

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

акад. РАМН Е.Л. Насонов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.Г. Барскова

Ответственный секретарь

М.С. Елисеев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.Э. Атаханова (*Узбекистан*)

Б.С. Белов (*Москва*)

А.В. Глазунов (*Москва*)

В.О. Горбачев (*Германия*)

Л.Г. Гроппа (*Молдова*)

А.И. Дубиков (*Владивосток*)

И.В. Егоров (*Москва*)

Н.В. Загородний (*Москва*)

И.А. Зборовская (*Волгоград*)

Т.К. Логинова (*Москва*)

Г.В. Лукина (*Москва*)

Л.В. Лучихина (*Москва*)

К.А. Лыткина (*Москва*)

Н.А. Мухин (*Москва*)

С.Е. Мясоедова (*Иваново*)

О.А. Назарова (*Иваново*)

Б.Ф. Немцов (*Киров*)

Ш.Ф. Одинаев (*Таджикистан*)

Л.А. Стаднюк (*Москва*)

С.Ш. Сулейманов (*Хабаровск*)

Т.Д. Тябут (*Беларусь*)

Н.А. Хитров (*Москва*)

П.А. Чижов (*Ярославль*)

SCIENTIFIC SUPERVISOR

acad. RAMS Ye.L. Nasonov

EDITOR-IN-CHIEF

V.G. Barskova

Executive Secretary

M.S. Yeliseyev

EDITORIAL BOARD

L.E. Atakhanova (*Uzbekistan*)

B.S. Belov (*Moscow*)

A.V. Glazunov (*Moscow*)

V.O. Gorbachev (*Germany*)

L.G. Groppa (*Moldova*)

A.I. Dubikov (*Vladivostok*)

I.V. Yegorov (*Moscow*)

N.V. Zagorodniy (*Moscow*)

I.A. Zborovskaya (*Volgograd*)

T.K. Loginova (*Moscow*)

G.V. Lukina (*Moscow*)

L.V. Luchikhina (*Moscow*)

K.A. Lytkina (*Moscow*)

N.A. Mukhin (*Moscow*)

S.Ye. Myasoyedova (*Ivanovo*)

O.A. Nazarova (*Ivanovo*)

B.F. Nemtsov (*Kirov*)

Sh.F. Odayev (*Tadzhikistan*)

L.A. Stadnyuk (*Moscow*)

S.Sh. Suleimanov (*Khabarovsk*)

T.D. Tyabut (*Belarus*)

N.A. Khitrov (*Moscow*)

P.A. Chizhov (*Yaroslavl*)

4'08

Литературный редактор Е.А. Зуйкова
Корректор Т.И. Степанова

Дизайн и верстка: ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

123104, Москва, а/я 68, ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 721-48-20

e-mail: info@ima-press.net; podpiska@ima-press.net

сайт: www.ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Современная
ревматология, 2008,
№4, 1–76

Отпечатано
в типографии
ЗАО «Д-Графикс».

Тираж 4000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни Бехчета и комментарии к ним (2008 г.)	3
---	---

ОБЗОР

Л.П. Ананьева

Ревматические проявления при вирусных гепатитах	5
<i>В.И. Козина, Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова, Н.П. Косякова</i>	
Роль герпес-вирусной инфекции при болезни (синдроме) Шегрена	11

ЛЕКЦИЯ

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова

Инфекционный эндокардит: лечение и профилактика (часть III)	15
<i>А.В. Волков</i>	
Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии	22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина

Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности	27
<i>Н.В. Митрофанова, Т.А. Раскина</i>	
Состояние минеральной плотности кости у пожилых пациентов с остеоартрозом	34

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.А. Владимиров, М.С. Елисеев, С.Г. Раденска-Лоповок, В.Г. Барскова

Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры	39
--	----

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ

Н.А. Хитров

Ультразвуковое исследование суставов	42
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев

Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите	46
<i>И.В. Егоров, В.В. Цурко</i>	
Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией	52
<i>М.С. Елисеев</i>	
Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (Амелотекс) в клинической практике	54
<i>А.Е. Ильина, В.Г. Барскова</i>	
Значение диеты и биологически активных добавок к пище при подагре	58
<i>М.С. Елисеев, В.Г. Барскова</i>	
Комплексная терапия хронической тофусной подагры	63
<i>Д.Е. Каратеев</i>	
Ритуксимаб: новые возможности терапии ревматоидного артрита	67
<i>О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова</i>	
Перспективы применения мелоксикама у больных старшей возрастной группы с ревматическими заболеваниями	71

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни Бехчета и комментарии к ним (2008 г.)

