

СУСТАВНОЙ СИНДРОМ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.В. Шекишина, Р.М. Балабанова
ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва

Актуальность своевременной диагностики ревматоидного артрита (РА) обусловлена необходимостью назначения в первые 3-6 мес заболевания базисных противоревматических препаратов с целью подавления воспалительной активности и замедления прогрессирования деструктивных изменений в суставах. В то же время определенную сложность в этот период нередко представляет проведение дифференциального диагноза между РА и суставным синдромом при заболеваниях неревматической природы.

Высокий уровень заболеваемости населения хроническими вирусными гепатитами В и С, сопряженными с развитием таких тяжелых осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, привлекает в последние годы к этой проблеме внимание врачей разных специальностей.

За последние 10 лет заболеваемость гепатитом В в России выросла более чем в 2 раза, гепатитом С - в 7,3 раза. Высокая инфицированность населения планеты вирусом гепатита В (HBV) (около 2-х млрд чел) и вирусом гепатита С (HCV) (более 500 млн чел) повышает риск развития прогрессирующих хронических заболеваний печени [1].

Интерес ревматологов к этому вопросу связан не только с необходимостью проведения дифференциального диагноза между ранней стадией РА и артритом, ассоциированными с хроническими вирусными гепатитами, но и с проблемой базисной терапии больных РА, инфицированных вирусами гепатита.

Общим звеном патогенеза хронических вирусных гепатитов В (ХВГВ) и С (ХВГС) является способность вируса к внепеченочной репликации, в частности, в периферических мононуклеарах, в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, что обуславливает полиоргannую симптоматику и нередко является причиной поздней диагностики болезни печени.

Поражение суставов - одно из наиболее частых внепеченочных проявлений ХВГВ (30,2%) [2], причем частота артритов у больных ХВГВ достигает 10-25%. Последние характеризуются как симметричные, мигрирующие, длящиеся 1-3 нед., и не сопровождающиеся эрозиями. Поражение суставов носит, как правило, доброкачественный непрогрессирующий характер.

Главным механизмом "ускользания" HCV от иммунного надзора является высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется за счет непрерывного обновления его антигенной структуры. Скорость мутации превышает скорость репликации, что и формирует присущую этому вирусу персистенцию инфекции. В настоящее время известно 6 основных генотипов и более 100 различных субтипов HCV. Отсутствие почти у половины больных ХВГС анамнестических данных заражения и длительный латентный период являются причиной поздней диагностики HCV-инфекции [3]. Трудности диагностики связаны и с тем, что для острой HCV инфекции в 70-80% характерно безжелтушное и бессимптомное течение [4,5].

Доминирующая роль биологических свойств HCV по сравнению с иммунным ответом - это главное отличие патогенеза ХВГС от ХВГВ: если HBV не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты, и их цитолиз осуществляется иммуноопосредованно, то в поражении гепатоцитов, инфицированных HCV, основное значение имеют 3 механизма [6]:

1. Прямой цитопатический эффект вируса - действие

компонентов вириона или вирус-специфических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита.

2. Иммуноопосредованное повреждение, направленное на внутриклеточные антигены HCV, представляющее собой либо непосредственное, либо опосредованное цитокинами взаимодействие цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью.

3. Индуцированный вирусом аутоиммунный механизм поражения.

Хроническая антигенная стимуляция на фоне вирусной инфекции сопровождается поли- и моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов, повышенной продукцией иммуноглобулинов и образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (СКГ), накапливающихся в циркуляции. При HCV-инфекции связывание IgG и IgM-ревматоидных факторов (РФ) в циркуляции или *in situ* сопровождается отложением в мелких сосудах иммунных комплексов, потреблением комплемента и развитием иммунокомплексного васкулита.

К HCV-ассоциированным внепеченочным проявлениям относят иммунную цитопению, с-м Шегрена, позднюю порфирию кожи, красный плоский лишай, аутоиммунный тиреоидит и др.)

Впервые развитие неэрозивного РА-подобного артрита у пациента с циррозом печени было описано W.Pachas и R.Pinals в 1967 г [7]. По данным различных авторов суставная патология встречается у инфицированных HCV лиц в 23-35% случаев [8-10] и по мнению E.Zuckerman [11] клинически неоднотипна. Она может быть представлена:

- ревматоидоподобным артритом с вовлечением мелких суставов, развитием утренней скованности и выявлением РФ.
- моно-олигоартритом с вовлечением средних и крупных суставов и криоглобулинемией.

В то же время описано развитие РА после ХВГ, [12-14], что привлекло внимание к проблеме дифференциации внепеченочных проявлений HCV-инфекции и ранней стадии РА, еще не имеющей характерных рентгенологических изменений в суставах.

Учитывая высокую частоту латентно протекающих и, следовательно, диагностируемых на стадии тяжелых осложнений форм хронического гепатита, актуальность выявления маркеров вирусной инфекции, особенно у больных РА, получающих иммуносупрессивную терапию, представляется весьма важной.

