. Москва, 2000, 40.
- Крель П. Е. α -Интерферон в лечении хронических вирусных заболеваний печени. Medical market, 2000, 34, 1, 20-21.
- Крель П. Е., Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Вязов С. О. Опыт лечения хронического вирусного гепатита С ИФН-а и комплексом цитокинов. Клин. фармакол. и терапия, 1996, 5, 1, 24-29.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. ГЭОТАР-МЕД, М., 2001, 162-177.
- Насонова В.А., Балабанова Р.М., Плесковская Г.Н. и соавт. Эффективность индукторов эндогенного интерферона на течение аутоиммунного процесса у Гинбредных NZB/NZW мышей. Вопросы вирусол., 1990, 35, 5, 408-411.
- Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Комбинированная иммуномодулирующая терапия при ревматоидном артрите. Тер. архив., 1996, 68, 5, 13-16.
- Олюнин Ю.А., Соловьев С.К., Балабанова Р.М. и соавт. Сравнительная оценка комбинированной иммунокорректирующей терапии при ревматоидном артрите с системными проявлениями. Тер. архив, 1992, 64, 5, 30-34.
- Оспельникова Т.П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона. Диссер. канд. мед. наук, М., 1998, 12.
- Сейланов Л. С., Балабанова Р. М. Система интерферона при ревматоидном артрите. Ревматол., 1990, 2, 54-60.
- Сейсенбаев А. Ш., Балабанова Р. М., Барышников А. Ю. и соавт. Терапия иммуноглобулинами при ревматоидном артрите. Ревматол., 1990, 1, 8-12.
- Сейсенбаев А. Ш., Балабанова Р. М. Иммунокоррекция при ревматоидном артрите. Тер. архив, 1991, 3, 11, 125-128.
- Шегловитова О. Н., Балабанова Р. М., Кульева А. М. И соавт. Система интерферона у больных ревматоидным артритом и системной склеродермией. Вопросы вирусол., 1993, 37, 1, 54-60.
- Ярилина А. А., Никонова М. Ф., Литвина М. М. и соавт. Эффект α -2b-интерферона на функциональную активность Т-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом in vitro и in vivo. Тер. архив, 2000, 72, 5, 9-17.
- Congia M., Clemente M.G., Dessi C. HLA class II genes in chronic hepatitis C virus-infection and associated immunological disorders. Hepatol., 1996, 24, 6, 1338-1341.
- Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. J. Hepatol., 1999, 30, 956-961.
- Gran J.T., Jonsen V., Myklebust G. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of literature. Scand. J. Rheumatol., 1995, 24, 3, 174-179.
- Guorin B., Numoric P., Jean-Baptiste G. et al. Polyarthritides in HTLV-I infected patients. A review of 17 cases. Rev. Rhum. Engl. Ed., 1995, 62, 1, 21-28.
- Hamerman D., Gresser I., Smith C. Isolation of cytomegalovirus from synovial cells of a patient with rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1982, 9, 51, 658-64.
- Hasunuma T. Pathomechanism of HTLV-I associated arthropathy and the role of tax gene. Nippon Rinsho, 1997, 55, 6, 1482-1485.
- Kahn M.F. Etiopatogenie de la polyarthrite rhumatoide. Ann. Med. Intern., 1981, 132, 1, 3-5.
- Kingsley G., Panay G. S. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. Clinical Exp. Rheum., 1997, 15, 17, 3-4.
- Koide J., Takada K., Sugiura M., Sekine H. J. Spontaneous establishment of an Epstein-Barr virus-infected fibroblast line from the synovial tissue of a rheumatoid arthritis patient. Virol., 1997, 71, 3, 2478-2481.
- Kurichara T., Abe K., Ishiguro H. et al. Effect of interferon therapy in patient with chronic active hepatitis type C associated with interstitial pneumonia and rheumatoid arthritis: a case report. Clin. Ther., 1994, 16, 1028-1035.
- McMurray R.W., Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. Semin. Arthr. Rheum., 1997, 26, 4, 689-701.
- Motokawa S., Hasunuma T., Tajima K. et al. High prevalence of arthropathy in HTLV-I carriers on Japanese island. Ann. Rheum. Dis., 1996, 55, 3, 193-195.
- Muratori L., Lenzi M., Cataleta M. et al. Interferon therapy in liver\ kidney microsomal antibody type I - positive patients with chronic hepatitis C virus. J. Hepatol., 1994, 21, 199-203.
- Murayama T., Jisaki F., Ayata M., Sakamuro D. Cytomegalovirus genomes demonstrated by polymerase chain reaction in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. Clin. Exp. Rheum., 1992, 10, 161-164.
- Musiani M., Zerbini M., Ferri S., Plazzi M. Comparison of the immune response to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheum. Dis., 1987, 46, 837-42.
- Nelson P.N. Retroviruses in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 441-442.
- Newkirk MM; Duffy KN; Paleckova A. et al. Herpes viruses in multicase families with rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1995, 22, 11, 2055-2061.
- Nishioka K. HTLV-I arthropathy and Sjogren syndrome. J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 1996, 13, 1, S57-62.
- Permin H., J. Aldershvile. Hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 1982, 41, 479-482.
- Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A. et al. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J. Rheum., 1999, 26, 420-424.
- Soderlung M., von Essen R., Haapasaari J. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. Lancet, 1997, 349, 9058, 1063-1065.