

## Хронический эрозивный серопозитивный артрит у больной хроническим гепатитом С

*Л.П.Ананьева \**, *Т.М.Игнатова\*\**, *А.В. Смирнов\**

*\*ГУ Институт ревматологии РАМН*

*\*\* Академическая группа академика РАМН Н.А.Мухина*

### *Резюме*

У женщины 49 лет, перенесшей в 1990г. сывороточный гепатит, проспективно в течение 8 лет прослежена эволюция суставного синдрома. С жалобами на эпизодические полиартралгии впервые обратилась к ревматологу в 1999г. Воспалительных изменений в суставах в тот момент не было, но при обследовании выявился хронический гепатит С. Диагноз гепатита С, подтвержденный морфологически и вирусологическими исследованиями в динамике. На фоне противовирусной терапии развился симметричный полиартрит с поражением суставов кистей, повысились уровни криоглобулинов, ревматоидного и антинуклеарного факторов. В последующем полиартрит приобрел волнообразное течение. Попытки лечения сульфасалазином были прекращены в связи с повышением трансаминаз. К 2006 г. развились подвывихи мелких суставов кистей, оставался повышенным РФ, по данным МРТ – множественные эрозии в костях запястья. На основании особенностей суставного синдрома и его динамики поражение суставов у больной трактуется как артрит, ассоциированный с хроническим гепатитом С.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, гепатит С

Гепатотропные инфекции получили огромное распространение в популяции. Инфицированность населения земного шара вирусами гепатитов В и С исчисляется сотнями миллионов человек. Социально-экономическая значимость этих инфекций связана не только с высокой заболеваемостью, но и со значительным риском развития прогрессирующих хронических заболеваний печени. В 20% всех случаев острого гепатита его причиной является вирус гепатита С (ВГС), который отличается способностью к персистенции и в настоящее время ответственен за развитие 70% случаев хронического гепатита. Распространенность гепатита С в развитых странах достигает 2%. Число людей, инфицированных вирусом гепатита С, в России может достигать 5 млн., во всем мире – 500

млн человек.

Вирусный гепатит С не только является основным этиологическим фактором хронических вирусных заболеваний печени, но и сопровождается развитием внепеченочных поражений, которые возникают примерно у половины больных. ВГС инициирует аутоиммунные реакции и системные процессы по типу васкулитов и обладает артритогенным действием, что объясняет актуальность изучения клинических проявлений вирусных гепатитов для врачей разных специальностей. Хроническая инфекция, вызванная ВГС, сопровождается артралгиями, невралгией, аутоиммунным тиреоидитом, «сухим» синдромом, поражением почек, кожи. В связи этим в настоящее время хронический гепатит С рассматривается как хроническая генерализованная вирусная инфекция, т.е. как системное заболевание [1]. Внепеченочные проявления могут протекать в легкой форме, но иногда они выходят на первый план в клинической картине болезни и даже определяют прогноз забо-

левания.

Хронический гепатит С сопровождается таким ярким иммунологическим феноменом, как смешанная криоглобулинемия. Смешанная криоглобулинемия регистрируется у 36-55% больных, и у 10—15% из них проявляется клинически хорошо известным набором симптомов: слабость, артралгии или артриты (синовиты), пурпура, синдром Рейно, поражение почек. Большая часть внепеченочных проявлений у пациентов с хроническим гепатитом С ассоциирована со смешанной криоглобулинемией, поэтому на фоне противовирусной терапии может быть достигнут регресс заболевания в целом, включая проявления криоглобулинемического синдрома [4].

Для хронической инфекции, вызванной ВГС, характерен ряд феноменов, представляющих особый интерес для ревматолога. К ним можно отнести высокую частоту продукции ревматоидного фактора (РФ), представляющего основу смешанных криоглобулинов, а также значительную частоту выявления различных органоспецифических и органонеспецифических аутоантител.

