

Ревматические проявления при вирусных гепатитах

Л.П. Ананьева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Аутоиммунным реакциям принадлежит ведущая роль в развитии внепеченочных проявлений вирусных гепатитов, среди которых встречаются и ревматические симптомы и синдромы. Указано, что частота клинически значимых внепеченочных проявлений относительно невысока, но они могут выходить на первый план в клинической картине болезни и отличаться тяжестью. Сделан вывод, что в связи с высокой распространенностью гепатитов и системным характером их хронических форм в практике терапевта и ревматолога могут встречаться больные с внепеченочными проявлениями вирусных гепатитов. Инфекция, вызванная вирусами гепатитов, может дебютировать с поражения суставов, поэтому ревматолог может оказаться первым врачом, к которому обратится такой пациент.

RHEUMATIC MANIFESTATIONS IN VIRAL HEPATITIS

L.P. Ananyeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Autoimmune reactions are of primary importance in the development of extrahepatic manifestations of viral hepatitis, among which there are rheumatic symptoms and syndromes. The incidence of clinically significant extrahepatic manifestations is shown to be relatively low, but they may be in the foreground in the clinical picture of the disease and are noted for severity. It is concluded that due to the high prevalence of hepatitis and the systemic pattern of their chronic forms, patients with extrahepatic manifestations of viral hepatitis may be encountered in the practice of a therapist and a rheumatologist. The onset of the infection caused by hepatitis viruses may be accompanied by articular lesion therefore the rheumatologist may be the first physician such a patient may resort to.

Обширная группа гепатотропных вирусов включает в себя возбудителей заболеваний с преимущественным поражением печени (вирусы гепатитов А, В, С, D и Е). В последние годы привлечено внимание и к менее известным вирусам — G, TTV, SEN G и SEN. Наблюдается всеобщая естественная восприимчивость населения к вирусам гепатитов, которая в большой степени определяется инфицирующей дозой. Вирусные гепатиты занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека. Показатели инфицированности населения земного шара вирусами гепатитов исчисляются сотнями миллионов человек. Социально-экономическое значение этих инфекций определяется не только высокой заболеваемостью, но и значительным риском развития прогрессирующих хронических заболеваний печени [1].

Вирусные гепатиты существенно различаются по эпидемиологии и патогенезу, а также по потенциалу хронизации инфекции. Эпидемиология вирусных гепатитов тесно связана с путями их передачи. Так, гепатиты А и Е передаются фекально-оральным путем, нередко приводящим к вспышкам и эпидемиям; гепатиты В, С и D — парентеральным (с заражением через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки). Люди, часто контактирующие с кровью и ее препаратами, и больные, которым их переливают, подвержены особой опасности заражения гепатитами с парентеральным механизмом передачи. В группу риска входят также лица с хроническими заболеваниями кожи, иммуносупрессивными состояниями и пациенты отделений гемодиализа. Вирусные гепатиты В (ВГВ) и С (ВГС) — основной этиологический фактор хронических вирусных заболеваний печени. Они характеризуются тяжелым клиническим течением, являясь частой причиной хронического гепатита, цирроза и первичного рака печени [1]. Гепатиты отличаются высокой летальностью, до 40% летальных исходов обу-

словлено одновременным инфицированием вирусами гепатита В (ВГВ), гепатита С (ВГС) и гепатита D.

Внепеченочные проявления гепатитов

К основным механизмам поражения печени при вирусных гепатитах относят прямой цитотоксический эффект, иммуноопосредованное действие, направленное на внутриклеточные антигены вируса (непосредственное взаимодействие цитотоксических Т-лимфоцитов с клеткой-мишенью или опосредованный цитокинами лизис гепатоцита), и индуцированные вирусом аутоиммунные процессы. Полагают, что аутоиммунным реакциям принадлежит ведущая роль в развитии внепеченочных проявлений. Последние включают в себя дерматологические, гематологические, эндокринологические и ревматические симптомы и синдромы [2–5]. Частота клинически значимых внепеченочных проявлений относительно невысока, но они могут выходить на первый план в клинической картине болезни и не только отличаться тяжестью, но и быть причиной нетрудоспособности и даже смерти [6].

