

Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Абрамкин А.А., Воробьева Л.Д., Буханова Д.В.

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

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила 27.01.16

Инфицированность вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС) является серьезной проблемой, существенно затрудняющей лечение больных ревматическими заболеваниями (РЗ), особенно в случае необходимости применения цитотоксических и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Цель исследования – оценить частоту инфицированности ВГВ и ВГС у больных РЗ, наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2011 по 2014 г.

Материал и методы. Проанализированы все истории болезни пациентов, госпитализированных в указанный срок. Проведена оценка инфицированности ВГВ (по наличию HBs-антигена) и ВГС (по наличию антител к ВГС).

Результаты и обсуждение. Общее число госпитализаций в клинику Института ревматологии за 4 года составило 16 553. ВГВ был выявлен у 0,33%, ВГС – у 0,74%, сочетание ВГВ и ВГС – у 0,03% (суммарно 1,1%) больных. Около половины больных получали цитотоксические препараты и глюкокортикоиды; 29,8% – ГИБП, преимущественно ритуксимаб. Умеренная и высокая активность хронического гепатита была отмечена у 4,9% больных, цирроз печени – у 2,7%. За период наблюдения у подавляющего большинства больных не отмечалось повышения уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Заключение. Инфекция ВГВ и ВГС нередко выявляется у больных РЗ. Инфицированные больные и лица с хроническим вирусным гепатитом требуют тщательного наблюдения и решения вопроса о профилактической противовирусной терапии, особенно в случае назначения цитотоксических препаратов и ГИБП.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вирус гепатита В; вирус гепатита С; хронический вирусный гепатит; цитотоксические препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):318-323.

VIRAL HEPATITIS B AND C AS COMORBIDITY IN RHEUMATIC DISEASES: ANALYSIS OF THE DATA OF THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY CLINIC OVER 4 YEARS Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V., Abramkin A.A., Vorobyeva L.D., Bukhanova D.V.

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection is a serious problem that substantially hinders the treatment of patients with rheumatic diseases (RD) particular when there is a need for using cytotoxic and biological agents (BAs).

Objective: to estimate the rate of HBV and HCV infection in RD patients followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic in 2011 to 2014.

Subjects and methods. All case histories of the RD patients hospitalized in the given period were analyzed. Infection with HBV and HCV was assessed from the presence of HBsAg and anti-HCV, respectively.

Results and discussion. There were a total of 16,553 admissions to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. HBV and HCV were detected in 0.33 and 0.74%, respectively; their combination was found in 0.03% (a total of 1.1%) of the patients. About half of the patients took cytotoxic agents and glucocorticoids; 29.8% received BAs, mainly rituximab. Moderate and high chronic hepatitis activity was noted in 4.9% of the patients; liver cirrhosis was observed in 2.7%. Over the follow-up period, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were not elevated in the vast majority of patients.

Conclusion. HBV and HCV infection is often detected in patients with RD. The infected patients and persons with chronic viral hepatitis require careful follow-up and the decision whether to perform prophylactic antiviral therapy when using cytotoxic agents and BAs.

Key words: rheumatic diseases; hepatitis B virus; hepatitis C virus; chronic viral hepatitis; cytotoxic agents; biological agents.

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):318-323 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-318-323>

Вирусные гепатиты – угрожающая жизни и социально значимая патология, представляющая серьезную проблему для системы общественного здравоохранения [1]. Инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС), относится к числу наибо-

лее распространенных в современной популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день в мире насчитывается около 350 млн лиц, инфицированных ВГВ, и 130–150 млн инфицированных ВГС, что суммарно составляет

около 7% от общего числа жителей Земли. Распространенность гепатитов существенно различается в разных странах: она составляет <1% в Западной Европе и США и достигает 5–10% в Юго-Восточной Азии [2, 3].

У каждого десятого пациента, зараженного ВГВ, развивается хронический вирусный гепатит (ХВГ), осложнения которого – цирроз, печеночная недостаточность, варикозные кровотечения и аденокарцинома печени – приводят к ежегодной гибели более 750 тыс. человек. Гепатит, вызванный ВГС, в остром периоде протекает в большинстве случаев мягко или бессимптомно, однако хронизируется у большинства (около 80%) пациентов. Этот «ласковый убийца» становится причиной ежегодной гибели более 500 тыс. больных. Помимо осложнений ХВГ, ВГС может выступать в роли этиологического фактора при развитии широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как криоглобулинемия, синдром Шегрена (СШ), поздняя кожная порфирия, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит и др., а также лимфопролиферативных заболеваний [2–4].