Частота обнаружения маркеров HCV на протяжении последних 15 лет значительно варьировала в зависимости от используемой методики (табл.). В начале 90-х гг XX века для диагностики HCV-инфекции широко использовался метод ELISA (enzyme-like immunosorbent assay) тест 1 поколения, выявлявший антитела к HCV у больных РА в 31,6%-33% случаев [15,16]. Однако в 1991 г. E.Vogque и соавт. предположили, что столь высокая частота положительных результатов связана с несовершенством данного метода и использованием IgG агрегатов [17].

В 1993 г при обследовании 100 пациентов с РА при использовании анти-HCV ELISA тестов 2 поколения и RIBA (recombinant immunoblot assay) тестов положительные результаты получены в 6% случаев [18]. Эти показатели были гораздо ниже приводившихся ранее. В том же году опубликованы данные K.Young и соавт., выявивших RNA HCV в мононуклеарах периферической крови и слюне у 7,6% больных РА [19].

В 1996 г E.D'Amico с соавт. была проанализирована частота встречаемости анти-HCV у 49 больных РА с использованием ELISA тестов 2 поколения и RIBA тестов 2 и 3 поколений. В

14,3% случаев результаты оказались положительными по данным всех трех методов и статистически значимо превышали частоту их выявления в контрольной группе. Высокая частота выявления анти-HCV у больных РА, по мнению авторов, была связана с более частой госпитализацией с проведением инвазивных методов лечения на фоне применения иммуносупрессивных препаратов [20]. В 1999 г J.Rivera и соавт. выявили анти-HCV у больных РА в 7,6% случаев, в то время как в группе здоровых доноров анти-HCV выявлялись лишь в 0,95% случаев [21].

Согласно проведенному нами скрининговому обследованию 74 больных РА при отсутствии характерных клинико-лабораторных показателей и скрининговых маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, суммарных антител к HCV), серологические мар-

[27].

М.У.Мок и соавт. продемонстрировали, что базисные препараты, за исключением группы аминохинолиновых, увеличивают риск гепатотоксического действия за счет синергического эффекта у больных РА, инфицированных вирусами гепатита [28]. С литературными данными согласуются полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что переносимость метотрексата хуже у больных РА с ХВГ по сравнению с больными РА контрольной группы, не имевших HCV и HBV. Это подтверждается отменой препарата в связи с повышением уровня печеночных ферментов у 57,1% больных РА+HCV и у 100% больных РА+HBV против 40% в контрольной группе. Единичные случаи отмены аминохинолиновых препаратов, сульфасалазина и пре-

Таблица

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ РА

Автор, год	Частота выявления маркера, %	Метод
Park Y. et al., 1991	31,6	ELISA, 1 поколение
Borque L. et al., 1991	33	ELISA, 1 поколение
Baffoni L. et al., 1993	6	ELISA, 2 поколение; RIBA
Young K. C., 1993	7,6	RNA HCV (моноклеары периферической крови, слюна)
D Amico E. et al., 1996	14,3	RIBA 2 и 3 поколение
Rivera J. et al., 1999	7,6	ИФА
Шекшина Е.В., Балабанова Р.М., 2002	3,8	ИФА, 2 поколение

керы HCV (анти-HBc суммарные, анти-HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV) были выявлены у 21%, а HCV (анти-HCV IgM, РНК HCV) – у 3,8% больных, что позволило существенно повысить выявляемость вирусов гепатита В и С у больных РА [22].

Заслуживает внимания тот факт, что у больных РА с ХВГВ нами было выявлено достоверное снижение всех компонентов комплемента [22], а у больных ХВГС – C1q, C3, C4, C5 компонентов комплемента по сравнению с больными РА, не инфицированными вирусами гепатита ($p < 0,0001$), что согласуется с данными других авторов [23].

Проблема лечения артритов, ассоциированных с HCV и HBV-инфекцией, продолжает оставаться актуальной. Имеющиеся публикации свидетельствуют о том, что приоритет в лечении ХВГ и их внепеченочных проявлений принадлежит комбинации препаратов интерферона (ИФН), особенно его пегилированных форм, с рибавирином [24,25]. Полный или частичный ответ был отмечен E.Zuckerman и соавт. [26] на назначение ?-ИФН 25 пациентам с HCV-ассоциированным артритом, не отвечавшим на терапию комбинацией нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и базисных препаратов.

В последние годы в литературе обсуждается эффективность включения в схему лечения вирус-ассоциированных артритов НПВП, аминохинолиновых и низких доз ГК. Короткие курсы ГК, по мнению T.Fong и соавт., могут приводить несмотря на повышение виремии, к снижению уровня аминотрансфераз и не способствуют значительному ухудшению гистологии печени

препаратов золота у больных РА с ХВГ В и С свидетельствовали об их лучшей переносимости этими пациентами [22].

Говоря об основных направлениях развития данной проблемы в будущем, можно предположить, что ими станут вопросы расширения диагностических возможностей и лечения внепеченочных проявлений HCV и HBV инфекции.