Патологические процессы, лежащие в основе внепеченочных проявлений, недостаточно изучены. Лимфотропизм вирусов гепатитов обуславливает поли-олигоклональную В-лимфоцитарную экспансию, которая лежит в основе продукции различных аутоантител и иммунных комплексов, включая криоглобулины, что ведет к органоспецифическим и неспецифическим иммунным нарушениям, иногда в сочетании с аутоиммунными реакциями и лимфопролиферативными процессами [7]. Полагают, что большую роль при этом играют активация путей комплемента и отложение иммунных комплексов в стенках сосудов [8]. В то же время циркуляция иммунных комплексов является физиологическим механизмом и обнаруживается у многих больных гепатитами и без клинических внепеченочных прояв-

лений. Более того, встречаются внепеченочные проявления без признаков иммунокомплексного поражения сосудов. По-видимому, клиническую картину системных проявлений вирусных гепатитов определяет сочетание разных механизмов, в частности, неадекватный клиренс иммунных комплексов и внепеченочная репликация вируса в тканях-мишенях. Известно, что и спонтанное, и возникшее под действием антивирусной терапии исчезновение виремии четко коррелирует с купированием внепеченочных проявлений гепатита. Эти данные обосновывают необходимость противовирусного лечения последних [5].

Внепеченочные проявления характерны в основном для хронических форм, однако они развиваются и при острых гепатитах. Например, при остром вирусном гепатите А (который вызывается РНК-содержащим вирусом из семейства *Picornaviridae*) могут возникать выраженные артралгии и кратковременная кожная сыпь, которая локализуется чаще на ногах и ягодицах. У детей артралгии встречаются в 6–10% случаев, у взрослых – до 30%. Суставные боли возникают в острой фазе заболевания – в преджелтушном периоде, носят умеренный характер и продолжаются 5–7 дней. Истинные артриты встречаются крайне редко. Внепеченочные проявления при гепатите А относятся скорее к исключениям, подтверждающим правило: способность гепатотропных вирусных инфекций инициировать аутоиммунные феномены, например, ассоциирующуюся с васкулитом и/или артритом криоглобулинемию. При гепатите А криоглобулины содержат IgM-антитела к вирусу гепатита А, а в кожном биопате из элемента сыпи обнаруживают IgM-антитела к вирусу гепатита А и комплемент в стенке сосудов [9]. Кроме того, имеются единичные описания развития иммунной тромбоцитопении при гепатите А, в том числе как единственного проявления у ребенка с безжелтушной формой гепатита А [10]. Хроническая форма и носительство при гепатите А не развиваются.

Особое значение для ревматологов имеют гепатотропные вирусные инфекции, которые осложняются носительством и характеризуются высоким потенциалом хронизации. К ним относятся ВГВ и ВГС. В настоящее время хронические гепатиты, вызванные ВГВ и ВГС, рассматриваются как генерализованные хронические вирусные инфекции, т.е. как системные заболевания [11].

ВГВ вызывается ДНК-содержащим вирусом из семейства гепаднавирусов, который передается вертикально или перинатально от человека человеку. Значительна роль половых контактов в передаче ВГВ, с которыми связывают до 30–35% случаев заражения. ВГВ протекает остро, в редких случаях (6–9%) возникает хронизация инфекции, известно также и вирусоносительство (около 0,3%). Доказано, что ВГВ поражает не только гепатоциты, но и внепеченочные клетки, например, лимфоидные [12]. Вирус имеет тропность к гепатоцитам, но не оказывает на них прямого повреждающего действия. Цитолиз гепатоцитов осуществляется иммуноопосредованно, главным образом за счет реакции со стороны клеточного звена иммунитета через цитотоксические Т-лимфоциты. Белки ВГВ обладают иммуногенностью и при контакте с иммунной системой инфицированного человека вызывают выработку вирусоспецифических антител. ДНК вируса начинает определяться в крови с 1-й недели заболевания. При естественном (циклическом) течении острого ВГВ длительность антигенемии в основ-

ном не превышает 3–6 мес. Поверхностный антиген ВГВ (hepatitis B surface antigen, HBsAg) – белок вирусной оболочки (ранее его называли «австралийский антиген»). Поверхностный антиген синтезируется в инфицированных гепатоцитах и секретируется из клетки, поступая в кровь, поэтому его определяют как «антиген инфекционности». Поверхностный антиген определяется в крови уже в инкубационном периоде, при остром гепатите В или активации инфекции у носителя вируса, а также может свидетельствовать о «постгепатитном» носительстве или длительной персистенции вируса в организме [1]. Поэтому трактовка обнаружения HBsAg при скрининговых исследованиях определяется клинической ситуацией. В частности, решение вопроса о выздоровлении после острого ВГВ зависит от полноты и тщательности клинико-биохимического и серологического (вирусологического) обследования, которое может выявить хронизацию инфекционного процесса.