Значение проблемы ХВГ определяется не только тяжестью патологии и сложностью ее лечения. Принципиально важно, что больные ХВГ и бессимптомные носители вирусной инфекции представляют угрозу для окружающих – ведь именно инфицированные пациенты являются тем «резервуаром», из которого происходит заражение здоровых людей. Этот аспект является предметом особенного контроля в медицинских учреждениях, поскольку одним из главных путей парентеральной передачи ВГВ и ВГС, к сожалению, остаются инвазивные лечебные и диагностические манипуляции [2, 3].

С точки зрения ревматолога, инфекция ВГВ и ВГС представляет собой очень серьезную коморбидную патологию. В первую очередь это связано с тем, что многие противоревматические препараты – глюкокортикоиды (ГК), цитотоксические средства и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – могут в определенной степени снижать противовирусный иммунитет

и способствовать обострению или реактивации инфекционного процесса [1, 5–7]. Это чревато не только более быстрым прогрессированием ХВГ, но и существенным повышением контагиозности, что определяется активной репликацией вируса и повышением концентрации жизнеспособных вирусов в тканях и биологических жидкостях. С другой стороны, ряд препаратов (в частности, цитотоксические средства и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) могут оказывать негативное влияние на функцию печени и способствовать развитию опасных осложнений, таких как печеночная недостаточность, у пациентов с активным ХВГ и циррозом.

В последнее время особенности ведения больных ревматическими заболеваниями (РЗ), инфицированных ВГВ и ВГС, стали предметом активного изучения, прежде всего в плане безопасности применения ГИБП. Однако в России имеются лишь единичные работы, посвященные изучению распространенности и клинических проявлений ХВГ у ревматологических пациентов.

Целью нашего исследования являлась оценка частоты выявления ВГВ и ВГС у больных РЗ, а также анализ ряда клинических параметров и особенностей терапии у данной категории пациентов.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ. В ходе работы из архива ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью последующего анализа были выбраны все истории болезни, в которых было отмечено инфицирование пациентов ВГВ и ВГС. Факт инфицированности подтверждался наличием поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (анти-НСV): эти показатели определялись у всех госпитализированных больных. В ходе анализа учитывались следующие параметры: пол, возраст, число госпитализаций за период наблюдения, основной диагноз, вирусологический диагноз, параметры активности гепатита, вирусологический статус – штамм, вирусная нагрузка (если оценивались), лечение основного РЗ, динамика биохимических показателей (на момент поступления и в конце госпитализации). Полученные данные были внесены в компьютерную базу и подвергнуты последующей статистической обработке с использованием программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в нашей работе представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Всего за 2011–2014 гг. было проведено 242 госпитализации больных, инфицированных ВГВ и/или ВГС. Общее число больных составило 182 (мужчины – 37,4%, женщины – 62,6%, средний возраст – $47,5 \pm 14,4$ года), из которых 147 госпитализировались за этот период 1 раз, 20 – 2 раза, 9 – 3 раза, 4 – 4 раза, 1 – 5 раз и 1 – 6 раз.

Это были пациенты с различными нозологическими формами (табл. 1), наиболее часто – с ревматоидным артритом (РА), остеоартрозом (ОА), системной красной волчанкой (СКВ), спондилоартритами (СПА) и системной склеродермией (ССД).

Общее число госпитализаций в клинику Института за указанные 4 года составило 16 553. ВГВ был выявлен у 0,33%, ВГС – у 0,74%, сочетание ВГВ и ВГС – у 0,03% (суммарно – 1,1%) госпитализированных больных.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Число больных, n (%)
Диагноз:	
РА	48 (26,4)
СПА	22 (12,1)
ОА	29 (15,9)
СКВ	23 (12,6)
ССД	20 (11,0)
подагра	7 (3,8)
болезнь Шегрена	6 (3,2)
криоглобулинемический васкулит	11 (6,0)
другие	16 (8,8)
Инфекция:	
ВГВ	54 (29,7)
ВГС	123 (67,6)
сочетание ВГВ и ВГС	5 (2,7)
Активность гепатита:	
низкая	43 (23,6)
умеренная	7 (3,8)
высокая	2 (1,1)
не определена	111 (61,0)
носительство	19 (10,4)
Цирроз печени	5 (2,7)
Противовирусное лечение (в анамнезе)	12 (6,6)

