

# ВРАЧЕБНЫЙ ПРАКТИКУМ

Е.Л. Насонов, член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, Б.С. Белов, д. м. н., Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН; Т.Н. Лопаткина, к. м. н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, РФ

## Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы

**Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в настоящее время представляют собой серьезную медико-биологическую и социальную проблему для всего человечества. Основными причинами, определяющими их актуальность, являются высокая заболеваемость; нередкое развитие цирроза и первичного рака печени и, как следствие, нарастание летальности; значительные экономические потери, обусловленные необходимостью выделения огромных средств на лечение и профилактику этих инфекций.**

В современной ревматологии проблема ХВГ, как и инфекционной патологии в целом, представляется весьма значимой. Хорошо известно о наличии так называемых внепеченочных (клинических и лабораторных) проявлений ХВГ, которые развиваются в 20-70% случаев и часто встречаются в ревматологической практике (артриты/артралгии, васкулит, феномен Рейно, синдром Шегрена, криоглобулинемия, наличие ревматоидного фактора и антиядерных антител в сыворотке крови и др.).

Особого внимания заслуживает проблема ХВГ как коморбидной инфекции, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Указанное обстоятельство обуславливает необходимость модификации тактики лечения пациентов, получающих антиревматическую терапию, особенно цитостатики и современные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В связи с этим возникает необходимость внесения определенных коррективов в схемы применения противовирусных препаратов, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью.

Цель настоящей статьи – представить данные о значении хронических коморбидных инфекций, вызванных вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), у больных ревматоидным артритом (РА).

### Хронический вирусный гепатит В

Приблизительно треть населения Земли имеет маркеры перенесенной HBV-инфекции, из них около 350 млн человек – маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания. Вирус HBV относится к ДНК-содержащим вирусам из семейства *Herpesviridae*. Оболочка его состоит из фосфолипидного двойного слоя, в который погружены частицы поверхностного антигена, состоящие из нескольких сотен молекул белка, гликопротеинов и липопротеинов. Внутри HBV находится нуклеокапсид, или ядро (core), имеющее форму икосаэдра, которое содержит геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. ДНК HBV включает 4 гена, представленные ниже.

S-ген кодирует поверхностный (австралийский) антиген оболочки – HBsAg. С-ген (core-ген) кодирует белок нуклеокапсида – так называемый сердцевинный Ag (HBeAg). В core-гене выделяют pge-core-зону, кодирующую pge-core-полипептид, который модифицируется в растворимую форму и секреторируемый в кровь белок – HBeAg (маркер репликации вируса). Инфицирование pge core мутантным HBV приводит к снижению или полному прекращению продукции HBeAg. Селекция HBeAg-негативных штаммов влечет за собой трансформацию HBeAg-положительной формы хронического гепатита В (ХГВ) в HBeAg-негативную. Больные хроническим HBeAg-отрицательным гепатитом В хуже реагируют на терапию противовирусными препаратами. Ген Р кодирует ДНК-полимеразу HBV. Ген Х кодирует белок, играющий важную роль в развитии первичного рака печени у HBV-носителей. Против каждого HBV-антигена в макроорганизме вырабатываются антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ХГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, характеризующихся присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg, степенью активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уровнем вирусемии, а также гистологической картиной заболевания. Соответственно фазам течения хронической HBV-инфекции диагноз у пациента формулируется в конкретный момент времени, при этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую.

В течении ХГВ возможны прекращение продукции HBeAg (как спонтанное, так и под влиянием лечения) и стойко регистрируемое наличие антител к данному антигену (HBeAb) – так называемая сероконверсия по HBeAg. Она характеризуется очень низкими или даже неопределяемыми концентрациями ДНК HBV, нормализацией активности АлАТ и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и положительной

динамикой морфологических изменений в ткани печени. Исчезновение HBsAg и сероконверсия с формированием HBeAb могут развиваться спонтанно у 1-3% больных в год, обычно после нескольких лет стойкого отрицательного теста на ДНК HBV в сыворотке крови. В таблице 1 отражены основные лабораторные и морфологические характеристики, позволяющие диагностировать фазу течения хронической HBV-инфекции и вариант ХГВ.