Среди лиц с антителами к ВГС мышечно-скелетные симптомы выявляются примерно в трети случаев. У инфицированных ВГС суставной синдром проявляется артралгиями или недеформирующим и неэрозивным артритом мягкого течения. При хроническом гепатите С артралгии относят к одному из наиболее частых внепеченочных проявлений и наблюдают их в 30% -70% случаев. В рамках криоглобулинемического синдрома встречается сочетание артралгий, миалгий и кожного васкулита. По-видимому, истинный артрит встречается нечасто, примерно в 4% [3]. В то же время, по данным J.Rivera и соавт., частота развития артрита при хронической инфекции, вызванной ВГС, варьирует от 2 до 20% [9]. Эти цифры свидетельствуют о том, что внепеченочные проявления вирусных гепатитов, в частности, поражение суставов, могут встречаться в практике ревматолога. Важно отметить, что инфекция, вызванная ВГС, может протекать в безжелтушной форме и дебютировать поражением суставов, поэтому ревматолог может оказаться первым врачом, к которому обратится такой пациент. У пациентов с хронической инфекцией ВГС диагностируют различные ревматические болезни: ревматоидный артрит (РА), псориатическую артропатию, системную красную волчанку и др. [9]

По данным литературы, воспаление суставов при хроническом гепатите С начинается остро с болей, которые быстро переходят в артрит, при этом экссудативный компонент выражен слабо, отмечается диспропорция между объективными признаками воспаления и значительной выраженностью болей [6]. Артрит в большинстве случаев серопозитивен по РФ, носит моно-олигоартикулярный характер с преимущественным пораже-

нием крупных и средних суставов и иногда напоминает дебют РА. При динамическом наблюдении отмечается интермиттирующее доброкачественное течение без деструкции суставных поверхностей [9]. Описаны отдельные наблюдения и небольшие серии больных с инфекцией, вызванной ВГС, и полиартритом, удовлетворяющим АСА критериям РА [5, 9, 13]. Вопрос о механизмах развития РА у больных хроническим гепатитом С остается открытым. Поскольку хронический гепатит С длительно протекает субклинически, далеко не всегда можно установить, когда именно появился суставной синдром — до развития хронического гепатита С или уже на его фоне. Существует точка зрения, что воспаление суставов (синовит), ассоциированное с хроническим гепатитом С, является самостоятельным ревматическим заболеванием (hepatitis C-related arthritis- HCvAr), которое чаще протекает как аутоиммунный рецидивирующий олигоартрит при криоглобулинемии, однако может возникать и без криоглобулинемии и быть неспецифическим проявлением хронического воспалительного процесса. В последнем варианте он близок к РА, но отличается более мягким течением. [7, 8,10].

Нам представилось интересным привести собственное многолетнее наблюдение за больной Б., первым поводом для обращения которой к врачу-ревматологу были суставные боли. В процессе обследования выявился хронический гепатит С. В течение 8 лет суставной синдром эволюционировал в хронический эрозивный артрит, удовлетворяющий критериям диагноза достоверного РА. По своему течению и клиническим характеристикам суставной синдром у этой больной представляется очень похожим на описываемый в литературе артрит, ассоциированный с гепатитом С.

**Больная Б-ва Н. Г. 1954 г.р.,** учительница, работает в школе. Из анамнеза известно, что после кесарева сечения в ноябре 1990 г. в связи с кровопотерей проведены гемотрансфузии. В январе 1991 г. развилась желтушная форма острого вирусного гепатита, расцененного как острый гепатит В.

До лета 1999 г. чувствовала себя хорошо, иногда отмечала тяжесть в правом подреберье. В августе 1999 г.- после инсоляции впервые появилась тупая боль в правом подреберье, повышение температуры тела, боли и покраснение голеностопного сустава, которые полностью прошли через 2 дня после приема нескольких таблеток бутадииона. В последующем повторилось несколько одно-двухдневных эпизодов повышения температуры до 37,5-38,0С, которые сопровождались дискомфортом в правом подреберье, миалгиями в голенях, болями и покраснением кожи над голеностопными (поочередно) суставами. В сентябре 1999 г. появилась слабость, потливость, субфебрилитет, усиливающиеся боли в суставах — проксимальных межфаланговых, лучезапястных, голеностопных, плечевых, колен-

Таблица 1

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТРАНСАМИНАЗ У БОЛЬНОЙ Б.