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В разработке рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению болезни Бехчета (ББ) принимал участие комитет экспертов, в состав которого вошли 9 ревматологов, 3 офтальмолога, 1 интернист, 1 дерматолог, 1 невролог и 1 специалист по доказательной медицине. Эксперты были из 6 европейских стран, Туниса и Кореи.

При разработке рекомендаций по лечению ББ были использованы и систематизированы данные Medlin и Кокрановской библиотеки, опубликованные до декабря 2006 г.

Каждое положение или рекомендация проходили голосование дважды по кругу Delphi.

Цель лечения больных ББ — предотвратить необратимые изменения в органах, которые могут произойти уже на ранних этапах заболевания, особенно в группах высокого риска (молодые люди мужского пола). Категории доказательности основывались на следующих данных (см. таблицу).

Рекомендации

1. Любому больному ББ с воспалительным процессом задних сегментов глаза назначают:

- азатиоприн;
- глюкокортикоиды (ГК).

Поражение глаз при ББ имеет тенденцию к рецидивированию, следствием повторных атак могут стать необратимые повреждения вплоть до потери зрения. Локальная и системная терапия ГК быстро подавляет воспаление. Однако ее потенциальные побочные эффекты не исключают развития катаракты и глаукомы. Длительного применения высоких доз ГК следует избегать особенно при вовлечении в процесс задних сегментов глаза, поскольку может возникнуть стероидрезистентность, увеличивается риск тромбозов и других побочных явлений.

Азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг ежедневно уменьшает число обострений увеита, стабилизирует остроту зрения. Полагают также, что длительное применение азатиоприна способствует профилактике повторных обострений ББ.

2. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения на > 2 пункта по шкале 10/10 или поражении сетчатки (васкулит сетчатки или вовлечение макулы) назначают:

- циклоспорин А (ЦсА) 2–5 мг/кг/сут;
- инфликсимаб в сочетании с азатиоприном и ГК;
- альтернатива — интерферон с/без ГК.

При тяжелом поражении при необходимости может быть присоединен другой иммуносупрессивный препарат.

ЦсА дает быстрый эффект и поэтому является препаратом выбора у больных ББ: улучшается зрение, снижается частота и тяжесть обострений.

ЦсА применяется при ББ с 1983 г. Его эффективность продемонстрирована во многих рандомизированных иссле-

дованиях, чаще его применяют при поражении глаз, но при этом уменьшаются и другие проявления ББ (кожно-слизистые, суставные). Побочные эффекты ЦсА — гипертензия и нефротоксичность.

Сообщения о первом применении инфликсимаба при ББ относятся к 2001 г. Основанием для использования моноклональных антител к ФНО α при ББ послужили данные о повышении у таких больных числа моноцитов и Т-клеток, избыточно продуцирующих ФНО α , а также увеличение растворимых ФНО α -рецепторов, особенно в активную фазу болезни. Современная позиция (по данным открытых и ретроспективных исследований отдельных случаев): инфликсимаб — многообещающий препарат при рефрактерном поражении глаз, особенно в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. На фоне введения инфликсимаба быстро снижается воспаление и повышается острота зрения, уменьшается частота обострений увеита.

Интерферон α — изолированно или в комбинации с ГК рассматривается как второй препарат выбора при поражении глаз. Интерферон $\alpha 2a$ более эффективен, чем интерферон $\alpha 2b$, но число наблюдений пока небольшое.

Интерферон $\alpha 2a$ не используется с азатиоприном из-за возможного развития миелосупрессии. Приводятся разные схемы применения интерферона α , чаще всего вводят 6 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 3 мес. Эта терапия уменьшает тяжесть и частоту обострений патологии глаза. В другом открытом исследовании после 14-дневного применения человеческого рекомбинантного

Категории доказательности и основания для рекомендаций

Категории доказательности	Основания для рекомендаций
I a	Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний
I b	Рандомизированные контролируемые испытания
II a	Контролируемые исследования без рандомизации
II b	Квазиэкспериментальные исследования
III	Неэкспериментальные описательные исследования (сравнительные, корреляционные и исследования случай–контроль)
IV	Доклады и мнения экспертов комитета или клинические данные, представленные авторитетными специалистами

интерферона $\alpha 2a$ достигнута ремиссия васкулита сетчатки. Необходимо дальнейшее накопление данных об эффективности этого препарата.

