

ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ АРТРИТИ. Огляд літератури та клінічні випадки

Яременко О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Коляденко Д.І. <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

daria.koliadenko@gmail.com

Актуальність. Для ВІЛ-інфекції характерним є широкий спектр клінічних проявів, у тому числі симптоми з боку опорно-рухового апарату, які можуть виникати на будь-якій стадії захворювання.

Ціль: проаналізувати власні клінічні спостереження хворих з ревматологічними проявами ВІЛ-інфекції в контексті літературних даних про спектр суглобово-м'язових проявів при ВІЛ-інфекції, підходи до діагностики та лікування.

Методи. Опис власних клінічних спостережень та огляд наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» за період 2000–2021 рр.

Результати. Поширеність симптомів з боку опорно-рухового апарату у ВІЛ-інфікованих осіб коливається від 10 до 45 %. Спектр суглобових проявів при ВІЛ-інфекції можна умовно розділити на 3 основні групи: 1) пов'язані з ВІЛ-інфекцією (артралгії, гостра ВІЛ-асоційована артралгія, ВІЛ-асоційований артрит, септичний артрит); 2) запальні артрити (ревматоїдний артрит, реактивний артрит, псоріатичний артрит, недиференційований спондилоартрит); 3) пов'язані з антиретровірусною терапією (асептичний некроз, остеопороз, остеомаліяція, запальний синдром відновлення імунітету, подагра). Для лікування суглобових проявів можна застосовувати анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (препарат вибору – індометацин), глюкокортикоїди внутрішньосуглобово та перорально, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (препарат вибору – гідроксихлорохін). Умови для початку терапії хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами: стабільний контрольований перебіг ВІЛ-інфекції із проведенням антиретровірусної терапії, кількість CD4+ клітин >200/мл, нульове вірусне навантаження. Наведені клінічні випадки підтверджують, що показаннями до тестування на ВІЛ у ревматологічних хворих є реактивний артрит неясної етіології, атиповий вовчак, персистентна лейкопенія, безпричинне схуднення, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань.

Висновки. Суглобовий синдром у ВІЛ-інфікованих осіб може бути як самостійним проявом ВІЛ-інфекції, так і наслідком антиретровірусної терапії. Лікування суглобових проявів у ВІЛ-інфікованих осіб насамперед передбачає лікування ВІЛ-інфекції, а також залежить від її клінічної стадії, проведення антиретровірусної терапії, вираженості суглобового синдрому та ураження інших органів. Наші клінічні спостереження демонструють можливість виникнення суглобових проявів на різних стадіях ВІЛ-інфекції: до встановлення діагнозу, під час тривалої стабільної антиретровірусної терапії, а також після зміни схеми антиретровірусної терапії.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, артрит, суглобово-м'язові прояви.

Актуальність. Перші випадки синдрому набутого імунodefіциту були задокументовані у США у 1981 р. У 1983 р. було ідентифіковано вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) [1]. У 1985 р. вперше описано випадок псоріатичного артрити (ПсА) у пацієнта з ВІЛ-інфекцією, через 2 роки – синдром Рейтера [2], а ревматичні прояви ВІЛ-інфекції загалом було описано у 1989 р. [3]. З 1996 р. взяла свій початок ера високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), що кардинально змінило прогноз захворювання та призвело до значного покращення якості життя і виживаності [1]. Тому на сьогодні тактика ведення пацієнтів передбачає не тільки контроль вірусного навантаження, а і пізніх ускладнень ВІЛ-інфекції та ВААРТ, у тому числі з боку опорно-рухового апарату.

Ціль: проаналізувати власні клінічні спостереження хворих з ревматологічними проявами ВІЛ-інфекції в контексті літературних даних про спектр

суглобово-м'язових проявів при ВІЛ-інфекції, підходи до діагностики та лікування.

МЕТОДИ

Описано власні клінічні спостереження та виконано огляд наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» за період 2000-2021 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1. Хворий Д., 1959 р. н., звернувся зі скаргами на біль у суглобах протягом останніх чотирьох місяців. Першим почав турбувати правий променезап'ястковий суглоб, потім долучились правий колінний, правий гомілковостопний, правий плечовий і правий III п'ястково-

фаланговий суглоби. Хворий також скаржить на прогресивну втрату м'язової маси і схуднення на 15 кг за останні 3 місяці. Пацієнт отримував нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) з незначним позитивним ефектом, а також глюкокортикоїди (ГК) у різних дозах (метилпреднізолон 8-48 мг, пульс-терапія) – без ефекту. Об'єктивно: ознаки асиметричного поліартриту (біль при пальпації, місцеве підвищення температури) з переважним ураженням великих суглобів. Лабораторно: підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 24 мм/год (після пульс-терапії – 33 мм/год) та С-реактивного білка (СРБ), позитивний HLA-B27, негативні ревматоїдний фактор (РФ), антитіла (АТ) до циклічного цитрулінованого пептиду (ЦЦП), модифікованого цитрулінованого віментину, антинуклеарні (АНА) та антинейтрофільні цитоплазматичні АТ, а також АТ та ПЛР на *Chlamydia trachomatis*. На МРТ правого променезап'ясткового суглоба – без патологічних змін. Ці клініко-лабораторні дані за формальними ознаками відповідали діагнозу: спондилоартрит (СпА), периферична форма, поліартрит, II ст. акт., ФНС II. HLA-B27 (+). Але особливості суглобового синдрому вступали в конфлікт з цим діагнозом, а саме: а) асиметричність процесу; б) найвираженіші артралгії тривали лише кілька годин без певної закономірності; в) слабка відповідь на НПЗП; г) практично повна відсутність клінічної та лабораторної відповіді на ГК, у тому числі пульс-терапію; д) виражене переважає більшового синдрому над об'єктивними ознаками запалення (у тому числі за даними МРТ); е) виражена лейкопенія ($1,1-1,3 \times 10^9/\text{л}$), що зберігалась на фоні прийому середніх і надвисоких доз ГК; є) виражене схуднення та аміотрофія, що не можна пояснити активністю артриту. Під час цілеспрямованого розпитування було з'ясовано, що у пацієнта в 2012 р. було виявлено ВІЛ-інфекцію, з травня 2019 р. він почав отримувати антиретровірусну терапію (АРТ): долутегравір, тенофовір, емтрицитабін. У вересні 2019 р. через можливість остеомаліації було проведено зміну схеми АРТ (долутегравір, абакавір, ламівудин), після чого і з'явився суглобовий синдром.