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АлАТ	Гистология печени	Уровень ДНК HBV	HBeAg	HBsAg
Иммунотолерантная фаза	Норма или минимально повышена	Минимальная степень активности гепатита, минимальный фиброз	Высокий ( $10^8$ - $10^{11}$ копий/мл)	+	+
HBeAg-положительный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной выраженностью фиброза	Высокий ( $10^8$ - $10^{10}$ копий/мл)	+	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или носит волнообразный характер	Степень активности гепатита выше минимальной с различной выраженностью фиброза	Средний, часто волнообразный ( $10^8$ - $10^{10}$ копий/мл)	-	+
Неактивное носительство HBsAg	Норма	Минимальная активность гепатита или его отсутствие, минимальный фиброз	Низкий или неопределяемый	-	+

Неактивное носительство HBsAg – самая частая форма хронической HBV-инфекции, которая выявляется у 60-70% больных, имеющих HBsAg в крови; характеризуется стойко нормальным уровнем трансаминаз, отсутствием HBeAg и наличием HBeAb в сыворотке крови, низким уровнем вирусемии (ДНК HBV в сыворотке крови –  $<2000$  МЕ/мл или  $<10$  000 копий/мл), минимальными признаками активности процесса по данным биопсии печени (индекс гистологической активности –  $<6$  баллов по шкале Knodell или Ishak). Данная категория больных имеет благоприятный прогноз, т. е. очень низкий риск прогрессирования заболевания и развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, печеночной летальности.

Латентная HBV-инфекция – это состояние, при котором в отсутствие HBsAg в сыворотке единственными маркерами вирусной инфекции являются антитела к антигенам вируса, прежде всего изолированные HBeAb класса IgG (суммарные) при наличии вируса гепатита В в ткани печени и очень низкой сывороточной концентрации HBV-ДНК. Под воздействием иммуносупрессивной терапии больной из статуса неактивного носительства HBsAg или латентной HBV-инфекции может перейти в фазу реактивации, которая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием АлАТ, отражающим острое печеночноклеточное повреждение. Реактивация HBV-инфекции в большинстве случаев развивается вслед за прекращением иммуносупрессивной терапии, однако может появиться и во время лечения. Как правило, обострение возникает в срок от 4 до 36 нед от начала терапии (в среднем через 16 нед).

Большинство авторов оценивают реактивацию HBV-инфекции на основании вирусологического мониторинга, так как клинические признаки острого гепатита, как правило, появляются спустя 1-11 нед после роста вирусемии; у ряда больных отмечается бессимптомное течение реактивации. Кроме того, у части больных ДНК HBV может снижаться и даже не обнаруживаться в период нарастания АлАТ сыворотки; поэтому мониторинг ДНК HBV проводится в динамике высокочувствительными ПЦР-методами. Ряд исследователей предлагают рассматривать в качестве признака реактивации 5-кратное повышение АлАТ, другие учитывают нарастание АлАТ в 3 раза от первоначального уровня.

Большинство авторов оценивают следующие признаки: развитие гепатита с повышением уровня ДНК HBV сыворотки более чем на один log 10 копий/мл от исходного уровня; абсолютное увеличение вирусной нагрузки свыше  $6 \log_{10}$  копий/мл; появление ДНК HBV в сыворотке при ее отрицательном значении до начала химиотерапии. Таким образом, оценка вирусной нагрузки и уровня АлАТ сыворотки в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации. Безусловно, биопсия печени позволяет получить дополнительную важную информацию, провести дифференциальный диагноз с другими причинами

поражения органа и выявить гистологические признаки HBV-инфекции.

Курация больных ревматическими заболеваниями (РЗ) в целом и РА в частности в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. Так, по данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатии колеблется от 10 до 51%. При анализе переносимости

некоторых базисных препаратов больными РА, инфицированными HBV, показано, что метотрексат отменялся в 100% случаев в связи с повышением уровня печеночных ферментов.