Месяц, год	АЛТ (Ед/л)*	АСТ (Ед/л)*
02.00	70	88
04.00	88	
09.00	50	51
11.00	38	40
10.01	30	35
10.02	-	160
02.03	70	141
04.03	79	149
06.03	74	125
09.03	40	77
02.04	48	87
12.04	67	114
11.05	27	46
03.06	35	67
03.06	57	56
10.06	111	56
11.06	101	52

норма 35 Ед/л

ных, сопровождающиеся утренней скованностью до 15 мин. Боли носили мигрирующий характер – в день обычно беспокоило 1-2 сустава, в одном суставе боли держались по 2-3 дня. При вовлечении крупных суставов повышалась температура до 37,5С, боли в плечевых суставах сопровождались ограничением объема движений. В течение последующих трех месяцев суставной синдром усилился: утренняя скованность продолжалась до 2-х часов, боли в суставах стали более сильными и продолжительными. В конце декабря 1999г. – лихорадка 37,5-37,8С, артрит височно-челюстного сустава, который купировался через 2-3 дня после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В январе 2000 года стала появляться кратковременная припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей. Впервые осмотрена в Институте ревматологии в феврале 2000г., воспалительных изменений в суставах не было, обращено внимание на яркие «печеночные» ладони, повышение трансаминаз до 2 норм (АСТ 69,8 при норме 35 Ед/л, АЛТ-88 при норме 35 Ед/л, билирубин, щелочная фосфатаза в норме). СОЭ- 20 мм/ч, криоглобулины и РФ – отр, СРБ и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в пределах нормы. Заподозрено хроническое заболевание печени, и пациентка была направлена на консультацию в Московскую медицинскую академию (ММА) им. И.М. Сеченова.

В апреле 2000г. – первая госпитализация в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Размеры печени по Курлову-10х9х7см, печень уплотнена. По данным УЗИ – умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Вирусологическое исследование (30.04.2000): HCV-РНК обнаружена, HBV- ДНК не обнаружена. HBs-Ag- отр., HBs-антитела – отр., HBe-антитела – положит., HBsog - суммарные антитела –положит., IgM – отр. HCV-антитела – отр. СОЭ=15 мм/ч, в сыворотке крови АСТ, АЛТ-повышены до 2,5 норм. Комплемент=0; антинуклеарный фактор (АНФ), РФ, криоглобулины, антитела к ДНК – отрицательные. Проведена биопсия печени: хронический гепатит с начальными признаками формирования цирроза, вероятно, монолобулярного. Процесс низкой степени активности. Установлен диагноз: Хронический гепатит С (ВГС РНК+) с формированием цирроза печени, низкой степени активности, системными проявлениями: суставной синдром (артралгии и анамнестически – артриты. Получала лечение урсофальком 750 мг/сут. Рекомендовано лечение интерфероном в сочетании с рибавирином.

С 4 сентября 2000г. (примерно через год от появления первых признаков заболевания) в клинике им. Е.М.Тареева была начата противовирусная терапия. Перед лечением трансаминазы были повышены до 1,5 норм, оставался резко