Клінічний випадок 2. Хвора В., 31 рік, хворіє з квітня 2019 р., коли вперше виник реактивний артрит із синовітами лівого колінного і правого гомілковостопного суглобів, кон'юнктивітом і уретритом. Лабораторно відзначалось підвищення ШОЕ до 52 мм/год, АТ та ПЛР на *Chlamydia trachomatis* – негативні. Після початку лікування, у тому числі сульфасалазином, спостерігалось

покращення стану хворої. На початку серпня 2019 р. сульфасалазин було відмінено через появу безсоння і незабаром після цього виникло загострення артриту тієї ж локалізації і кон'юнктивіту, ШОЕ – 34 мм/год, СРБ >6 мг/л. Було встановлено діагноз: реактивний артрит (РеА), олігоартрит, затяжний перебіг, II ст. акт., з уретритом і кон'юнктивітом, ФНС II. Було виконано ін'єкцію ГК у лівий колінний суглоб, а також призначено терапію макролідами протягом чотирьох тижнів, пероральними ГК (преднізолон 15 мг/добу 1 місяць з поступовим зниженням дози), лефлуномідом 20 мг/добу тривало і НПЗП протягом 10 днів. Після 6 тижнів лікування клінічна активність артриту знизилась, кон'юнктивіт регресував, відзначалась нормалізація ШОЕ та СРБ. Але через 2 тижні знову виникло загострення суглобового синдрому, тому додатково до лікування було додано в/м ін'єкцію 1 мл флостерону. Крім того, на фоні прийому лефлуноміду 20 мг/добу відзначалось підвищення сироваткового рівня білірубину до 68 мкмоль/л (за рахунок обох фракцій) при нормальних показниках АЛТ і АСТ, а також порушення сну, оніміння пальців правої стопи. Проведено корекцію лікування: рекомендовано чергувати дозу лефлуноміду 20 мг/10 мг через день, продовжити прийом преднізолону 10 мг/добу, повторити в/м введення 1 мл флостерону через 2 тижні. Через 3 тижні (кінець листопада 2019 р.) на фоні лікування виникло загострення артриту на правій стопі з дактилітом ІV пальця і вогнищевим дерматитом. Це могло бути пов'язано зі зниженням дози лефлуноміду, що, однак, не відобразилось на гіпербілірубінемії (у листопаді загальний білірубін – 67 мкмоль/л, у грудні після відновлення дози лефлуноміду 20 мг/добу – 49 мкмоль/л). З середини грудня 2019 р. – рецидив кон'юнктивіту, погіршення зору, зберігаються залишкові явища дактиліту ІV пальця правої стопи, ШОЕ – 11 мм/год, СРБ – 0 мг/л. Рекомендовано продовжити прийом лефлуноміду у дозі 20 мг/добу, підвищити дозу преднізолону до 15 мг/добу, а також додати до лікування гідроксихлорохін у дозі 200 мг/добу. Отже, у цієї пацієнтки звертало на себе увагу: а) слабка відповідь на ГК та хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП); б) персистенція загострень РеА не була пов'язана з традиційною інфекцією та не супроводжувалась відповідними лабораторними запальними змінами. Під час цілеспрямованого розпитування пацієнтка зізналась, що з 2014 р. отримує АРТ з приводу ВІЛ-інфекції.