К сожалению, активность ХВГ и вирусная нагрузка не определялись у большинства больных. Умеренная/высокая активность гепатита отмечена у двух больных с ХВГ типа В, у 6 больных с гепатитом С и у одного – с гепатитом В+С. Все случаи цирроза были отмечены у больных с гепатитом С. Вирусная нагрузка определялась лишь у 23 больных и составляла от $1,6 \cdot 10^3$ до $6,5 \cdot 10^9$ копий на 1 мл. Указание на проведение специфической противовирусной терапии удалось найти лишь у единичных пациентов (6,6%).

В период госпитализации всем пациентам проводилась активная противоревматическая терапия (табл. 2). Почти половина из них получали ГК и синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а почти 30% – ГИБП, в основном ритуксимаб.

Больным с умеренной/высокой активностью гепатита в пяти случаях были назначены цитотоксические препараты, в двух случаях – ритуксимаб, в одном – инфликсимаб. Нимесулид или диклофенак были назначены 14 больным, имевшим диагноз ХВГ, причем в двух случаях имела умеренная активность гепатита, а у пяти больных уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) как минимум в 2 раза превышал верхнюю границу нормы (ВГН).

«Гепатопротекторы» (препараты фосфолипидов, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин) в период госпитализации получали 52 (48,8%) пациента.

За период наблюдения (время госпитализации), который в подавляющем большинстве случаев составлял около 2–4 нед, не было отмечено значимого изменения уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также щелочной фосфатазы (ЩФ; рис. 1).

У подавляющего большинства больных на момент госпитализации не отмечалось повышения содержания АЛТ – фермента, динамика концентрации которого является важнейшим показателем гепатоцеллюлярного повреждения. Лишь у 11,6% исходно отмечалось значимое (т. е. более чем в 2 раза в сравнении с ВГН) повышение уровня АЛТ. На момент выписки пропорция больных с повышением содержания АЛТ не изменилась (рис. 2).

Повышение концентрации АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с ВГН в период госпитализации отмечалось у 8 больных. У 5 из них оно развилось на фоне применения цитотоксических средств и/или ГИБП: два случая отмечалось на фоне использования комбинации ритуксимаба и циклофосфамида, по одному – при назначении ритуксимаба, лейкерана и циклофосфамида.

Повышение уровня АЛТ более чем в два раза по сравнению с ВГН было также отмечено у двух больных, получавших НПВП: по одному случаю, связанному с приемом нимесулида и диклофенака.

Очень важно, что повышение содержания АЛТ ни в одном случае не достигало очень высоких значений (превышение ВГН более чем в 10 раз); никто из наблюдавшихся пациентов не имел клинически выраженных проявлений патологии печени – желтухи, признаков печеночной недостаточности, кровотечения из варикозно-расширенных вен желудочно-кишечного тракта.

Обсуждение

Судя по полученным данным, частота инфицированности ВГВ и ВГС у российских больных РЗ относительно невелика – 0,33 и 0,74% (смешанная инфекция –

у 0,03%). Такая частота в большей степени соответствует распространенности этих инфекций в странах Западной Европы [2,3]. Конечно, едва ли следует рассматривать данные, полученные при анализе госпитализаций в один медицинский центр, как истинный «срез» российской

Таблица 2 Лечение основного РЗ (на 242 госпитализации)

Препараты	Число больных, n (%)
НПВП:	
всего	127 (52,5)
диклофенак	30 (12,4)
нимесулид	37 (15,3)
мелоксикам	17 (7,0)
другое	43 (17,8)
ГК	
	117 (48,3)
БПВП:	
метотрексат	42 (17,4)
лефлуноמיד	6 (2,5)
азатиоприн	9 (3,7)
циклофосфамид	16 (6,6)
миклофенлата мофетил	5 (2,1)
циклоспорин	3 (1,2)
плаквенил	17 (7,0)
сульфасалазин	4 (1,6)
ГИБП:	
всего	72 (29,8)
ритуксимаб	50 (4,5)
инфликсимаб	7 (0,6)
адалимуаб	6 (0,5)
этанерцепт	3 (0,3)
абатацепт	6 (0,5)