Внепеченочные проявления инфицированности ВГВ встречаются примерно у 20% больных, чаще при хронических формах [5, 9]. В продромальном периоде ВГВ наблюдается состояние, напоминающее сывороточную болезнь с лихорадкой, артралгиями, уртикарной сыпью. При остром ВГВ примерно у трети больных в преджелтушном периоде отмечаются артралгии (артралгический вариант дебюта). Боли в крупных суставах, костях и мышцах особенно выражены в ночное время. В острой фазе инфекции развитие истинного артрита происходит редко и ассоциируется с внепеченочными проявлениями – макулопапулезной сыпью, пальпируемой пурпурой, уртикарными высыпаниями, лимфаденопатией. Артрит начинается остро, характеризуется сильными болями, которые сопровождаются слабыми или умеренными воспалительными изменениями, обычно не соответствующими выраженному болевому синдрому. Типично симметричное полиартикулярное поражение со значительно выраженной утренней скованностью. Продолжительность артрита – от 3 до 6 нед. Суставной синдром может купироваться в предыктерической фазе. В этот период может не быть клинических проявлений гепатита и существенных изменений в лабораторных тестах, отражающих функцию печени, что затрудняет диагноз артрита, ассоциированного с инфекцией ВГВ. Встречается и более пролонгированное течение артрита на фоне гепатита. При безжелтушных формах гепатита дифференциальный диагноз артрита труден, но возможен при соответствующем лабораторном исследовании и правильной трактовке его результатов [13]. Учитывая высокую распространенность острого ВГВ и частое развитие в его дебюте суставного синдрома, необходимо исключать ВГВ как причину поражения суставов при дифференциальной диагностике ранних артритов. У пациентов с острым полиартритом следует проводить скрининговое исследование на гепатит В (определение HBsAg) при наличии факторов риска в анамнезе (переливания крови или плазмы, хирургические вмешательства, стоматологические манипуляции, многократные внутривенные, внутримышечные инъекции и другие инвазивные процедуры). При хронизации гепатита может персистировать и артрит. Описаны случаи развития хронического полиартрита, позитивного по ревматоидному фактору (РФ) и удовлетворяющего критериям ревматоидного артрита – РА (включая эрозии костей).

К проявлениям хронического инфицирования ВГВ относят мембранозный гломерулонефрит, смешанную криог-

лобулинемию, изолированный кожный лейкоцитокластический васкулит, пурпур Шенлейна–Геноха, неврологические расстройства. У детей иногда формируется ладонный акропустилез (акродерматит, или синдром Джанотти–Крости). Известны гематологические нарушения с транзиторным угнетением костного мозга [5]. Васкулиты относятся к редким осложнениям вирусных гепатитов. ВГВ является причиной некоторых форм узелкового полиартериита, при котором отложения депозитов иммунных комплексов в стенке артериальных сосудов содержат ВГВ [2]. Не выявлено взаимосвязи между генотипом ВГВ и развитием системных проявлений [14]. Антивирусная терапия, подавляющая репликацию ВГВ, эффективна для предупреждения и сдерживания прогрессирования не только поражения печени, но и таких проявлений инфекции, как мембранозный нефрит и узелковый полиартериит, вызванный ВГВ [15].

После широкого внедрения рекомбинантных вакцин и активной иммунизации против гепатита В описаны единичные случаи развития артритов по типу реактивных, синдрома Рейтера, а также хронических аутоиммунных заболеваний – серопозитивного эрозивного РА, системной красной волчанки (СКВ) и др. [16, 17]. При этом интервал между введением рекомбинантной вакцины и возникновением ревматического синдрома составлял от 1 до 4 нед. «Потенциально серьезные артритические реакции» в 4 раза чаще регистрируются у взрослых женщин [18]. В этом плане интересно отметить, что лица, у которых развивается поствакцинальный РА, являющиеся носителями HLA-DR1 и/или HLA-DR4. В настоящее время гипотеза, согласно которой вакцинация против ВГВ может быть пусковым фактором воспалительных и аутоиммунных заболеваний, не получила доказательств. Более того, высокоэффективные программы иммунизации и имеющиеся эпидемиологические исследования указывают на очень слабую ассоциацию между вакцинацией против гепатита В и развитием ревматических болезней. Известно также, что вакцинация против гепатита В не приводила к обострению РА [19]. **Принимая решение о вакцинации у больного артритом, необходимо учитывать индивидуальный риск развития гепатита В и то, что протективные антитела появляются только у 66% привитых больных РА.**