Другой, не менее важной причиной неудач в лечении является возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи ее развития описаны для всех ГИБП, зарегистрированных в РФ. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ( $p=0,008$ ). Указанное обстоятельство связано с тем, что мишенями ГИБП являются ключевые компоненты иммунной защиты человека от инфекций, а именно фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), В- и Т-лимфоциты и др. В частности, показано, что ФНО является важным медиатором активации врожденного ответа макроорганизма против HBV-инфекции, заключающегося в дестабилизации нуклеокапсида вируса в гепатоцитах и торможении репликации ДНК HBV.

В 2003 г. в литературе появились первые описания случаев реактивации HBV-инфекции с развитием фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии инфликсимабом. В обзоре испанских авторов проведен анализ результатов применения ингибиторов ФНО (иФНО) у 257 пациентов, страдавших ревматическими, гастроэнтерологическими и дерматологическими аутоиммунными заболеваниями с наличием HBV-маркеров в сыворотке крови. Частота реактивации среди 89 HBsAg-носителей составила 39%, при этом HBV-реактивация наблюдалась значительно чаще среди больных, предварительно получивших иммуносупрессивную терапию (96 и 70% соответственно;  $p=0,033$ ). Имели место 5 случаев острой печеночной недостаточности, в том числе у 4 больных с летальным исходом. Из 168 носителей HBeAb в сыворотке реактивация инфекции наблюдалась у 9 (5%) пациентов, включая 1 случай летального исхода. Хотя к интерпретации этих данных следует подходить с определенной осторожностью, в целом они подчеркивают нарастание риска HBV-реактивации у HBeAg-положительных больных при лечении иФНО и с меньшей частотой при латентной HBV-инфекции, характеризующейся наличием HBeAb (в сочетании с HBeAb и/или HBsAb), а также свидетельствуют о необходимости назначения противовирусных препаратов с профилактической целью. Данное положение отражено и в консенсусе экспертов EULAR 2011 г.

Другие авторы разделяют это мнение и полагают, что у неактивных HBV-носителей ГИБП-терапия может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов. Так, D. Vassilopoulos и соавт. в рамках проспективного исследования наблюдали 14 больных РА – у 9, спондилоартропатии – у 5) с хронической HBV-инфекцией (HBeAg-/HBeAb+), которые получили терапию иФНО в сочетании с противовирусными препаратами

(ламивудином, энтекавиром, телбивудином). Авторами продемонстрирован высокий (93%) уровень безопасности комбинированной терапии на протяжении 2-летнего периода наблюдения. У 1 больного отмечалась реактивация инфекции как следствие развития резистентности HBV к ламивудину.

В исследовании J. Lan и соавт. показано, что применение иФНО при РА может привести к HBV-реактивации как у HBsAg(+), так и у HBsAg(-)/HBeAb(+) больных с определяемым уровнем ДНК HBV (т. е. при латентной HBV-инфекции). Отсутствие превентивной противовирусной терапии является значимым ( $p < 0,05$ ) фактором риска HBV-реактивации у этих больных.

В результате анализа собственного материала и данных литературы S. Zingarelli и соавт. установили, что профилактическое назначение ламивудина неактивным HBV-носителям, являющимся кандидатами для назначения ГИБП по поводу РА, анкилозирующего спондилита (АС) или болезни Крона, вело к значимому ( $p = 0,046$ ) снижению риска реактивации инфекции.

HBV-реактивация достаточно часто (27-80% случаев) развивается у больных В-клеточными лимфомами при лечении ритуксимабом (РТМ) без одновременного применения противовирусных препаратов. Постепенно накапливается количество сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных ревматическими заболеваниями, в частности РА. Заслуживают несомненного внимания результаты исследования, основанного на анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA), куда поступают все спонтанные сообщения о нежелательных реакциях как от врачей, так и от производителей препаратов. По состоянию на конец 2010 г. в указанной базе имелось 12 сообщений о реактивации HBV-инфекции у больных РА при лечении РТМ. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значимо повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,9-10,2;  $p < 0,001$ ).