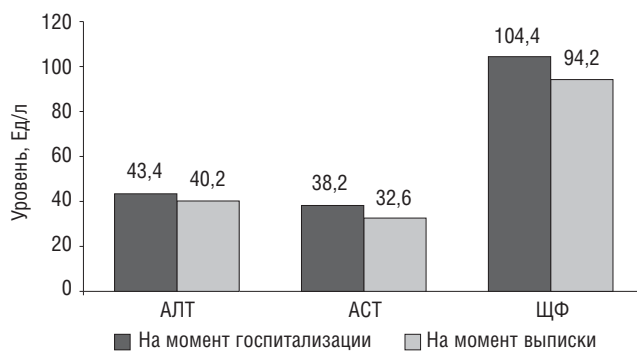


Рис. 1. Динамика уровней АЛТ, АСТ и ЩФ у больных РЗ, инфицированных ВГВ и ВГС (наблюдение в течение 2 нед)

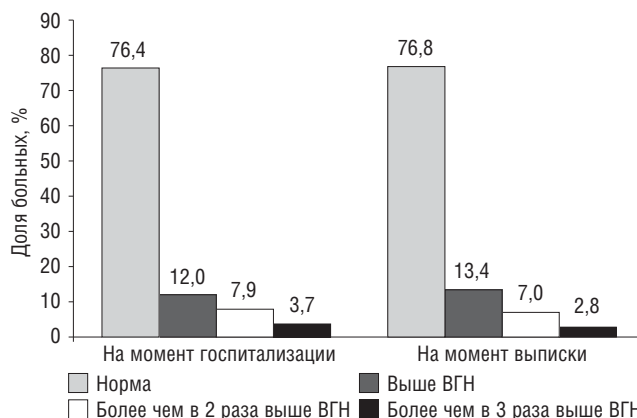


Рис. 2. Динамика уровня АЛТ в период госпитализации

популяции больных РЗ. Нельзя исключить определенное занижение истинной частоты инфицированности, что может быть связано с несколькими факторами. Так, в специализированную ревматологическую клинику редко поступают больные с клинически выраженным активным ХВГ и декомпенсированным циррозом печени из-за технических сложностей ведения такой категории пациентов. Лица с подобной коморбидной патологией обычно проходят лечение в многопрофильных медицинских стационарах. Это же касается такой группы пациентов с высокой инфицированностью ВГВ и ВГС, как лица с наркотической зависимостью. Также следует отметить, что оценка частоты ВГВ в нашем исследовании опиралась на выявление HBsAg, но при этом из анализа могут выпадать больные со «скрытым» ХВГ типа В, вызванным мутантными формами вируса, которые не синтезируют поверхностный антиген. Диагностика этой формы инфекции ВГВ основывается на определении специфических антител и ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что не входило в объем скрининга у наших пациентов [8].

К сожалению, мы не можем сопоставить наши результаты с популяционной распространенностью ВГВ и ВГС в России — нам не удалось найти четких данных по этому вопросу. С другой стороны, заболеваемость ХВГ, косвенно отражающая распространенность инфицирования, в России не столь велика. В 2000 г. все формы вирусной инфекции (включая острый и хронический гепатит, а также носительство вирусов), составили для ВГВ 152,4, для ВГС — 150,8 на 100 тыс. жителей, т. е. 0,15% для каждого патогена [9]. По официальным данным, в 2014 г. заболеваемость для ХВГ типа В составила 11,26, для ХВГ типа С — 39,54 на 100 тыс. населения [10].

Вообще данные о распространенности ВГВ и ВГС у больных РЗ противоречивы и полностью зависят от изучаемой популяции. Одной из последних работ, в которых проводилась такая оценка, стало международное исследование коморбидности при РА — COMORA. В этом исследовании приняли участие врачи из 17 стран (суммарно 3920 больных); распространенность ВГВ составила примерно 3%, ВГС — около 2% [11]. Такая частота представляется достаточно высокой, но это может быть связано с участием в COMORA стран с большой популяционной распространенностью вирусных гепатитов. Например, в работе ученых из Египта было показано, что среди 157 больных РЗ, обследованных в Каирском университетском госпитале, 18,5% имели антитела к ВГС [12]. Совершенно иные данные были получены во французской когорте больных с ранним артритом (исследование ESPOIR, n=813). ВГС был выявлен у 7 (0,86%), а ВГВ — лишь у одного пациента (0,12%) [13].