сниженным комплемент (=0), впервые выявлен РФ (+2) и следы криоглобулинов, лейкопения-3000 в 1 мм<sup>3</sup>, СОЭ 20 мм/ч. Пациентка получала Интрон А по 6 млн ед. в день, ребетол 1200 мг в день (1 мес.), затем Интрон по 3 млн ед. в день в сочетании с рибавирином. Через 2 мес. лечения отмечался биохимический (нормализация уровней аминотрансфераз) и вирусологический (ВГС-РНК в сыворотке крови не обнаружена) ответ на противовирусную терапию. В конце 3 мес. лечения после острой носоглоточной инфекции (с лихорадкой, фарингитом и herpes labialis) развилось выраженное обострение суставного синдрома: боли и припухлость в мелких суставах кистей, утренняя скованность более 2-х часов, субфебрилитет, снижение силы сжатия кистей, ограничение объема движений в суставах. При нормальных цифрах СОЭ (15 мм/ч) в крови повысился уровень РФ (1/160), появились криоглобулины (+1) и антинуклеарный фактор (АНФ 1/40). Противовирусная терапия была отменена. Принимала НПВП (мовалис), внутрисуставно дважды вводился кеналог с эффектом. Артрит купировался полностью, но эффект от противовоспалительного лечения был нестойким. Суставной синдром рецидивировал. В январе 2001 года больная повторно консультирована в Институте ревматологии. При осмотре: утренняя скованность в пределах часа, постоянные боли

в кистях, симметричный артрит лучезапястных суставов, второго и третьего пястно-фаланговых, большинства проксимальных межфаланговых суставов, сглаженность контуров правого коленного сустава, положительный симптом сжатия стоп. По внутренним органам – без особенностей. РФ 1/160. УЗИ коленных суставов – синовиальная оболочка справа 3 мм (норма - до 3 мм), признаки теносиновита в медиальных отделах с двух сторон. Справа подколенная подковообразная киста, возможно, с разрывом. Слева – полуспавшаяся киста. На рентгенограмме кистей – околосуставной остеопороз, сужение щелей отдельных суставов, нечеткость контуров проксимальных межфаланговых суставов (подозрение на эрозии?). По клинико-лабораторным данным установлен диагноз РА. Назначен мовалис, внутрисуставно.

В октябре 2001 г. повторное лечение в клинике им. Е.М.Тареева. Сохранялся суставной синдром. Печень была увеличенной, с диффузным изменением паренхимы по данным УЗИ. СОЭ повысилась до 35 мм/ч, лейкоциты –  $10 \times 10^9$ /л, СРБ+3, РФ и криоглобулины – отр. Трансаминазы в норме. При вирусологическом обследовании: маркеры вируса гепатита В и С – те же, что до противовирусной терапии, в том числе обнаруживалась РНК ВГС. При рентгенографии кистей деструктивных изменений не было выявлено. Мовалис заменен на целебрекс по 100–200 мг /сут., внутрисуставно вводился дипроспан, проводилось ФТ-лечение. Исчезла утренняя скованность и полностью купировались не только воспалительные изменения, но и болевой синдром в суставах. Однако уже к концу ноября 2001 г. вновь возникли умеренные синовиты лучезапястных (справа с выраженным экссудативным компонентом), 2–3 пястнофаланговых и 2–4 проксимальных межфаланговых суставов кистей, кожа над суставами была цианотично-красноватой, пальцы холодные. Положителен симптом сжатия стоп. Сохранялись лабораторные признаки воспаления. При иммунологическом исследовании (табл.2) выявлены высокие титры РФ, АНФ и криоглобулинемия. При HLA-типировании выявлены DRB1:15,16 (DR2). В связи с сохраняющейся активностью процесса с декабря 2001 г. был назначен сульфасалазин в дозе 1,5 г/сут. (постепенное увеличение суточной дозы по 0,5 г в неделю). Прием препарата сопровождался отеком лица, в связи с чем через 2 мес. доза была уменьшена до 1,0 г/сут. Воспалительные изменения в суставах уменьшились, а летом 2002 г. полностью исчезли. Положительный эффект лечения сопровождался снижением титра РФ и исчезновением криоглобулинемии и АНФ. В сентябре 2002 г. на фоне хорошего самочувствия было выявлено повышение трансаминаз в 4 раза, в связи с чем отменен целебрекс; продолжала лечение сульфасалазином в низкой дозе (1,0 г/сут.) и урсофальком. При срав-

Таблица 2  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТКИ Б.