Существенную помощь в дифференциальной диагностике РА и РА-подобного артрита в рамках HCV-инфекции может оказать определение антител к филлагрину или циклическому цитруллиновому пептиду (anti-CCP) [29]. A.Kessel и соавт. [30] продемонстрировали высокую диагностическую ценность определения антикератиновых антител для проведения дифференциального диагноза между РА и РА-подобным артритом в рамках ХВГС, встречающихся при РА значительно чаще, чем при HCV инфекции с РФ-позитивным артритом.

F.Parke и соавт. в 2004 г под контролем уровней виремии и аминотрансфераз исследовалась безопасность использования anti-TNF терапии у пациентов с РА при наличии инфицирования HCV. После 41 мес лечения (этанерцепт, инфликсимаб) была отмечена его хорошая переносимость без признаков активации вирусной инфекции в отсутствии дополнительной противовирусной терапии [31].

Дальнейшее изучение проблемы позволит не только повысить качество диагностики суставных проявлений при вирусных гепатитах В и С и РА, но и своевременно определиться с терапевтической тактикой, что в значительной мере обусловит прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А. Некоторые современные оценки тенденции развития гепатологии. *Практ. врач*, 2000, 1, 17, 3-4.
2. Ильянкова А. А., Крель П. Е. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции. *Русс. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2001, 3, 11-18.
3. Никитин И. Г., Сторжаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*, 2001, 3, 7-11.
4. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1, 41-52.
5. Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B. et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 4, 296-305.
6. Семенов Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. *Вирусные гепатиты. Информ. бюл.*, 2000, 1, 8, 3-9.
7. Pachas W., Pinals R. A rheumatic syndrom with Laennec's cirrhosis. *Arthr. Rheum.*, 1967, 10, 4, 343-347.

8. Cacoub P., Poyand T., Ghilliani P. et al. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 10, 2204-2212.
9. Lee Y.H., Ji J.D., Yeon J.E. et al. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with virus infection. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 12, 728-731.
10. Buskila D., Shnaider A., Neumann L. et al. Musculoskeletal manifestation and antibody profile in 90 patients hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1998, 28, 20, 107-113.
11. Zuckerman E., Yeshurun D., Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Bio. Drugs.*, 2001, 15, 9, 573-584.
12. Hirohata S., Inoue T., Ito K. Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis, caused by hepatitis C virus infection. *Intern. Med.*, 1992, 31, 4, 493-495.
13. Savada T., Hirohata S., Inoue T. et al. Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 12, 1620-1621.
14. Ueno Y., Kinoshita R., Kishimoto I. et al. Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33, 3, 289-291.
15. Park Y.M., Kim I.S., Lee C.D. et al. Seroprevalence of antibody against hepatitis C virus (anti-HCV) in various groups of individuals in Korea. *Gastroenterol. Japon.*, 1991, 26, 13, 159-163.
16. Theilmann L., Blazek M., Goesser T. et al. False positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1990, 335, 8701, 1346.
17. Borque L., Elena A., Madide C. et al. Rheumatoid arthritis and hepatitis C virus antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, 6, 617-619.
18. Baffoni L., Frisoni M., Miniero R. et al. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 4, 349-350.
19. Young K. C., Chang T. T., Lion t. C., Wu H. L. Detection of hepatitis C RNA in peripheral blood mononuclear cells and saliva. *J. Med. Virol.*, 1993, 41, 55-60.
20. D'Amico E., Palazzi C., Fratelli V. et al. High prevalence of HCV virus infection in patients of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 1996, 2, 4, 234-235.
21. Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A. et al. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2, 420-424.
22. Шекшина Е.В. Клинико-иммунологические особенности ревматоидного артрита, ассоциированного с вирусами гепатита В, С и криоглобулинемией. Дисс. к.м.н., М., 2002.
23. Monti G., Galli M., Invernizzi F. et al. Cryoglobulinemia: a multi-center study of the early clinical and laboratory manifestation of primary and secondary disease. *Q.G.M.*, 1995, 88, 115-126.
24. Liang T.J., Rehermann B., Seef L.B. et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 4, 296-305.
25. McHutchinson J.G., Hoofnagle J.H. Therapy of chronic hepatitis C. In: Liang T.J., Hoofnagle J.H., ed. *Hepatitis C*. San Diego: Academic Press., 2000, 203-239.
26. Zuckerman E., Keren D., Rozembaum M. Hepatitis C virus related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 5, 579-584.
27. Fong T.L., Valinluck B., Govindarajan S. et al. Short-term prednisolone course affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterol.*, 1994, 107, 1, 196-199.
28. Mok M.Y., Ng W.L., Yen M.F. et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 3, 363-368.
29. Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia C. et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthr. Res. Ther.*, 2004, 6, 2, 137-141.
30. Kessel A., Rosner I., Zuckerman E. et al. Use of antikeratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 3, 610-612.
31. Parke F.A., Reveille J.D. Anti-tumor factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthr. Rheum.*, 2004, 15, 51, 5, 800-804.

Поступила 9.12.04