В августе 2012 г. на сайте журнала Annals of Rheumatic Diseases появилось сообщение греческих авторов, свидетельствующее о лучшей переносимости РТМ при ревматических заболеваниях в сочетании с HBV-инфекцией, однако подавляющее большинство больных имели статус так называемой разрешившейся HBV-инфекции [HBsAg(-), HBeAb(+), HBeAb(+/-)], при которой отмечается самый низкий уровень реактивации.

В ретроспективное исследование P. Kim и соавт. были включены 8 больных РА и ХГВ (6 пациентов – неактивное носительство, 2 – активная фаза), которым проводили лечение абатацептом в течение в среднем 19,1 мес, при этом 4 больных одновременно получали противовирусную терапию (3 пациента – энтекавир, 1 – тенофовир). На протяжении всего периода наблюдения в данной подгруппе больных признаков реактивации HBV-инфекции не наблюдалось. Отсутствие противовирусной терапии у 4 пациентов привело к >10-кратному нарастанию титров ДНК HBV по сравнению с исходными данными в среднем через 10,5 мес от начала лечения. Авторы делают вывод о том, что применение абатацепта у больных РА и ХГВ, по-видимому, безопасно и эффективно при одновременно проводимой противовирусной терапии HBV-инфекции энтекавиром или тенофовиром. Указанные результаты должны привести к инициации контролируемых исследований абатацепта при ХГВ.

Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности терапии ГИБП и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1-2 нед до начала ГИБП-терапии и продолжают по меньшей мере 6-12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBsAb, уровней виремии и трансаминаз каждые 4-8 нед. Известно, что снижение титра HBsAb в сыворотке при латентной HBV-инфекции является первым предвестником обратной сероконверсии в HBsAg и реактивации процесса. В таблице 2 представлен алгоритм применения ГИБП у HBV-инфицированных больных РЗ.

### Хронический вирусный гепатит С

Вирус гепатита С (HCV) – одна из главных причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов HCV-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время в мире насчитывается более 180 млн хронических носителей HCV.

HCV относится к классу Flaviviridae, имеет липидную оболочку, сферическую форму, нуклеокапсид содержит однонитевую линейную РНК. Геном HCV отличается высокой склонностью к мутациям и изменением своей антигенной структуры, что позволяет вирусу ускользать из-под иммунного контроля макроорганизма и длительно в нем персистировать. В различных регионах мира выделяют разные генотипы вируса. Генотипы не влияют на исход инфекции, но позволяют прогнозировать эффективность и длительность терапии.

У 70-80% больных, перенесших острую форму, болезнь приобретает хроническое течение и отличается латентным

течением или малосимптомностью клинических проявлений в течение многих лет. Основные признаки хронической HCV-инфекции – повышение активности трансаминаз, выявление анти-HCV и РНК HCV в сыворотке крови в течение  $\geq 6$  мес. Пункционная биопсия, являющаяся золотым стандартом диагностики хронических гепатитов, позволяет получить информацию о стадии фиброза и прогнозе заболевания. В последние годы в клиническую практику внедрены неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластография. Этот метод позволяет достаточно точно диагностировать отсутствие фиброза или его минимальные значения, а также конечную стадию (цирроз); в то же время он может дать искаженные результаты у больных со стеатозом печени и чрезмерным развитием подкожно-жировой клетчатки.

Проблема применения ГИБП у носителей HCV по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО наряду с другими провоспалительными цитокинами вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО может индуцировать продукцию трансформирующего фактора роста  $\beta$ , экспрессия которого тесно связана с гистологической выраженностью активности процесса у больных хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного хроническим гепатитом С (ХГС) при терапии интерфероном. Следовательно, блокирование ФНО могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация этанерцепта со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) при хронической HCV-инфекции приводила к более благоприятному результату ( $p = 0,04$ ). Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3-9 мес.

Исследователями из Австрии опубликован систематический обзор, включающий данные 153 больных с хронической HCV-инфекцией и различными воспалительными заболеваниями (РА, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона, криоглобулинемией, васкулитом), по поводу которых проводилась иФНО-терапия. На фоне лечения у 8,8% больных РА и 4,2% пациентов с псориазом и псориатическим артритом зарегистрирована отрицательная динамика, заключающаяся в нарастании вирусной нагрузки и/или повышении уровня трансаминаз сыворотки и/или подтвержденная при гистологическом исследовании биоптатов печени. Превалирование в указанной подгруппе больных РА наряду с прочими причинами может быть объяснено и с позиций более частого назначения сопутствующих препаратов, обладающих определенным гепатотоксическим эффектом (метотрексат, циклоспорин, нестероидных противовоспалительных препаратов, азатиоприна).