Дата	РФ	Крио	АНФ	СОЭ	Комплемент
04.2000	отр	отр	отр	15	0
09.2000	+2	±	отр	10	0
11.2000	1/160	+1	1/40h	20	-
02.2001	1/160	+2	отр	25	-
11.2001	1/320	+4	1/80sp	30→22	37
01.2002	1/320	+4	1/10sp	-	37
03.2002	1/160	отр	отр	27	37
06.2002	1/160	отр	отр	-	37
10.2002	1/80	отр	1/320 h+p	25	37
02.2003	1/80	отр	1/160 h	27	37
10.2003	1/80	отр	1/320 h+p	25	37
11.2005	1/160	отр	отр	8	-
03.2006	1/160	отр	отр	40	-
10.06	1/160	отр	отр	20	-

нении рентгенографических изменений в кистях в (06.02.2001 г. и 21.02.2003 г.) отмечено сужение суставных щелей и кистовидные просветления, однако эрозивных изменений не было. В то же время достигнутая стабилизация была нестойкой, периодически развивались обострения, сохранялись аутоиммунные нарушения (АНФ 1/320, РФ 1/80). В связи с сохраняющимся повышением трансаминаз в апреле 2003 г. сульфасалазин был отменен. В последующем повторялись эпизоды припухлости по 2–3 дня в лучезапястных суставах и некоторых мелких суставах кистей. В периоды более выраженных обострений внутримышечно с хорошим эффектом вводился кеналог (или дипроспан). В последующем кратность введения ЖК увеличилась (табл.3). До конца 2005 г. пациентка на осмотры не являлась. С начала 2005 г. стала отмечать изменение формы кистей без нарушения их функции. В ноябре 2005 г. жаловалась на периодически усиливающиеся боли в суставах кистей и усиление их припухлости, которые хорошо купировались введением дипроспана внутримышечно. При осмотре: «печеночные» ладони, сглаженность контуров лучезапястных и пястнофаланговых суставов 2–3 пальцев обеих кистей, артрит 4 проксимального межфалангового сустава справа, амиотрофии. Формируется ревматоидная кисть: наметилась ульнарная девиация, появились подвывихи в мелких суставах кистей (рис. см. на цветной вклейке). По внутренним органам – без отрицательной дина-

Таблица 3  
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ Б. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

ГОД	Кратность*	Календарный месяц	Лекарственная терапия (доза в сутки)
2000	1 раз	11-й (внутрисуставно)	мовалис 15 мг
2001	2 раза	2, 10 (внутрисуставно)	целебрекс 100-200 мг
2002	2 раза	4, 11 (внутримышечно)	сульфасалазин** + целебрекс 100-200мг
2003	5 раз	3, 4, 7, 9, 11 (в/м)	целебрекс 100-200 мг
2004	6 раз	1, 2, 3, 9, 10, 11 (в/м)	целебрекс 100-200 мг
2005	8 раз	каждые 4-6 недель (в/м)	целебрекс 100-200 мг
2006	1 раз	9-й (в/м)	сульфасалазин*** + целебрекс 100-200мг
с 10.2006	-	-	преднизолон 2 таблетки в сутки
2007	2 раза	3, 5	полная отмена преднизолона к июню

\* в месяц

\*\* с декабря 2001 г 1,5 г в сутки, в февраля 2002 - 1,0г в сутки по март 2003 (отмена из-за повышения трансаминаз)

\*\*\* с декабря 2005 по 2,0 в сутки, с июня 2006 г. - 1,5 г в сутки до октября 2006 (отмена из-за повышения трансаминаз)