Клінічний випадок 3. Хвора І., 46 років, хворіє з 2012 р., коли після перенесеного гострого респіраторного захворювання почала наростати слабкість, зникло відчуття нюху, з'явився біль в ребрах, сухість в очах і ротовій порожнині, лімфаденопатія, еритематозний висип на щоках і крилах носа, випадіння волосся, що супроводжувалось підвищенням ШОЕ і тимолової проби, лейкопенією. У 2015 р. проведено біопсію лівого пахвового лімфовузла (гістологічно – реактивна лімфаденопатія) і виключено гематологічні захворювання. У 2018 р. проведено лабораторні дослідження: підвищення ШОЕ (55 мм/год), тимолової проби (18 од.), загального білка (94 г/л), γ -глобулінів (48,4%), лейкопенія ($3,0 \times 10^9$ /л), СРБ <6 мг/л, негативний РФ, позитивні АНА (1:160) та АТ до Ro-SSA (116 Од/мл при нормі до 15 Од/мл), негативні АТ до dsDNA, Sm, RNP. Діагноз: системний червоний вовчак (СЧВ), з ураженням опорно-рухового апарату (осалгії), придатків шкіри (алопеція), системи фагоцитуючих мононуклеарів (лімфаденопатія), периферичної нервової системи (аносмія), шкіри («метелик» в анамнезі), загальнотрофічним синдромом (слабкість), гематологічним синдромом (лейкопенія), АНА+, АТ-Ro-SSA+. Призначено лікування пероральними ГК (метилпреднізолон 24 мг/добу) і гідроксихлорохіном 400 мг/добу. Рекомендовано проведення проби Ширмера і УЗД слинних залоз з метою виключення синдрому Шегрена. Хвора ці призначення не виконала, прийом гідроксихлорохіну не почала. До вересня 2018 р. приймала метилпреднізолон у дозі 32 мг/добу, на фоні чого зникла лімфаденопатія, нормалізувалась температура тіла, покращився апетит, але не відновилося відчуття нюху, з'явився тремор і збудженість. ШОЕ коливалось у діапазоні 32-61 мм/год, лейкоцити – $4,0-6,13 \times 10^9$ /л, загальний білок – 72 г/л, тимолова проба – 12,4 од., АНА – 1:1000. Дозу метилпреднізолону поступово вдалось знизити до 12 мг/добу (січень 2019), на фоні чого знову з'явився біль у ребрах, зберігався тремор. В аналізі крові зберігалась лейкопенія ($3,5-3,7 \times 10^9$ /л), ШОЕ – 24 мм/год, тимолова проба – 6,5 од., СРБ – норма. Дозу метилпреднізолону було повторно підвищено до 16 мг/добу, повторно рекомендовано почати прийом гідроксихлорохіну. Через 2 місяці на фоні прийому 10 мг метилпреднізолону і 400 мг гідроксихлорохіну ШОЕ – 20–30 мм/год, тимолова проба – 5,2 од., лейкоцити – $4,0-4,2 \times 10^9$ /л, загальний білок – 77 г/л, γ -глобуліни – 31,4%. Тест Ширмера позитивний: 5 мм (праве око), 7 мм (ліве око). На УЗД слинних

залоз – двосторонній підщелепний сіалоаденіт і регіонарна лімфаденопатія, що підтвердило діагноз синдрому Шегрена. До травня 2019 р. дозу метилпреднізолону вдалось знизити до 8 мг/добу. У хворої зберігався епізодичний біль у ребрах, підвищена втомлюваність, відчуття сухості в очах, що не супроводжувалось об'єктивними ознаками активності СЧВ. У квітні 2019 р. ШОЕ становило 27 мм/год, тимолова проба – 7 од., СРБ <6 мг/л, зберігалась лейкопенія ($3,4-3,8 \times 10^9$ /л). В період з травня по вересень 2019 р. загострень захворювання не було, ШОЕ становило 20-28 мм/год, СРБ – норма, тимолова проба 5,5–13,0–7,0 од., загальний білок 75–77 г/л, проте лейкопенія посилювалась ($2,6-3,3-2,2 \times 10^9$ /л). У жовтні 2019 р. хвора перенесла вірусну інфекцію, після якої протягом місяця зберігався щоденний субфебрилітет (до $37,4^\circ\text{C}$), в аналізах крові і сечі – без значущої динаміки, ШОЕ – 34 мм/год, тимолова проба – 2,8 од. У лютому 2020 р. з огляду на персистентну лейкопенію та відсутність адекватної відповіді на терапію ГК і гідроксихлорохіном за наполяганням лікаря хвору було обстежено на ВІЛ-інфекцію. Виявлено антитіла до ВІЛ, низький рівень вірусного навантаження (26162 копії РНК ВІЛ/мл). Встановлено діагноз ВІЛ-інфекції, III клінічна стадія. Рекомендовано почати АРТ, терапію ізоніазидом, бісептолом та флуконазолом, продовжити прийом гідроксихлорохіну та метилпреднізолону.

Огляд літературних даних

Загалом у світі зареєстровано близько 37 млн випадків ВІЛ-інфекції, у Європі – 2,1 млн. За результатами анонімного тестування виявлено, що 17 % осіб не знають про позитивний ВІЛ-статус [4].

Британською асоціацією з питань ВІЛ (BHIVA) було розроблено рекомендації щодо показань до тестування на ВІЛ (табл. 1).

Як видно з таблиці, ревматологічні симптоми/синдроми посідають помітне місце серед показань до тестування на ВІЛ. Поширеність симптомів з боку опорно-рухового апарату у ВІЛ-інфікованих осіб коливається від 10 до 45%. Найчастішим фізичним симптомом є біль (30-83%) [5]. Спектр суглобових проявів при ВІЛ-інфекції можна умовно розділити на 3 основні групи:

1) пов'язані з ВІЛ-інфекцією (артралгії, гостра ВІЛ-асоційована артралгія, ВІЛ-асоційований артрит, септичний артрит);

2) запальні артрити (ревматоїдний артрит (РА), РеА, ПсА, недиференційований СпА) [3];

3) пов'язані з ВААРТ (асептичний некроз, остеопороз, остеомаліяція, запальний синдром відновлення імунітету, подагра) [1].