Таблица 2. Алгоритм применения ГИБП у HCV-инфицированных больных (M. V. Carroll, 2011)

<b>До начала ГИБП-терапии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Скрининг на HBV-инфекцию</li> <li>При отсутствии HBsAg(-) и HBeAb(-) рассмотреть вопрос о вакцинации</li> <li>При наличии хронической HBV-инфекции консультация гепатолога или инфекциониста</li> </ul>
<b>Профилактика реактивации HBsAg(+)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>начать противовирусную терапию в соответствии с имеющимися данными о резистентности и уровне ДНК HBV как минимум за 1 нед до начала лечения ГИБП;</li> <li>оценить соотношение «польза/риск» применения РТМ у этой категории больных<sup>1</sup></li> <li>HBsAg(-), но HBeAb(+) при неопределяемом уровне ДНК HBV:</li> <li>рассматривать ГИБП-терапию как безопасную;</li> <li>оценить соотношение «польза/риск» применения РТМ у этой категории больных<sup>2</sup>;</li> <li>контроль титров HBsAb<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Мониторинг во время ГИБП-терапии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль АЛТ, ДНК HBV, HBsAb каждые 4-8 нед независимо от наличия или отсутствия противовирусной терапии</li> </ul>
<b>HBV-реактивация во время ГИБП-терапии<sup>4</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена ГИБП-терапии, консультация гепатолога или инфекциониста</li> <li>Начало или модификация противовирусной терапии с целью снижения риска развития синдрома иммунной реконституции</li> <li>Минимизация дозы ГК, поскольку риск реактивации и вирусной резистентности возрастает<sup>5</sup></li> </ul>
<b>Прекращение ГИБП-терапии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжить проводимую противовирусную терапию в течение 6-12 мес<sup>6</sup></li> <li>Если противовирусная терапия не проводилась, осуществлять строгий клинический и серологический мониторинг на предмет HBV-реактивации исходя из интервалов между ГИБП-дозами</li> </ul>
<b>Примечания</b>
<sup>1</sup> В литературе имеются сообщения о HBV-реактивации у HBsAg(+)-больных при лечении РТМ на фоне противовирусной терапии (C. Rodriguez-Escalera, A. Fernandez-Nebro, 2008; A. Purgasoroulou, S. Douma, T. Vassiliadis et al., 2011).
<sup>2</sup> При HBV-реактивации возможно рефрактерное течение гепатита с летальностью 38% (Y. Tsutsumi, H. Kanamori, A. Mori et al., 2005).
<sup>3</sup> При наличии HBsAb в низких титрах до начала терапии иФНО или РТМ риск HBV-реактивации нарастает (Y. Tsutsumi, H. Kanamori, A. Mori et al., 2005; P.M. Montiel, J.A. Solis, J.A. Chirinos et al., 2008; C. Charpin, S. Guis, P. Colson et al., 2009).
<sup>4</sup> При развитии клинических или серологических признаков HBV-реактивации у больного с исходно стабильным гепатологическим статусом следует предположить развитие резистентности к противовирусному препарату.
<sup>5</sup> Отмечено при лечении РТМ (Y. Tsutsumi, H. Kanamori, A. Mori et al., 2005).
<sup>6</sup> В соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциаций по изучению болезней печени.

В соответствии с консенсусом 2011 г. у всех больных перед началом иФНО-терапии необходимо проводить HCV-обследование, поскольку безопасность длительного применения этих препаратов у пациентов с данной инфекцией не установлена. Однако, как подчеркивают авторы, подобное заключение не обеспечивает ни четкими показаниями к применению иФНО-терапии в рамках хронической HCV-инфекции, ни четкими противопоказаниями, и в ежедневной клинической практике врачи продолжают применять эти препараты, не располагая стандартизованными схемами наблюдения.