Интересным представляется вопрос о соотношении инфицированности ВГВ и ВГС у пациентов с РЗ и популяции в целом. Вполне возможно, что распространенность инфицированных лиц может быть выше среди страдающих РЗ, поскольку некоторые из нозологических форм ассоциируются с вирусными инфекциями. Не вызывает сомнения связь СШ и ВГС. Так, испанские ученые P. Brito-Zegon и соавт. [14], выявили антитела к ВГС у 13,4% из 783 наблюдавшихся ими пациентов с СШ. Определенная связь отмечается между ВГС и развитием РА. Это демонстрирует масштабное исследование ученых из Тайваня F. Su и соавт. [15], которые срав-

нили частоту этого заболевания у 35 652 пациентов, инфицированных ВГВ, 10 253 с ВГС и 3987 с ВГВ и ВГС, а также 199 568 неинфицированных лиц в качестве контроля. Риск развития РА у инфицированных ВГС оказался в два раза выше: относительный риск (ОР) составил 2,03 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–3,22]. В то же время инфицированность ВГВ никак не сказалась на частоте РА.

В нашей работе мы отметили, что противоречивая терапия активно проводится больным, инфицированным ВГВ и ВГС, в том числе лицам, у которых имеются признаки ХВГ, такие как повышение уровней АЛТ и АСТ, а также определяемая вирусная нагрузка. При этом имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить, что любая иммуносупрессивная терапия, к которой можно отнести применение метотрексата, циклофосфида и ГК, увеличивает риск реактивации ВГВ. Эта проблема стала особенно актуальной для ревматологии в последнее десятилетие в связи с широким внедрением в клиническую практику ГИБП [1]. Так, четко доказано влияние ингибиторов фактора некроза опухоли α и CD20 на прогрессирование ХВГ типа В. R. Perez-Alvarez и соавт. [16] представили систематический анализ случаев назначения ингибиторов ФНО α 257 больным, позитивным по HBsAg или антителам к сог-антигену (анти-НВс), т. е. пациентам с ХВГ, носителям ВГВ или перенесшим эту инфекцию. Всего было отмечено 44 эпизода обострений ХВГ, причем четверо больных умерли от острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что профилактическая противовирусная терапия значительно снижала число рецидивов. При наличии и отсутствии такого лечения их доля составила 23 и 62% соответственно ($p=0,003$). Следует отметить, что максимальное число случаев обострения ХВГ было зафиксировано при использовании инфликсимаба, минимальное — при назначении этанерцепта.

Столь же серьезные данные были показаны A. Evens и соавт. [17], которые провели метаанализ применения ритуксимаба у пациентов, позитивных по анти-НВс, и обзор случаев обострения ХВГ типа В (по данным FDA) при использовании ритуксимаба (всего 183 больных). Оказалось, что риск реактивации инфекции у больных с анти-НВс при использовании ритуксимаба в сравнении со схемами лечения без ритуксимаба был выше почти в 6 раз — отношение шансов (ОШ) составило 5,73 (95% ДИ 2,01–16,33).

Очень неприятно, что на фоне противоречивой терапии могут возникать (правда, достаточно редко) эпизоды реактивации ВГВ в тех случаях, когда эта инфекция представляется полностью искорененной. Речь идет о больных с отсутствием HBsAg, отрицательным результатом ПЦР и наличием анти-НВс, свидетельствующих о формировании противовирусного иммунитета. S. Mori и соавт. [18] провели анализ частоты реактивации ВГВ у таких больных, 712 из них получали ГИБП и 327 — синтетические БПВП. Число рецидивов ВГВ составило 12 при использовании ГИБП (в 7 случаях применялся этанерцепт и в трех — тоцилизумаб) и 10 при назначении БПВП (4 — при приеме метотрексата и 4 — циклофосфида), всего 1,7 и 3,2%.