Показання до тестування на ВІЛ – рекомендації ВНІВА [4]

Прояви	Індикатори ВІЛ/СНІД	Інші показання до тестування на ВІЛ
Респіраторні	Туберкульоз	Бактеріальна пневмонія
	Пневмоцистна пневмонія	Аспергільоз
Неврологічні	Токсоплазмоз мозку	Асептичний менінгіт/енцефаліт
	Криптококовий менінгіт	Абсцес мозку
	Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія	Поперечний мієліт
Дерматологічні	Саркома Капоші	Тяжкий себорейний дерматит/псоріаз
		Рецидивний оперізувальний герпес
Шлунково-кишкові	Персистивний криптоспоридіоз	Кандидоз/волосиста лейкоплакія ротової порожнини
		Хронічна діарея нез'ясованої етіології
		Безпричинна втрата ваги
		Гепатит В, С
Онкологічні	Неходжкінська лімфома	Рак легень, органів голови/ший, прямої кишки, яєчок Хвороба Кастлемана
Гематологічні	Тромбоцитопенія/нейтропенія/лімфопенія нез'ясованої етіології	
Отоларингологічні	Хронічний паротит	
Інші	Безпричинна лімфаденопатія	
	Мононуклеозоподібний синдром (первинна ВІЛ-інфекція)	
	Лихоманка незрозумілого походження	
	Інфекції, що передаються статевим шляхом	
Ревматологічні	РеА після незахищеного статевого контакту або РеА незрозумілої етіології	
	Симптоми сухого кератокон'юнктивіту за відсутності АТ до Ro або La	
	Атиповий вовчак	
	Васкуліти	
	Незрозумілий спектр антитіл	

Артралгія є типовим проявом гострої ВІЛ-інфекції (наявність РНК ВІЛ-1 за відсутності антитіл), коли після інкубаційного періоду у 40–90 % хворих виникають грипоподібні симптоми, у тому числі біль у суглобах. Артралгії зазвичай мають інтермітуючий характер, по типу оліго/поліартралгій, з переважним ураженням колінних (51 %), плечових (29 %) і ліктьових (26 %) суглобів. Тривають найчастіше кілька годин і проходять самостійно, хоча в окремих випадках вимагають призначення опіоїдів.

Гостра ВІЛ-асоційована артралгія проявляється гострим вираженим болем у кістках і суглобах нижніх кінцівок асиметричного характеру. Найчастіше уражаються великі суглоби, хоча можливе залучення і дрібних (частіше п'ястково-фалангових) суглобів. Прояви тривають від кількох годин до доби. Хоча гостра ВІЛ-асоційована артралгія перебігає без об'єктивних ознак синовіту, біль може бути виснажливим, спричиняти втрату працездатності і призводити до звернення за невідкладною допомогою або госпіталізації.

ВІЛ-асоційований артрит може виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, характеризується

асиметричним оліго/поліартритом з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок. У хворих переважно відсутні прояви з боку шкіри, слизових оболонок, сухожилів. Артрит зазвичай триває не більше 6 тижнів і минає самостійно, але іноді може викликати значне руйнування суглобів. Можливий також варіант симетричного артрити, що часто нагадує РА, у тому числі рентгенологічно. Лабораторно: РФ, АНА, НІА-В27 є негативними. При пункції суглоба отримують стерильну запальну синовіальну рідину.

Септичний артрит не є типовим для ВІЛ-інфекції, його поширеність становить 1–3 %, основним фактором ризику є ін'єкційна наркоманія. Септичний артрит, спричинений *St. aureus* та стрептококами, зустрічається у ВІЛ-позитивних осіб не частіше, ніж у ВІЛ-негативних, за винятком країн, що розвиваються, де ВААРТ недоступна. Також не виявлено кореляції між кількістю CD4+ клітин і частотою інфекцій, спричинених традиційними патогенними мікроорганізмами [2]. Але існує залежність етіологічного чинника септичного артрити при ВІЛ-інфекції від кількості CD4+ клітин. Так, при кількості CD4+ >250/мл

збудником септичного артрити є піогенні мікроорганізми (найчастіше *St. aureus*), а при кількості CD4+ <100/мл – умовно-патогенні мікроорганізми. Найчастіше уражаються колінні, кульшові та грудино-ключичні суглоби, можливим є залучення сакроіліальних сполучень [6].

Тайванськими дослідниками було вивчено поширеність запальних артритів серед ВІЛ-інфікованих порівняно з загальною популяцією. За період з 1993 по 2013 рік серед 3623 ВІЛ-інфікованих було виявлено 26 випадків запальних артритів (0,7 %), серед них 18 хворих на анкілозивний спондиліт (АС) (0,49 %), 6 хворих на РА (0,16 %), 1 хворий з ПсА (0,03 %) і 1 хворий з синдромом Шегрена (0,03%). Така поширеність запальних артритів майже відповідає такій у загальній популяції, за винятком РА (рис. 1) [7].

Особливості перебігу запальних артритів у хворих з ВІЛ-інфекцією наведено у таблиці 2 [8].

Щорічний рівень захворюваності на асептичний некроз у ВІЛ-позитивних пацієнтів становить 0,03-0,37 на 100 пацієнто-років, тоді як у загальній популяції – 0,003-0,006. Отже, ризик виникнення аваскулярних некрозів у ВІЛ-позитивних осіб в 100 разів вищий, ніж у загальній популяції. Типова локалізація – епіфізи плечової кістки, голівка і виростки стегнової кістки [1]. Сприяючими факторами є наявність антифосфоліпідних АТ, набутий дефіцит білка S, ВААРТ per se та її метаболічні ускладнення (гіпертригліцеридемія), васкуліт, терапія ГК, вживання алкоголю [2].

За результатами мета-аналізу 20 досліджень за участі 884 ВІЛ-інфікованих осіб, яким проведено рентгенівську денситометрію (DEXA), виявлено, що остеопенія (Т-критерій <-1 SD) мала місце

у 67 % хворих (ВШ 6,4 (95 % ДІ 3,7–11,3) порівняно з ВІЛ-негативними особами), а остеопороз (Т-критерій ≤ -2.5 SD) – у 15% хворих (ВШ 3,7 (95 % ДІ 2,3–5,9) порівняно з ВІЛ-негативними особами) [1]. При цьому ризик втрати кісткової тканини у хворих, які отримують ВААРТ, майже втричі більший, ніж у хворих, які її ніколи не отримували (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,9–4,1). Ризик переломів підвищується протягом перших 2 років після початку ВААРТ (ВШ 1,37; 95 % ДІ 1,10–1,65) та в першу чергу стосується осіб з традиційними факторами ризику (похилий вік, куріння, європейська раса) [1].