мики. Рентгенологически за период наблюдения (02.01-02.03-11.05 – кисти), особенно с 2003 г., отмечается появление новых множественных кистовидных просветлений костной ткани запястий, сужение ряда суставных щелей, подозрение на поверхностные эрозии – неровность контуров костей 3-х локализаций: правый шиловидный отросток, третья и четвертая пястные головки справа (рис.2). Сохранялись высокий титр РФ, умеренное повышение трансаминаз, однако ни криоглобулины, ни АНФ не обнаруживались. Продолжал обнаруживаться РНК ВГС (полуколичественным методом +5 или 1: 10000, генотип 1b) и антитела к ВГС класса G; HbS- антиген отр. В декабре 2005 г. возобновлено лечение сульфасалазином (2 г/сут.). Через три мес. воспалительные изменения в суставах значительно уменьшились, уровень трансаминаз был умеренно повышен (около 2-х норм). Однако, магнитно-резонансная томография кистей выявила не только синовиты многих суставов, но и выраженные эрозивные изменения в костях (рис 3), то есть был подтвержден факт развития деструктивного артрита. К этому моменту диагноз ее заболевания был сформулирован следующим образом: Ревматоидный артрит, серопозитивный

полиартрит, активность 1, стадия 3, медленно прогрессирующее течение. Хронический гепатит С (ВГС-РНК +) с формированием цирроза печени». В июне 2006 г. в связи с хорошим самочувствием уменьшила дозу сульфасалазина до 1,5 г/сут. К октябрю 2006 г. вновь отмечено значительное повышение трансаминаз, особенно АЛТ, периодически усиливались боли в суставах, сохранялся артрит межфаланговых суставов кистей. Пациентка не была настроена принимать сульфасалазин из-за ухудшихся биохимических показателей, поэтому этот препарат и НПВП ей были отменены и рекомендован преднизолон в дозе 5-10 мг/сут. При повторном осмотре в конце 2006 г. состояние было стабильным, боли в суставах практически исчезли, трансаминазы оставались повышенными примерно до 2,5 норм. В течение 2007 г. пациентка чувствовала себя хорошо и к началу июня 2007 г. самостоятельно полностью отменила преднизолон. В последующем состоянии оставалось относительно стабильным, противовоспалительных средств не применяла (последний опрос по телефону в январе 2008г.). Анализы крови и мочи были нормальными, СОЭ не повышалась, уровень трансаминаз остается повышенным до 2-2,5 норм. Урсофальк принимает почти постоянно.

### Обсуждение

У больной, инфицированной при массивных гемотрансфузиях, по-видимому, одновременно двумя вирусами – ВГВ и ВГС (серологической диагностики ВГС в то время не проводилось), в исходе развившегося острого вирусного гепатита произошло самостоятельное разрешение инфекции ВГВ и хронизация инфекции ВГС. Хронический гепатит С характеризовался латентным течением, отсутствием «печеночных» клинических признаков и появления внепеченочных симптомов: лихорадки, артралгий и артритов, что послужило причиной обращения к ревматологу. Примечательно, что в тот период аутоиммунных нарушений не было (РФ и криоглобулины в крови отсутствовали), хотя уровень комплемента был снижен до 0. С помощью биопсии печени был верифицирован диагноз хронического гепатита С, рекомендована противовирусная терапия. Непосредственно перед ее началом в сентябре 2000 г. отмечалась тенденция к некоторому усугублению суставного синдрома (короткий эпизод артрита височно-челюстного сустава), появился РФ, следы криоглобулинов, оставался низким комплемент. Комбинированная противовирусная терапия привела к купированию виремии и снижению трансаминаз, однако осложнилась развитием аутоиммунных реакций (впервые появились криоглобулины, АНФ, повысился титр РФ) и прогрессированием суставного синдрома, который приобрел характер рецидивирующего полиартрита с чертами РА. Факт влияния лечения интер-

феронами на развитие и ухудшение аутоиммунных процессов при хроническом гепатите С хорошо известен [12], и в данном случае отмечена четкая хронологическая связь усугубления суставного синдрома с началом проведения противовирусной терапии. Это ухудшение и послужило поводом для отмены интерферона. Следует подчеркнуть, что в этот период у пациентки значительно повысились не только уровни АНФ и РФ, но и криоглобулинов, однако клинических признаков криоглобулинемического синдрома не было.