3. При тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда—Киари применяют:

- циклофосфамид, пульс-терапию ГК.

При венозном тромбозе конечностей назначают:

- азатиоприн по 2,5 мг/кг/сут.

При аневризмах легочных и периферических артерий показаны:

- пульс-терапия ГК;
- циклофосфан;
- ГК, высокие дозы в течение 2 лет с переходом на азатиоприн.

Доказательств эффективности лечения при патологии крупных сосудов нет.

Каждый 4-й больной ББ имеет различные тромботические осложнения. Патогенез артериальных и венозных тромбозов до конца не ясен. Большинство авторов считают, что тромботические факторы не являются причиной тромбозов. Полагают, что первичной патологией, приводящей к венозному тромбозу при ББ, является воспаление сосудистой стенки.

Использование системной иммуносупрессивной терапии уменьшает это воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов и развития посттромбофлебитического синдрома.

4. Доказательств эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном тромбозе нет.

5. Лечение желудочно-кишечных проявлений не базируется на доказательных рекомендациях.

Используют:

- сульфасалазин;
- ГК;
- азатиоприн;
- ингибиторы ФНО α (до хирургического вмешательства).

Поражение желудочно-кишечного тракта при ББ встречается относительно редко, но может сопровождаться серьезными осложнениями — кровотечением и перфорацией кишечника. Наиболее частая локализация язвенного процесса — терминальный отдел тонкого кишечника. Так как поражение может носить эпизодический характер, диагноз нередко уточняется в ходе хирургического вмешательства. Поскольку рандомизированных испытаний лекарственных препаратов у больных ББ не проводилось, категория доказательности низкая.

6. При артрите (обычно носит транзиторный характер, без развития деформации и эрозий) назначают:

- колхицин 1—2 мг/сут.

В этой рекомендации подчеркиваются особенности артрита при ББ. Можно добавить, что обычно это асиммет-

ричный моноолигоартрит. Чаше в процесс вовлекаются коленные и голеностопные суставы. Колхицин в рекомендациях рассматривается как базисный препарат, однако нередко больные нуждаются в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и ГК внутрисуставно.

7. При поражении ЦНС (отсутствуют контролируемые исследования лекарственных препаратов) показаны:

- ГК;
- азатиоприн;
- циклофосфамид;
- ингибиторы ФНО α .

Доказательность категории низкая. Это определяется тем, что поражение ЦНС при ББ встречается редко (5—30%) и часто совпадает с другими системными проявлениями ББ. Различают два типа поражения ЦНС: 1) — паренхиматозное; 2) — тромбоз венозных синусов мозга и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий. В диагностике неврологических проявлений большое значение имеют методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография головного мозга и вено-синусография. Прогноз зависит от ранней диагностики и адекватной терапии. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфаном с последующим переводом на пероральный прием ГК является эффективной.

Ингибиторы ФНО α рассматриваются как препараты выбора при рецидивирующем резистентном увеите и васкулите сетчатки. На фоне этой терапии (инфликсимаб) быстро уменьшается воспаление и повышается острота зрения. Помимо симптомов увеита, препарат быстро подавляет и другие проявления ББ.

8. ЦсА не применяется у больных ББ при поражении ЦНС из-за возможной нейротоксичности.

В рекомендациях отдельно рассматривается значение ЦсА в потенцировании поражения ЦНС у больных ББ. Этот факт подтверждается единичными наблюдениями. Однако высокая эффективность ЦсА при поражении глаз в случаях толерантности к другой терапии по-прежнему диктует необходимость применения этого препарата.

9. Лечение кожных и сосудистых проявлений зависит от их тяжести и сводится к назначению:

- локально ГК.

При узловатой эритеме:

- колхицин.

При резистентных случаях:

- ингибиторы ФНО α .

Локальная терапия, например ГК, используется как первая линия лечения. При резистентных формах слизистых проявлений показаны азатиоприн и даже антагонисты ФНО α .

Эти рекомендации были обсуждены на 13-й Международной конференции по ББ (май 2008 г., Австрия). Предложено провести валидации их в разных странах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

Hatemi G., Silman A., Bang D., Bodaghi B., Chamberlain A.M., Gü l A., Houman M.H., Kötte I., Olivieri I., Salvarani C., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M.R., Stü bger N., Yurdaku S. and Yazici H. EULAR recommendation for the Behçet's disease report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studiesincluding Therapeutics.

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 комплексмент. 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%