Основні причини втрати кісткової тканини у ВІЛ-інфікованих: токсичні ефекти АРТ, метаболічний вплив на кісткову тканину прозапальних цитокінів, прямий токсичний вплив ВІЛ на остеобласти, класичні фактори ризику остеопорозу. У патології остеопорозу при ВІЛ-інфекції значну роль має вплив ВААРТ. Зниження МЩКТ на 2–6 % виникає у перші 48 тижнів після початку АРТ (насамперед у хребті протягом перших 24 тижнів), згодом рівень МЩКТ залишається більш-менш стабільним. Інгібітори протеази і тенофовір найбільше асоціюються з втратою кісткової тканини. Також описано непрямий токсичний вплив ВІЛ, а низький рівень CD4+ клітин на початку ВААРТ вважається незалежним фактором ризику втрати кісткової тканини. Однією з причин є також порушення метаболізму кальцію і фосфору. Сироватковий рівень 25(ОН)Д у ВІЛ-інфікованих є нижчим, ніж у загальній популяції. Ефавіренз активує катаболізм 1,25(ОН)Д, ритонавір інактивує 1 α -гидроксилазу, таким чином знижуючи рівні 1,25(ОН)Д [1].

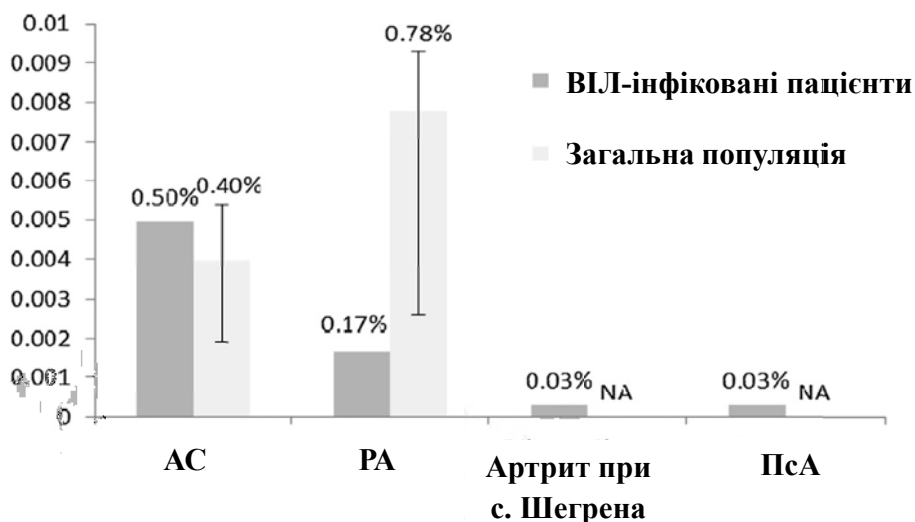


Рис. 1. Поширеність запальних артритів серед ВІЛ-інфікованих порівняно з загальною популяцією (Тайвань) [7]

Особливості запальних артритів у ВІЛ-позитивних осіб [8]

Нозологія	ВІЛ-негативні	ВІЛ-позитивні
РА	Симетричний поліартрит дрібних суглобів	Активність РА може зменшуватись після інфікування ВІЛ, а після початку ВААРТ може загострюватись або виникати <i>de novo</i>
	Позитивний РФ і/або АТ-ЦЦП	ВІЛ-інфекція може асоціюватись з хибнопозитивними РФ і АТ-ЦЦП
	Позасуглобові прояви (інтерстиційне захворювання легень, ревматоїдні вузлики)	ВІЛ-асоційований артрит клінічно може нагадувати РА ШОЕ може залишатись постійно підвищеним попри достатній контроль РА
РеА	Серонегативний периферичний олигоартрит переважно нижніх кінцівок, часто супроводжується ентезитами	Шкірні прояви є більш вираженими, часто наявний поширений псоріазоподібний висип
		Менш поширеними є ураження хребта і увеїти
		HLA-B27 більш поширений серед білошкірого населення, частіше негативний у темношкірих осіб
ПсА	Запальний біль у суглобах/спині	Асиметричний олиго/поліартрит з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок
	Набряк дистальних міжфалангових суглобів, дактиліти, симетричний поліартрит, спондиліт, ентезити, мутилюючий артрит	На пізніх стадіях ВІЛ може дебютувати у вигляді гострого вираженого поліартриту Рідше ураження дистальних міжфалангових суглобів і хребта
	Псоріаз в анамнезі або у родичів	Більш тяжкі і поширені ураження шкіри з краплеподібними, інверсними та еритродермічними підтипами, особливо у хворих, що не отримують ВААРТ
Недиференційований Спа	Клінічні прояви АС, РеА або ПсА без повної відповідності певній нозології	Типовим є ахілліт, дактиліт, біль у нижній частині спини, плантарний фасціїт, ураження гомілковостопного та плечового суглобів
		На пізніх стадіях ВІЛ можливі виражені ураження шкіри та слизових оболонок
		Можливий ізольований ентезит

У ВІЛ-позитивних пацієнтів з дифузним болем у суглобах і параартикулярних тканинах у поєднанні з болем і/або слабкістю в м'язах слід запідозрити остеомаліцію, що лабораторно проявляється гіпофосфатемією та підвищенням лужної фосфатази. Основними причинами є дефіцит 25(ОН)Д, втрата фосфатів нирками, синдром Фанконі [1]. Втрата фосфатів нирками відбувається насамперед у пацієнтів, що отримують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (тенфовір, диданозин). Тенфовір пригнічує реплікацію мітохондріальної ДНК у проксимальних каналцях нирок та індукує синдром Фанконі з порушенням каналцевої реабсорбції фосфатів [1].

У ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається висока частота гіперурикемії (до 42 %), основними причинами якої є неконтрольована реплікація ВІЛ і проведення ВААРТ. Зокрема, внаслідок мітохондріальної токсичності ставудину та диданозину відбувається пошкодження мітохондрій з утворен-

ням лактату і подальшою реабсорбцією уратів у проксимальних каналцях нирок і розвитком гіперурикемії. Тому визначення рівня уратів є одним з показників комплаєнсу при терапії ставудином/диданозином [9].

Лікування суглобових проявів у ВІЛ-інфікованих осіб насамперед передбачає лікування ВІЛ-інфекції, а також залежить від стадії ВІЛ-інфекції, проведення АРТ, вираженості суглобового синдрому та ураження інших органів [2; 3]. Легкі суглобові симптоми часто проходять самостійно або добре відповідають на терапію НПЗП чи анальгетиками. Цікаво, що індометацин у дозі 50 мг двічі пригнічує реплікацію ВІЛ *in vitro*. При помірних симптомах можна застосовувати ГК перорально чи внутрішньосуглобово. При цьому необхідно пам'ятати, що ритонавір та кобіцистат пригнічують метаболізм ГК шляхом інгібування цитохрому P450. Це веде до підвищення активності ГК майже двічі, тому дозу

пероральних ГК слід відповідно коригувати. У хворих з ВІЛ-інфекцією та тяжким артритом можна використовувати ХМАРП за певних умов: проведення ВААРТ, кількість CD4+ >200/мл, невизначене вірусне навантаження. Огляд опублікованих даних про застосування ХМАРП та біологічних агентів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з запальними

захворюваннями та шкірним псоріазом наведено у таблиці 3 [4]. Особливої уваги заслуговує гідроксихлорохін (ГХХ), оскільки доведено, що він здатен пригнічувати реплікацію ВІЛ-1 (>75%) у Т-клітинах та моноцитах за рахунок пригнічення продукції gp 120. У дозі 800 мг/добу ГХХ відповідає зидовудину у контролі реплікації ВІЛ.

Таблиця 3

Огляд застосування ХМАРП у хворих з ВІЛ-інфекцією [4]

Препарат	Примітки	Ефективність/безпека	Взаємодія з ВААРТ
ГХХ	Пригнічує реплікацію ВІЛ, збільшує кількість CD4+ клітин	Безпечний, широко застосовується у ВІЛ-інфікованих із шкірними захворюваннями. Застосування ГХХ асоціювалось з ремісією у хворих на РеА	Не виявлено
Сульфасалазин	Можливий імуномодулюючий вплив на інфекційність ВІЛ	Хороша відповідь у хворих зі Спа (у 82% через 1 місяць) за відсутності токсичного впливу на кістковий мозок, нирки або печінку	Можлива взаємодія з зидовудином
Метотрексат (МТ)	Застосовується у складі хіміотерапії у пацієнтів з лімфомою	До впровадження ВААРТ багато свідчень про погані результати, навіть летальні випадки. Зараз застосування МТ рекомендується для лікування рефрактерного тяжкого псоріазу. Не рекомендується застосовувати МТ при супутньому гепатиті С	Взаємодія з дозами МТ, що застосовуються у ревматології, не вивчалась
Лефлуномід	Доведено вірусостатичні властивості, у т.ч. до ВІЛ	У 16 пацієнтів із кількістю CD4+ >350/мл не викликав прогресування ВІЛ-інфекції протягом 1 міс	Дані відсутні
Азатиоприн	-	Безпечний, не викликав опортуністичних інфекцій протягом 1 року	Частково інактивується за допомогою ксантиноксидази, яка також метаболізує диданозин та зидовудин, тому можливе підвищення їх токсичності
Мікофенолату мофетил	Володіє певною противірусною активністю до ВІЛ-1	Є дані про застосування лише у пацієнтів з СЧВ	Збільшує кліренс невірапіну. Рекомендовано моніторинг функції нирок при одночасному застосуванні тенофовіру
Інгібітори фактору некрозу пухлин α (ФНПа)	ФНПа бере участь у реплікації ВІЛ. Синтез ФНПа підвищений навіть у пацієнтів на ВААРТ з повним пригніченням вірусу	Успішно застосовуються при псоріазі, ПсА, АС, РА, хворобі Крона, РеА. Не було впливу на кількість CD4+ клітин або вірусне навантаження	У пацієнтів з CD4+ >200/мл та вірусним навантаженням <60000/мл не було прогресування ВІЛ або умовнопатогенних інфекцій протягом 4 років. В пацієнта з CD4 <50 спостерігалися часті вторинні інфекції
Ритуксимаб	-	Монотерапія ритуксимабом при хворобі Кастлемана не підвищує ризик інфекцій, але можлива реактивація саркоми Капоші. Вірусне навантаження та кількість CD4 не змінювались	Теоретичний ризик гематотоксичності при застосуванні з зидовудином

В амбулаторії з ВІЛ-інфекції у Техасі досліджували вплив впровадженої у 1996 р. ВААРТ на спектр і поширеність ревматичних проявів у ВІЛ-інфікованих. За період з 1994 по 2002 рік (8632 пацієнти) частота нових звернень з приводу ВІЛ-асоційованого артриту та СпА залишалася незмінною (рис. 2). Проте у групі СпА не спостерігалось нових випадків ПсА, а також зменшилась вираженість проявів з боку шкіри та слизових оболонок у хворих з РеА порівняно з періодом до ВААРТ. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого артриту не змінились [2].