В соответствии с национальными рекомендациями США и Великобритании по лечению псориаза и псориатического артрита всем пациентам перед назначением иФНО проводится скрининг для исключения HCV-инфицирования, при этом в ряде случаев может потребоваться консультация гепатолога. Мониторинг должен включать ежемесячные исследования значений трансаминаз и периодическую оценку уровня виремии (РНК HCV).

Необходимо отметить, что в настоящее время завершен набор больных в многоцентровое рандомизированное исследование PARTNER, целью которого является изучение эффективности и переносимости инфликсимаба в сочетании с пегилированным интерфероном (ИФН)  $\alpha 2b$  и рибавирином у больных с хронической HCV-инфекцией. С учетом предусмотренного 2-кратного исследования биоптатов это будет первая крупная работа, оценивающая влияние иФНО на патоморфологические процессы в печени в рамках HCV-инфекции.

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы отчетливо продемонстрирована эффективность РТМ при HCV-ассоциированной криоглобулинемии. В то же время данные других авторов не представляют столь однозначными. Из 32 больных с HCV-ассоциированным васкулитом, которые получали лечение РТМ, рецидивы заболевания, обусловленные появлением РНК HCV, отмечены в 11 случаях (34%). Недавно опубликовано наблюдение РТМ-ассоциированной HCV-реактивации у больного РА.

Сообщается об успешном применении абатацепта у 2 больных РА, имеющих хроническую HCV-инфекцию. Каких-либо значимых отклонений в уровнях активности трансаминаз и вирусной нагрузки не наблюдали. Авторы делают вывод о перспективности изучения применения абатацепта у данной категории больных в условиях длительного проспективного исследования с обязательным строгим контролем как серологических маркеров, так и гистологических данных.

Как следует из упоминавшегося выше консенсуса 2011 г., безопасность тоцилизумаба (ТЦЗ) у больных РА с активной HCV-инфекцией не известна, поскольку подобные пациенты в рандомизированных клинических исследованиях не включались. В литературе имеются отдельные наблюдения безопасного применения ТЦЗ при РА с коморбидной HCV-инфекцией. Однако более широкое применение ТЦЗ и адекватная оценка его переносимости у этих больных могут быть затруднены, так как лечение данным препаратом ассоциируется с нарастанием активности трансаминаз (>30% случаев), особенно на фоне комбинированной терапии с метотрексатом.

В соответствии с современными рекомендациями Европейского научного общества по изучению болезней печени (EASL) основу терапии хронической HCV-инфекции составляет сочетание пегилированных ИФН $\alpha$  и рибавирина. В то же время хорошо известно, что пегилированные ИФН могут индуцировать развитие или ухудшать течение уже существующих аутоиммунных заболеваний. Японские авторы приводят описание случая развития РА у 48-летнего мужчины через 2 мес после окончания 24-недельного курса противовирусной терапии по вышеуказанной схеме, назначенной по поводу HCV-инфекции. В связи с этим представляют несомненный интерес сообщения об успешном применении этанерцепта в сочетании с противовирусной терапией препаратами ИФН $\alpha$  и рибавирином у больных РА с сопутствующей HCV-инфекцией. В обоих указанных случаях этанерцепт назначали в превентивном режиме, т. е. за 3 мес до начала противовирусной терапии. Полагают, что такой подход позволяет избежать ИФН $\alpha$ -ассоциированного обострения РА. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2012 г. по лечению РА этанерцепт упоминается в качестве единственного ГИБП, применение которого возможно для лечения больных РА с коморбидной HCV-инфекцией.

Таким образом, проблема «РА – хронические гепатиты» по-прежнему таит в себе множество вопросов, ответы на которые еще предстоит найти. Несомненно, что для более полной оценки эффективности и безопасности различных ГИБП у этих больных необходимы масштабные проспективные исследования с длительными сроками лечения и наблюдения. Ведь именно «свободное и всестороннее исследование истины есть единственное средство против безумия и заблуждения, какого бы рода они ни были» (Й. Гердер).

Список литературы находится в редакции.  
РМЖ. Ревматология, 2012, № 30