Недавно были предложены клинические рекомендации по ведению пациентов, инфицированных ВГВ и нуждающихся в иммуносупрессивной терапии. Со-

гласно этим работам, важнейшим элементом контроля здесь следует считать тщательное обследование больных перед началом лечения и определение риска. Наличие HBsAg, даже при отсутствии признаков репликации (по ПЦР) или при низкой вирусной нагрузке, ассоциируется с очень большой вероятностью рецидива ХВГ. Применение ГИБП или иммуносупрессивных средств, особенно в комбинации с ГК, связано с высоким, а только иммуносупрессоров или ГК — с умеренным риском реактивации ВГВ. Соответственно при наличии HBsAg (даже в отсутствие вирусной нагрузки) назначение ГИБП, иммуносупрессивных средств в комбинации с ГК возможно только на фоне противовирусного лечения (ламивудин, тенофовир или энтекавир). Если HBsAg не выявляется и ПЦР отрицательна, а есть лишь анти-HBc, можно ограничиться наблюдением и контролем, включающим обязательную оценку вирусной нагрузки в динамике. Если же ПЦР положительна, т. е. несмотря на отсутствие «поверхностного антигена» ВГВ жизнеспособен, безопасное лечение ГИБП, иммуносупрессивными препаратами и ГК возможно лишь на фоне противовирусной терапии [19, 20].

Реактивация ВГС на фоне приема противоревматических средств является однозначно менее серьезной проблемой. Так, по данным М. Romprili и соавт. [21], применение ингибиторов ФНО α у 216 больных с ВГС (медиана продолжительности наблюдения — 1,2 года, 260 пациенто-лет) привело к развитию поражения печени, потребовавшего отмены ГИБП, всего в трех случаях (1,4%). Имеются данные небольшого рандомизированного контролируемого исследования, в котором 29 больных с «легким» ХВГ типа С в течение 54 нед получали метотрексат или комбинацию метотрексата и этанерцепта. За период наблюдения не отмечено ни одного случая обострения ХВГ; не было значимой динамики уровней АЛТ и АСТ, а также нарастания вирусной нагрузки [22].

Весьма наглядны данные М. Merli и соавт. [23], представивших результаты наблюдения 535 больных с В-клеточными лимфомами и гепатитом С. Все больные получали активную химиотерапию, причем 255 — ритуксимаб (252 — в режиме R-СНОР и трое — в виде монотерапии). Средний срок наблюдения за больными составил 2 года. Суммарно не было отмечено достоверной разницы в частоте гепатотоксических реакций у пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб: 16 и 14% соответственно.

Несмотря на благоприятные данные в отношении возможности относительно безопасного применения БПВП и ГИБП у лиц, инфицированных ВГС, осторожность в этой ситуации все же необходима. Этим соображением руководствовались создатели рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА. Они указывают, что не следует использовать ингибиторы ФНО α у лиц с ХВГ типа С, не получающих противовирусную терапию [24].

В нашем исследовании было показано, что использование цитотоксических препаратов и ГИБП не приводило к явному обострению ХВГ у подавляющего большинства пациентов. У части из них отмечалось повышение уровня АЛТ, однако оно никогда не достигало очень высоких значений и не сопровождалось клиническими признаками поражения печени. С другой стороны, едва ли столь крат-

ковременное наблюдение может позволить оценить реальное влияние противоревматической терапии на реактивацию вирусной инфекции.

Тревожным представляется тот факт, что подавляющее большинство наших больных, даже имевших признаки активного ХВГ, не получали адекватной противовирусной терапии. Проблема здесь, очевидно, определяется недостаточным взаимодействием, которое совершенно необходимо при ведении пациентов с сочетанием РЗ и вирусных инфекций, между ревматологами, гастроэнтерологами и инфекционистами.