ВГС передается парентеральным путем, инфицирование при половых контактах происходит редко – в 5–10% случаев. ВГС способен длительно персистировать в организме, что обуславливает высокий уровень хронизации инфекции (50–80%). ВГС – мелкий вирус, обладает липидной оболочкой, близок к семейству *Flaviviridae*. Его геном представлен однонитевой линейной молекулой РНК. При размножении вирус образует квазиштаммы – иммунологически различающиеся антигенные варианты, которые хорошо адаптируются и избегают иммунного надзора [1]. Известно 6 основных генотипов и более чем 90 субтипов вируса. Инфекции, вызванные генотипом 1b, характеризуются более тяжелым течением, более высоким содержанием РНК ВГС в сыворотке крови, худшим ответом на лечение противовирусными препаратами и большей вероятностью рецидива болезни [20, 21].

ВГС характеризуется гепатотропностью, его репликация происходит в гепатоцитах. Доказано, что он инфицирует и клетки лимфоидного ряда, а также может обнаруживаться в различных органах и тканях (лимфатические узлы, поджелудочная железа, почки, сердце и др.) [12, 20]. Показана возможность персистирования ВГС в эндотелиоцитах и

ретикулярных клетках кроветворного окружения костного мозга, что может приводить к дисрегуляции гемолимфопоэза и развитию иммунодефицитного состояния [12]. Внепеченочная репликация ВГС в стромальных клетках и лимфоцитах представляет собой резервуар реинфекции.

Для внедрения вирус использует специфический клеточный рецептор на наружной клеточной мембране клетки-хозяина. Предполагается, что этим рецептором (корцептором) является белок CD81 на поверхности гепатоцитов и лимфоцитов. Идентификация мембранного белка CD81, связывающегося со структурным Е₂-белком вируса, имеет большое значение для расшифровки механизмов активации и пролиферации В-лимфоцитов, продукции антител, а также В-клеточной злокачественной пролиферации. Протеин CD81 на клетке является необходимым компонентом В-клеточного рецепторного комплекса CD81/CD19/CD21, который участвует в клеточной пролиферации. Полагают, что связывание ВГС с CD81 в составе этого комплекса снижает порог активации В-лимфоцитов, и это приводит к поликлональной пролиферации и продукции аутоантител [4].

При ВГС постинфекционный иммунитет изучен мало. В экспериментах на обезьянах показана возможность повторного заболевания. Инфицирование ВГС вызывает острое диффузное воспаление ткани печени. В подавляющем числе случаев (95%) болезнь протекает в безжелтушной субклинической форме. Через несколько месяцев после острой фазы инфекции примерно у 15% больных наступает выздоровление, а у остальных – хронизация воспаления на фоне снижения активности печеночного процесса, что соответствует переходу в латентный период. Проследить переход острой фазы вирусной инфекции в хроническое прогрессирующее поражение печени удается только у 5–10% больных. В большинстве случаев поздние проявления гепатита наблюдаются после клинически латентного периода, длительность которого составляет в среднем 10–11 лет. Хронический гепатит годами протекает со скудной клинической симптоматикой, и многие пациенты длительно считают себя здоровыми [1, 22].

Для ВГС характерно частое развитие внепеченочных поражений. До 40–74% инфицированных имеют как минимум одно внепеченочное проявление за период болезни [23]. Полагают, что в основе поражения разных систем и органов при генерализованной инфекции ВГС лежит нарушение регуляции стволовых клеток кроветворения, возникающее в результате персистенции вируса в стромальных клетках костного мозга. В последние годы установлена связь ряда ранее не уточненных синдромов с ВГС-инфекцией у взрослых. Доказано, что ВГС является причиной смешанной криоглобулинемии – системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы) с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем [24]. В сосудистой стенке выявляют криоглобулинемические иммунные депозиты, содержащие циркулирующие иммунные комплексы и комплемент. Криоглобулины представляют собой комплексы IgG, которые преципитируются при температуре ниже 37°C. Вирусные гепатиты чаще ассоциируются со смешанными криоглобулинами, состоящими из IgM-РФ и поликлональных IgG (II тип криоглобулинов). Наиболее типичным симптомом смешанной криоглобулинемии являются полиартралгии (до 70% больных), которые носят рецидивирующий характер. Характерная локализация – кисти и коленные суставы (до 45%