В последующем поражение суставов доминировало в клинической картине болезни. Постепенно уменьшались интервалы между рецидивами полиартрита, и во время обострений проявления суставного синдрома не отличались от такового при РА. Во время последнего обострения в 2005-2006 гг. у больной имелись следующие диагностические критерии РА [2]: продолжительная утренняя скованность не менее часа, артрит более 3-х суставов, поражение суставов кистей, симметричность артритов, повышенные титры РФ, костные эрозии в кистях. Кроме того, появились типичные деформации суставов рук. Процесс в суставах за все время наблюдения имел преимущественно низкую воспалительную активность, но отличался выраженными иммунологическими нарушениями (табл.2). Поражение печени проявлялось субклинически, однако вирусемия сохранялась весь период наблюдения. Уровень трансаминаз колебался в пределах 1,5-2,5 норм, остальные биохимические показатели оставались нормальными. Можно отметить некоторую зависимость уровня трансаминаз от применения антиревматических препаратов.

При динамическом наблюдении пациентки Б. можно было отметить несколько периодов развития суставного синдрома, общая длительность которого составила примерно 8 лет. Первый период – формирование суставного синдрома: появление рецидивирующих артралгий и вскоре артритов. Аутоиммунных нарушений в дебюте не было, но обращал на себя внимание факт резкого снижения комплемента. Второй период сопровождался хронизацией артрита и протекал на фоне выраженных аутоиммунных расстройств. Интересно, что после развертывания суставного синдрома уровень комплемента нормализовался (нормальные значения > 35 ед), затем исчезли и криоглобулины. Третий период – медленно прогрессирующий хронический серопозитивный артрит по типу РА, с периодами обострений и улучшений, сначала без эрозий в суставах, а затем и с формированием деструктивных изменений. За последний год, после курса лечения преднизолоном, отмечается определенная стабилизация процесса, несмотря на отсутствие систематического лечения суставного синдрома.

При ретроспективной оценке суставного синдрома у больной Б. следует отметить ряд особеннос-

тей. Несмотря на хронический характер течения, бывают периоды улучшения, во время которых воспалительные изменения в суставах купируются полностью. Утренняя скованность никогда не была очень продолжительной (обычно до часа) и в период улучшений исчезала полностью. В клинически выраженный процесс вовлеклись преимущественно кисти с лучезапястными суставами, субклинически протекало поражение коленных суставов, нет изменений в голеностопных суставах, с которых дебютировал артралгический синдром. В суставах стоп прогрессируют изменения по типу остеоартроза (1 плюснефалангового сустава). Несмотря на «флюктуирующие» признаки суставного воспаления, остается стойко повышенным уровень РФ в крови. Эрозивные изменения в костях удалось выявить только с помощью МРТ, при рентгенографии кистей деструктивные изменения проявлялись лишь неровностью контуров костей. Обострения суставного процесса всегда хорошо купировались парентеральным введением ЖК (вначале внутрисуставно, затем внутримышечно), эффект которых сохранялся иногда до 3-4 мес. Возможно, в связи с хорошим эффектом, доступностью и отличной переносимостью пациентка предпочитала именно это лечение и не наблюдалась регулярно. После 8-месячного курса лечения небольшими дозами преднизолона в таблетках (10 мг/сут.) стабилизация сохраняется примерно полгода. Следует, таким образом, подчеркнуть хороший ответ суставного синдрома на лечение ЖК. Базисная противовоспалительная терапия малыми дозами сульфасалазина способствовала снижению и стабилизации суставного воспаления, однако сопровождалась повышением трансаминаз. Многолетний прием целебрекса не оказывал побочных действий, в частности, существенного влияния на уровень трансаминаз, но отчетливо уменьшал боль и припухлость суставов. Практически весь период наблюдения пациентка принимала урсофальк, меняя дозу в зависимости от самочувствия (750-250 мг/сут.).