Обсуждая результаты нашего исследования, следует остановиться на еще одном немаловажном аспекте противоревматической терапии. Речь идет о назначении НПВП, особенно потенциально гепатотоксичных (диклофенак и нимесулид), больным ХВГ [25–27]. Следует отметить, что инструкция по использованию этих лекарств не запрещает их применение у лиц, инфицированных ВГВ и ВГС, кроме тех случаев, когда имеются признаки печеночной недостаточности. Нам не удалось найти в медицинской литературе данных, касающихся риска гепатотоксических реакций у больных с ХВГ, которые получали НПВП [28, 29]. Более того, НПВП рассматриваются как важный элемент терапии артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, в том числе ВГС [30, 31]. Но применение диклофенака и нимесулида у больных с исходным повышением уровней трансаминаз представляется неоправданно рискованным. На это указывают эпизоды нарастания уровня АЛТ у пациентов, получавших эти препараты. Хотя ни у кого из обследованных больных не наблюдалось жизнеугрожающих осложнений, таким пациентам, по-видимому, следует контролировать уровни печеночных ферментов, поскольку негативная динамика этих показателей может указывать на повышение риска развития серьезных гепатотоксических реакций.

Таким образом, наши данные подтверждают, что ВГВ- и ВГС-инфекция у больных РЗ — нередкая коморбидная патология, существенно осложняющая проведение противоревматической терапии. Далеко не все российские ревматологи уделяют должное внимание этой проблеме. Необходимо дальнейшее совершенствование системы контроля инфицированности ВГВ и ВГС, а также течения ХВГ у лиц, нуждающихся в приеме цитотоксических препаратов, ГИБП и ГК. Эта система должна включать обязательный анализ широкого спектра вирусологических показателей (включая вирусную нагрузку) и проведение профилактической противовирусной терапии у больных с высоким риском реактивации ВГВ и ВГС. Необходимы также клинические и эпидемиологические исследования для изучения влияния длительной противоревматической терапии на течение ХВГ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов БС, Лопаткина ТН, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. *Российский медицинский журнал*. 2012;30:1493-8 [Belov BS, Lopatkina TN, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2012;30:1493-8 (In Russ.)].
2. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>].
3. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>].
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
5. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:348-57. doi: 10.1038/nrrheum.2012.63
6. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013 May;33(2):167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722. Epub 2013 Jun 8.
7. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease-modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol*. 2008;35:421-4.
8. Юшук НД, Климова ЕА, Знойко ОО и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;(6):4-60 [Yushchuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, et al. Minutes of the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2010;(6):4-60 (In Russ.)].
9. Шаханина ИЛ, Радута ОИ. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. *Вирусные гепатиты*. 2001;18(6):23-5 [Shakhanina IL, Raduto OI. Viral hepatitis in Russia: the official statistics and economic losses. *Virusnye Gepatity*. 2001;18(6):23-5 (In Russ.)].
10. Доступно по ссылке: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 [Available from: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938].
11. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.
12. El Garf A, El Zorkany B, Gheith R, et al. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2691-5. doi: 10.1007/s00296-011-2014-8. Epub 2011 Jul 27.
13. Guennoc X, Narbonne V, Jousse-Joulin S, et al. Is screening for hepatitis B and hepatitis C useful in patients with recent-onset polyarthritis? The ESPOIR cohort study. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1407-13. doi: 10.3899/jrheum.081308. Epub 2009 Jun 16.
14. Brito-Zeron P, Gheitis H, Retamozo S, et al. How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 10;17:250. doi: 10.1186/s13075-015-0766-3
15. Su F, Wu C, Sung F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2014 Nov 21;9(11):e113579. doi: 10.1371/journal.pone.0113579. eCollection 2014.
16. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
17. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22:1170-80. doi: 10.1093/annonc/mdq583
18. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
19. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:209-19. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
20. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract*. 2014 Jul 1;6(1):10-3.
21. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7867-73. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867
22. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2014;41:286-92. doi: 10.3899/jrheum.130658
23. Merli M, Visco C, Spina M, et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2014;99:489-96. doi: 10.3324/haematol.2013.094318
24. Singh J, Saag K, Bridges S, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
25. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jan;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016
26. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995;22:820-7. doi: 10.1002/hep.1840220320
27. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jul;19(7):708-14. doi: 10.1002/pds.1966
28. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):622-8. doi: 10.1097/FTD.0b013e31826a6306
29. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis*. 2003 May;7(2):401-13. doi: 10.1016/S1089-3261(03)00022-9
30. Palazzi C, Olivieri I, Cacciatori P, et al. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jan;6(1):27-34. doi: 10.1517/14656566.6.1.27
31. Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs*. 2001;15(9):573-84. doi: 10.2165/00063030-200115090-00002