случаев), локтевые и голеностопные суставы (до 25%). Явные артриты наблюдаются редко. Они могут сопровождаться незначительными деформациями и рентгенологическими изменениями при длительном течении процесса. К другим проявлениям криоглобулинемии относят пурпуру и нефрит, который в ряде случаев носит характер прогрессирующего гломерулонефрита с исходом в почечную недостаточность. Примерно у 80–90% больных со смешанной криоглобулинемией обнаруживаются признаки инфекции, вызванной ВГС, и РНК этого вируса может быть найдена в сыворотке и криоглобулинах больных [8].

Убедительно показана связь инфицированности ВГС и криоглобулинемического мезангиокапиллярного гломерулонефрита. Этиологическая роль ВГС рассматривается как вероятная при иммунной тромбоцитопении, роговичных язвах Мурена, спорадической форме поздней кожной порфирии, красном плоском лишае. Интерес представляют также внепеченочные проявления ВГС, как синдром хронической усталости, неинсулинозависимый сахарный диабет, злокачественная В-клеточная пролиферация (особенно ВГС-связанная лимфома селезенки) и др. [3]. При ВГВ часто наблюдается гипотиреозидизм, у 25% больных выявляются антитиреоидные антитела. В ряде исследований указывается на связь между ВГВ и сиалоденитом, напоминающим таковой при идиопатической болезни Шегрена [25].

Известна связь ВГС с атипичным антифосфолипидным синдромом, с развитием саркоидоза, цитопениями и лимфопролиферативными процессами [22, 26, 27]. У больных гепатитами обнаруживают различные неорганоспецифические аутоантитела в низких титрах — антинуклеарный фактор (у трети больных), антикардиолипиновые антитела (чаще при криоглобулинемическом синдроме). Нередко находят антитела к гладкой мускулатуре, к париетальным клеткам желудка, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и др. Криоглобулинемия встречается в 28–63% случаев, снижение гемолитической активности комплемента — в 39–50%, антитела к тиреоглобулину — в 4–42%. Инфекция отличается высокой частотой продукции РФ (45–70%). При этом встречаются не только поликлональные IgM-РФ (основа криоглобулинов III типа), но и высокоспецифичный (с одинаковым идиотипом) моноклональный IgM-РФ, представляющий собой основу криоглобулинов II типа [21]. Такая специфичность моноклонального РФ предполагает, что продукция его обусловлена стимуляцией одним и тем же антигеном. Полагают, что роль антигена при этом играет комплекс ВГС с липопротеидами низкой плотности хозяина [4].

Связь между ВГС и внепеченочными синдромами, относящимися к компетенции ревматолога («ревматические» синдромы), активно изучается, однако пока основана на описании отдельных случаев или небольших серий наблюдений. Очевиден перекрест между проявлениями криоглобулинемии при ВГС и классическими системными аутоиммунными болезнями (СКВ, РА, узелковый полиартрит), что нередко затрудняет их дифференциацию. Общие клинические проявления указывают на тесную ассоциацию инфекции, вызванной ВГС, аутоиммунных и гематологических

процессов [28–31]. Сиалотропизм ВГС может объяснить развитие сухого синдрома, лимфотропизм связывает вирус с криоглобулинами, аутоиммунными цитопениями и лимфомами [32]. На общие патогенетические механизмы указывают и данные последних лет об эффективности иммуносупрессивных и биологических агентов (мофетила, микофенолат, блокаторы ФНО α , ритуксимаб) при вирусных гепатитах, лимфопролиферативных процессах и аутоиммунных заболеваниях [3]. Так, течение и прогноз смешанной криоглобулинемии при ВГС радикально изменились после начала применения анти-CD-20-препаратов, в частности, ритуксимаба [33–35].

Известно, что у трети лиц с антителами к ВГС выявляются мышечно-скелетные симптомы. Наиболее часто наблюдают артралгии (30–70% случаев) и миалгии (16–24%), синдром фибромиалгии (10–16%). Истинный артрит описывают нечасто (4%), еще реже отмечается полимиозит (0,8%), иногда тяжелого течения [36]. Миалгии, как полагают, встречаются преимущественно в рамках криоглобулинемического синдрома в сочетании с артралгиями и кожным васкулитом.