Особенности возникновения и развития болезни позволяют сделать вывод о том, что поражение суставов у больной Б. представляет собой не истинный РА, а хронический аутоиммунный артрит, ассоциированный с хроническим гепатитом С. Как и в большинстве описанных за рубежом подобных наблюдений, артрит у нашей больной протекает относительно благоприятно, она продолжает работать. Интерес данного наблюдения заключается и в том, что хронический артрит у больной Б. не ассоциировался с клинически выраженным криоглобулинемическим синдромом. Более того, в период хронизации и развития эрозивных изменений в костях криоглобулины в крови были стойко отрицательными, а уровень РФ – стойко положительным.

В заключение следует отметить, что терапия

артрита, ассоциированного с хроническим гепатитом С, не разработана и осуществляется эмпирически. Чаще других используют аминоксилиновые препараты, низкие дозы ЖК, НПВП, реже БПВП (метотрексат, сульфасалазин), но эти средства не всегда контролируют воспаление, особенно при ревматоидоподобных вариантах [7]. Кроме того, многие противоревматические препараты обладают гепатотоксичностью и небезопасны [11,

14]. Современная терапия хронических гепатитов интерферонами приводит к клиническому улучшению криоглобулинемического синдрома (и, соответственно, суставных проявлений), однако существует риск усугубления аутоиммунных расстройств. Вопрос о применении блокаторов фактора некроза опухоли альфа для лечения ревматоидоподобного суставного синдрома при хроническом гепатите С активно обсуждается [8].

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Т.М.Игнатова, З.Г.Апросина, В.В.Серов и соавт. Внепеченочные проявления хронической HCV – инфекции. *Росс. мед. журн.*, 2001, 2, 13-18
- 2 Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, -31, -315-324
- 3 Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 295-299
- 4 oshi S., Kuczynski M., Heathcote E.J. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complication of cryoglobulinemia. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52, 9, 2410-2417
- 5 Lovy M.R., Starkebaum G., Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: mimic of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 979-983
- 6 Nadies S.J. Viral arthritis. In "Rheumatology" Eds. J.H.Clippel, P.A.Dieppe, (2nd ed.) Mosby, 1997, 2, 7,1 -7,12
- 7 Oliveri I., Palazzi C., Padula A. Hepatitis C and arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003, 29, 1, 111-122.
- 8 Palazzi C., Olivieri I., Cacciato P.E. et al. Management of hepatitis C-related arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005, 6, 91, 27-34
- 9 Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A., Millan Nunez-Cortes J. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? *J. Rheumatol.* 1999, 26, 2, 420-424
- 10 Rosner I., Rozenbaum M., Toubi E. et.al. The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33, 375-387
- 11 Sanzone A.M., Begue R.E. Hepatitis C and arthritis: an update. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2006, 20, 4, 877-889
- 12 Wilson L.E., Widman D., Dikman S.H., Goveric P.D., Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2002, 32, 3, 163-173
- 13 Zuckerman E., Keren D., Rozenbaum M., et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 5, 579-584
- 14 Zuckerman E., Yeshurun D., Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthr. *Bio. Drugs.*, 2001, 15, 9, 573-84

Поступила 15.01.08

## Резюме

L.P. Ananjeva, N.V. Ignatova, A.V. Smirnov  
Chronic erosive seropositive arthritis in a patient with chronic hepatitis C.

Joint syndrome evolution was prospectively followed up in a 49-year-old woman who had serum hepatitis in 1990. When she came to a rheumatologist for the first time in 1999 she complained of occasional joint pain. She did not have joint inflammatory changes at that time but chronic hepatitis C was revealed at the examination. Hepatitis C diagnosis was confirmed by morphological and repeated virological evaluations. During antiviral treatment the pt developed symmetrical polyarthritis involving hand joints. Elevation of cryoglobuline, rheumatoid factor and antinuclear antibodies level was revealed. During the next year polyarthritis recurred and later acquired undulatory course with periods of exacerbation and stabilization. Attempts of treatment with sulfasalazine failed due to transaminase elevation. In 2006 ulnar deviation appeared and rheumatoid factor level remained elevated. MRI showed multiple erosions of carpal bones. Considering features of joint syndrome development joint damage in this pt was regarded as arthritis associated with chronic hepatitis C.