У рамках ретроспективного дослідження за участі 2996 ВІЛ-інфікованих, що отримували АРТ, ревматичну патологію було виявлено у 113 (3,8 %) хворих (середній вік – 48,6 років, 83% чоловіків) [10]. Найчастішими проявами були асептичний некроз (1,3 %) та псоріаз (1 %). ВІЛ-інфіковані з ревматичними проявами, порівняно з пацієнтами без них, були старшого віку (середній вік 48,9 проти 42,7 років; $p < 0,01$) і мали більшу тривалість ВІЛ-інфекції (15,5 проти 10,3 років; $p < 0,01$). Кількість CD4+ клітин і вірусне навантаження не асоціювались з підвищеним ризиком ревматичних проявів (табл. 4). У хворих, які отримували інгібітори інтегрази, частіше спостерігались ревматологічні прояви (63,3 %), ніж у пацієнтів, які ніколи не отримували ці препарати (21,6 %; $p < 0,01$). ВІЛ-інфіковані з певними коморбідностями (гепатит С, хронічна хвороба нирок) мали вищий

ризик розвитку ревматичних захворювань ($p < 0,05$) (табл. 5) [10].

Наші клінічні випадки з описом ревматологічних проявів ВІЛ-інфекції загалом підтверджують літературні дані. Зокрема, у кожного пацієнта були наявні певні показання до тестування на ВІЛ: реактивний артрит неясної етіології, атипичний вовчак, персистентна лейкопенія, безпричинне схуднення, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань тощо. Також наші клінічні спостереження підтверджують можливість виникнення суглобових проявів на різних стадіях ВІЛ-інфекції: до встановлення діагнозу, під час тривалої стабільної АРТ, а також після зміни схеми АРТ. Однією з перешкод до формування клінічної підозри на ВІЛ-інфекцію у наших пацієнтів була наявність типових імунологічних та імуногенетичних маркерів (позитивність за АНА, АТ-Ро, HLA-B27), що, згідно з даними літератури, є нечастим явищем. Відмінним від літературних даних у нашого пацієнта зі СпА є суглобовий синдром у вигляді асиметричного поліартриту без типових супутніх проявів (ахіліїт, дактиліїт, біль у нижній частині спини, плантарний фасціїт). Шкірні прояви при РеА на фоні ВІЛ-інфекції зазвичай є вираженими, часто наявний поширений псоріазоподібний висип, тоді як у нашій пацієнтки вони були у вигляді вогнищового дерматиту.

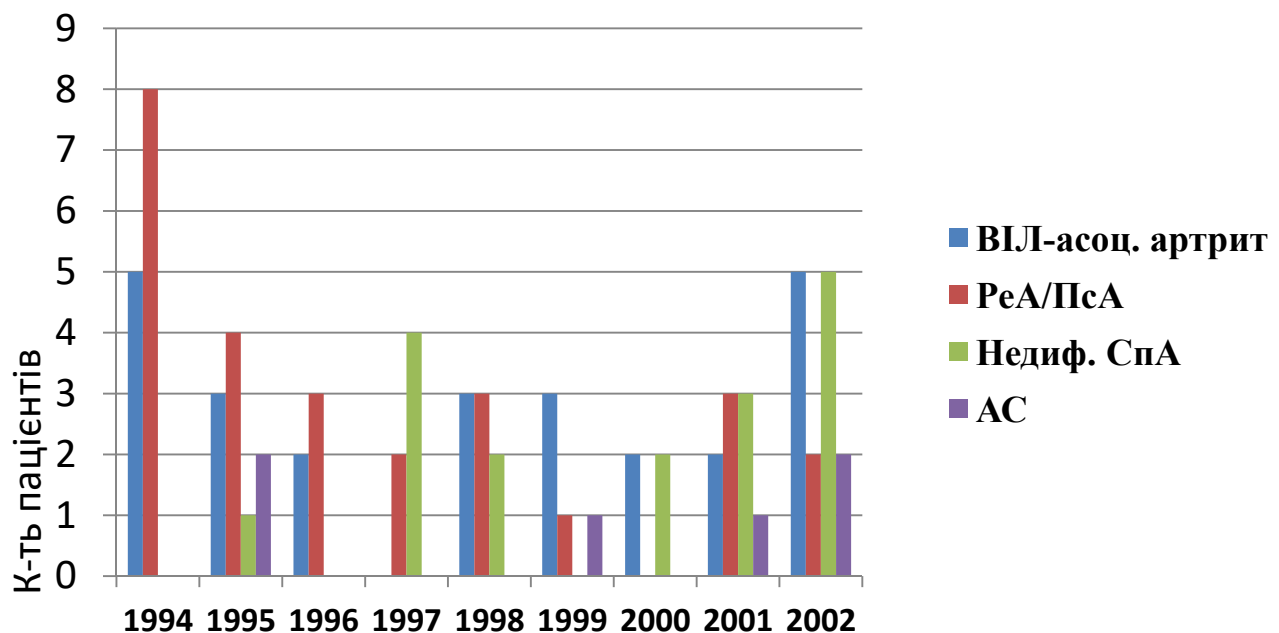


Рис. 2. Нові ревматологічні консультації в амбулаторії з ВІЛ-інфекції у Хьюстоні (Техас) до та після впровадження ВААРТ (1996) [2]

Особливості ВІЛ-інфікованих осіб з ревматичною патологією [10]