Среди внепеченочных проявлений хронического ВГС — синдром Рейно (8%), парестезии (44%), сухой синдром (10–22%), язвы на слизистой оболочке полости рта (до 33%). У пациентов с хронической инфекцией ВГС диагностируют различные ревматические болезни — РА, псориатическую артропатию, СКВ и др. [37, 38]. Т.М. Игнатова [22] наблюдала внепеченочные поражения у 107 (46,7%) из 229 больных с хроническим гепатитом С. Их спектр близок к описываемому в литературе. При этом имели место как латентные, так и яркие, доминирующие в клинической картине и определяющие прогноз заболевания внепеченочные синдромы. Наиболее часто встречались поражения преимущественно иммунокомплексного генеза, обусловленные в основном смешанной криоглобулинемией: признаки синдрома Рейно (у 3,5%), клинически яркий синдром Шегрена (5%), поражение мышц (9%). У 1 больного с криоглобулинемией и генерализованным васкулитом с поражением кожи, мышц, почек, желудочно-кишечного тракта, печени и легких при отсутствии активных жалоб на боли или слабость в мышцах при биопсии кожно-мышечного лоскута, помимо выраженного продуктивного васкулита микрососудов дермы и мышц, определялись явления умеренной атрофии части мышечных волокон, а также дистрофические изменения вплоть до некроза единичных волокон. Суставной синдром встретился у 21% больных (у 48 из 229), в 6 раз чаще у женщин. Интересно, что поражение суставов развивалось с равной частотой как при криоглобулинемии, так и без нее. В основном часто регистрировались артралгии, в трети случаев — в сочетании с миалгиями, в половине — с кожным васкулитом. Положительный РФ выявлен у 73% больных с поражением суставов. Лишь у 5 больных артралгии сочетались с эпизодами моно-олигоартритов на фоне обострений системного васкулита. В большинстве случаев при динамическом наблюдении течение суставного синдрома было доброкачественным, без прогрессирования.

По данным литературы, клинический спектр артритов при хроническом ВГС варьирует от незрозивного олигоартрита крупных и средних суставов до полиартрита, напоминающего РА (2–20% случаев) [36, 38, 39]. Воспаление суста-

* Термин «ревматические» представляется более узким по отношению к термину «внепеченочные» проявления и чаще используется применительно к поражению суставов.

вов при ВГС начинается остро с болей, быстро присоединяется припухлость суставов, при этом экссудативный компонент выражен слабо, отмечается диспропорция между объективными признаками воспаления и значительной выраженностью болей. Артрит в большинстве случаев носит рецидивирующий моно-олигоартрикулярный характер с преимущественным поражением крупных и средних суставов, иногда напоминает дебют РА, при динамическом наблюдении отмечается серопозитивность по РФ, деструкции не развиваются, процесс имеет мягкое доброкачественное течение [38]. I. Rosner и соавт. полагают, что воспалительная артропатия при ВГС у трети больных имеет характер интермиттирующего олигоартрита, а у остальных клиника близка к таковой РА, но без деформаций и эрозий костей [39].

Важно подчеркнуть, что при хроническом ВГС нет характерных суставных проявлений, клиническая картина артритов неспецифична. Однако РФ позитивен в 50–80% случаев. При артрите в синовиальной жидкости обнаруживалась РНК вируса, гистологически в биоптатах синовиальной оболочки определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация [40]. Описаны отдельные наблюдения и небольшие серии больных с инфекцией, вызванной ВГС и полиартритом, удовлетворяющим критериям АРА [38, 41–43].

Вопрос о механизмах развития хронического артрита у больных хроническим ВГС остается открытым. Очевидно, что криоглобулинемия сама по себе не может объяснить все случаи артрита при ВГС. В последние годы появилась точка зрения, согласно которой воспаление суставов (синовит), ассоциированное с хроническим гепатитом С, является самостоятельным ревматическим заболеванием (hepatitis C-related arthritis — HCVrA). Описано две формы артрита, ассоциированного с ВГС: более часто встречающийся аутоиммунный рецидивирующий олигоартрит при криоглобулинемии и полиартрит, возникающий без криоглобулинемии, как неспецифическое воспалительное проявление хронического вирусного процесса. В последнем варианте он близок к РА, но отличается более мягким течением [38, 39, 44, 45].

Для дифференциальной диагностики РА и ВГС-ассоциированного артрита в последние годы изучается роль определения различных аутоантител. Так, показана значимо более низкая частота выявления антикератиновых аутоантител при ВГС-ассоциированном артрите по сравнению с РА, и этот маркер предлагается для дифференциальной диагностики [46]. Антикератиновые антитела не выявлялись у здоровых, при ВГС они обнаружены только в 9% случаев, а при РА — в 64% [47]. Частота обнаружения антицитруллиновых антител у больных ВГС также оказалась значительно ниже, чем при РА [48]. Эти данные подтвердились при изучении антицитруллиновых антител у больных ВГС с артритом и без такового, при наличии и отсутствии РФ и криоглобулинов в крови при РА [49]. Авторы делают вывод о высокой специфичности этих антител для дифференциальной диагностики РА и ВГС.

Лечение артрита, ассоциированного с ВГС, не стандартизовано и проводится эмпирически. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), малые дозы глюкокортикоидов и аминоксинолиновые препараты могут уменьшать выраженность воспалительных изменений, в частности, при моно-олигоартритах. При персистенции гепатита эти препараты не подавляют полностью процесс в суставах, особенно при РА-подобных формах. В ряде публикаций сообщается об

успешном применении малых доз преднизолона и цитостатических препаратов, например, метотрексата, однако мало известно об их безопасности для печени. Потенциально многие противоревматические препараты гепатотоксичны, поэтому их применение требует особой осторожности. Известно, что иммуносупрессивная терапия может усиливать репликацию вируса и усугублять заболевание печени [3, 45, 50].

Важно подчеркнуть, что артрит, ассоциированный с криоглобулинемией, поддается антивирусной терапии. Полагают, что антивирусная терапия (интерферон в сочетании с рибавирином) более эффективна для лечения артритов, ассоциированных с ВГС, и даже если она не приводит к элиминации вируса, ревматические проявления могут купироваться [39]. В этом плане показателен случай артрита, описанный A.J. Akhtar и A.S. Funnay [51]. У пациента остро развился полиартрит неясного генеза. При обследовании большинство лабораторных тестов были негативными, кроме антител к ВГС, в крови в высоких титрах обнаружили РНК ВГС. Ни клинических, ни биохимических, ни гистологических признаков ВГС не выявлено. Активная противовирусная терапия привела к полному и стойкому купированию артрита на фоне элиминации вируса [51]. Этот пример показывает важность обследования на гепатит больного с неуточненным суставным синдромом. Алгоритм обследования на гепатит в практике ревматолога достаточно прост и доступен [13].

В редких случаях антивирусная терапия индуцирует или ухудшает течение аутоиммунных процессов, поэтому решение о ее назначении принимается специалистом в зависимости от особенностей болезни печени. В последнее время обсуждается использование у больных, инфицированных ВГС, блокаторов ФНО α , которые, по-видимому, вполне безопасны. В то же время относительно доброкачественное течение РА-подобного артрита при ВГС, как правило, не требует такой агрессивной терапии, как биологические агенты. Вопрос этот изучается. Пока не разработаны стандарты лечения суставных проявлений при ВГС, терапия подбирается сугубо индивидуально.

Учитывая высокую распространенность гепатитов и системный характер их хронических форм, можно с уверенностью утверждать, что в практике терапевта и ревматолога встречаются больные с внепеченочными проявлениями вирусных гепатитов. Инфекция, вызванная вирусами гепатитов, может дебютировать с поражения суставов, поэтому ревматолог может оказаться первым врачом, к которому обратится такой пациент. Вирусную артропатию при ВГС следует иметь в виду при дифференциальной диагностике артритов, поэтому больных с неуточненным суставным синдромом рекомендуется обследовать на ВГВ и ВГС. Диагностика вирусных гепатитов нередко затруднена и запаздывает. Это связано с длительным латентным периодом до развития клиники хронической болезни печени, наличием безжелтушных и субклинических форм поражения, системностью поражения в дебюте. Настороженность в отношении гепатитов и знание особенностей их внепеченочных проявлений может улучшить диагностику. При своевременном назначении противовирусной терапии гепатита достигается регресс заболевания, включая системные проявления. Этим объясняется актуальность изучения клинических проявлений вирусных гепатитов для врачей разных специальностей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В. Серова и З.Г. Апросиной. М.: Медицина, 2002; 382.
2. Spangenberg H.C., Blum H.E. Vasculitis and liver disease. *Praxis* (Bern 1994) 2006; 5(40):1557–62.
3. Sune D., Saadoun D., Limal N. et al. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev Med Interne* 2007; 28(6): 388–93.
4. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С. *Арх пат* 2001; 3: 54–9.
5. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52(1): 53–66.
6. Pyrsopoulos N.T., Reddy K.R. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3(1): 71–8.
7. Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T. et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (suppl. 1): 13–21.
8. Agnello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 1–21.
9. Chi Z.C., Ma S.Z. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2(1): 32–7.
10. Tanir G., Aydemir C., Tuygun D. et al. Immune thrombocytopenic purpura as sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(4): 217–9.
11. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HVC-инфекции. *РМЖ* 2001; 2:13–8.
12. Кузнецов Н.И. Состояние стромальных клеток костного мозга у больных вирусными гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией и их значение в развитии заболевания. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2002.
13. Ананьева Л.П. Клинический разбор: поражение суставов при остром вирусном гепатите В. Спр поликлинического врача 2005; 5: 70–4.
14. Sacoub P., Saadoun D., Bourliere M. et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005; 43(5): 764–70.
15. Farrell G.C., Teoh N.C. Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J* 2006; 36(2): 100–13.
16. Maillefert J., Sibilia J., Toussierot E. et al. Rheumatic disorders after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* 1999; 38: 978–83.
17. Geier D.A., Geier M.R. Hepatitis B vaccination and arthritis adverse reaction: a followup analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 119.
18. Sibilia J., Maillefert J.F. Vaccination and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 61(7): 575–6.
19. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 623–5.
20. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341–52.
21. Antonelli A., Ferri C., Galeazzi M. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(1 suppl. 48): 39–47.
22. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
23. Galossi A., Guariso R., Bellis L. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16(1): 65–73.
24. Ferri C., Monti M., La Civita L. et al. Infection on peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701–4.
25. Scott C.A., Avellini C., Desinan L. et al. Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjogren's syndrome. *Histopathology* 1997; 30: 41–8.
26. Cacaub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–12.
27. Ramos-Casals M., Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(4): 447–55.
28. Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Manns M.P. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J Viral Hepat* 1996; 3: 49–59.
29. McMurray R.W., Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 689–710.
30. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C. et al. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143–157.
31. Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T. et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007 Sep; (39 suppl. 1): 13–21.
32. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol* 1997; 142: 545–55.
33. Sansonno D., De Re V., Lauletta G. et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818–26.
34. Zaja F., De Vita S., Mazzaro C. et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827–34.
35. Sansonno D., Tucci F.A., Troiani L. et al. Current and emerging therapeutic approaches in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Curr Med Chem* 2008; 15(2): 117–26.
36. Buskila D., Shnaider A., Neumann L. et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israel patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107–113.
37. Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2000; 12: 295–9.
38. Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A. et al. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? *J Rheumatol* 1999; 26(2): 420–4.
39. Rosner I., Rozenbaum M., Toubi E. et al. The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 375–87.
40. Ueno Y., Kinoshita R., Kishimoto I. et al. Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994; 33(3): 289–91.
41. Lovy M.R., Starkebaum G., Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 979–83.
42. 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): 579–84.
43. Ананьева Л.П., Игнатова Т.М., Смирнов А.В. Хронический эрозивный серопозитивный артрит у больной хроническим гепатитом С. *Науч-практич ревматол* 2008; 1: 78–84.
44. Oliveri I., Palazzi C., Padula A. Hepatitis C and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 111–22.
45. Palazzi C., Olivieri I., Cacciatore P.E. et al. Management of hepatitis C-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 27–34.
46. 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): 610–2.
47. Cojocar M., Cojocar I.M., Iacob S.A. Clinical relevance of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis and symmetric polyarthritis associated with hepatitis C infection. *Rom J Intern Med* 2004; 42(4): 709–14.
48. Lienesch D., Morris R., Metzger A. et al. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2005; 32(3): 489–93.
49. Liu F.C., Chao Y.C., Hou T.Y. et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol* 2008; 27(4): 463–7.
50. Lormeau C., Falgarone G., Roulot D. et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73(6): 633–8.
51. Akhtar A.J., Funnay A.S. Hepatitis C virus associated arthritis in absence of clinical, biochemical and histological evidence of liver disease-responding to interferon therapy. *Med Sci Monit* 2005; 11(7): 37–9.