Характеристики	Групи пацієнтів	Значення	P
Вік	Без ревматичної патології	42,7±11,4	< 0,001
	З ревматичною патологією	48,9±10,7	
Індекс маси тіла	Без ревматичної патології	26,0±5,4	0,642
	З ревматичною патологією	25,9±5,9	
Тривалість ВІЛ-інфекції	Без ревматичної патології	10,3±7,5	< 0,001
	З ревматичною патологією	15,5±8,1	
Поточна кількість CD4	Без ревматичної патології	594±334	0,036
	З ревматичною патологією	522±347	
Поточне вірусне навантаження	Без ревматичної патології	21391±181193	0,638
	З ревматичною патологією	9050±37537	

Таблиця 5

Вплив АРТ та коморбідностей на частоту ревматичної патології при ВІЛ-інфекції [10]

Критерій	З ревматичною патологією (%)	Без ревматичної патології (%)	ВІШ (95% ДІ)	p
АРТ:				
НІЗТ	104 (37,28)	175 (62,72)	1,0 (0,6-1,7)	0,259
ННІЗТ	33 (37,08)	56 (62,92)	1,1 (0,6-1,8)	0,896
Інгібітори інтегрази (долуте-гравір)	69 (63,3)	40 (36,7)	6,3 (3,8-10,4)	< 0,001
Інгібітори протеази	31 (26,5)	86 (73,5)	0,5 (0,3-0,8)	0,007
Кобіцистат	20 (34,48)	38 (65,52)	0,9 (0,5-1,7)	0,880
Коморбідні стани:				
Гепатит В	2 (66,67)	1 (33,33)	3,6 (0,3-40)	0,296
Гепатит С	10 (90,91)	1 (9,09)	19,3 (2,4-153)	< 0,001
ХХН	7 (87,5)	1 (12,50)	13,1 (1,6-108)	0,004

Примітки: НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ХХН – хронічна хвороба нирок.

ВИСНОВОК

Отже, «ревматологічними» показаннями до тестування на ВІЛ є тяжкий псоріаз, сухий кератокон'юнктивіт за відсутності АТ-Ro або АТ-La, незрозумілий спектр антитіл, безпричинні схуднення/лихоманка/лімфаденопатія/цитопенії, атипичний вовчак, РеА незрозумілої етіології, асептичний некроз кісток, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань. Прояви з боку опорно-рухової системи мають місце у 10–45 % ВІЛ-інфікованих. Перебіг запальних артритів має певні особливості у ВІЛ-позитивних осіб. При ВІЛ-інфекції значно підвищується ризик асептичного некрозу, остеопору, остеомаліції. Лікування суглобових проявів насамперед передбачає контроль ВІЛ-інфекції, можна застосовувати анальгетики, НПЗП (препарат вибору – індометацин), глюкокортикоїди внутрішньосуглобово та *per os*, ХМАРП (препарат вибору – гідроксихлорохін). Умови для початку терапії ХМАРП: стабільний контрольований перебіг ВІЛ-інфекції із проведенням ВААРТ,

кількість CD4+ >200/мл, нульове вірусне навантаження. Ризик появи ревматологічних проявів у ВІЛ-інфікованих, що отримують ВААРТ, підвищується зі збільшенням віку хворих, тривалості ВІЛ-інфекції, а також при терапії інгібіторами інтегрази і супутньому гепатиті С.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

- Mehsen-Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):29-33. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X16300550?via%3Dihub>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238195/>
2. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(2):265-287. DOI: 10.1016/S1521-6942(03)00003-2.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694203000032?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787525/>
 3. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(2):244-258. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.019.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694215000261?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362742/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759923/>
 4. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1648-1661. DOI: 10.1093/rheumatology/kew418.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/10/1648/2738928>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28013196/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483171/>
 5. Van de Ven NS, Ngalamika O, Martin K, Davies KA, Vera JH. Impact of musculoskeletal symptoms on physical functioning and quality of life among treated people with HIV in high and low resource settings: A case study of the UK and Zambia. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216787. DOI: 10.1371/journal.pone.0216787.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216787>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083692/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513081/>
 6. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):579-93. DOI: 10.1053/berh.2000.0094.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169420000094?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985987/>
 7. Yang JJ, Tsai MS, Sun HY, Hsieh SM, Chen MY, Sheng WH, Chang Sh-Ch. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(2):130-6. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.08.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118213001473?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064287/>
 8. Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B, French N, Adebajo AO. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:100. DOI: 10.1186/s12879-016-1389-2.
View at:
Publisher Site: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1389-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932524/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774153/>
 9. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):952-9. DOI:10.1093/rheumatology/ken132.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/7/952/1789584>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413346/>
 10. Parperis K, Abdulqader Y, Myers R, Bhattarai B, Al-Ani M. Rheumatic diseases in HIV-infected patients in the post-antiretroviral therapy era: a tertiary care center experience. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):71-76. DOI: 10.1007/s10067-018-4089-z.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4089-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619587/>

Article history:
Received: 31.01.2022
Revision requested: 16.02.2022
Revision received: 17.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

HIV-ASSOCIATED ARTHRITIS. Review and clinical cases

Iaromenko O.B., Koliadenko D.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

daria.koliadenko@gmail.com

Relevance. HIV infection is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, including musculoskeletal symptoms, which can occur at any stage of the disease.

Objective: to analyze own clinical cases with rheumatologic manifestations of HIV infection in context of literature data on the spectrum of musculoskeletal manifestations of HIV infection, approaches to diagnosis and treatment.

Methods. Presentation of own clinical cases and review of scientific publications in the international electronic scientometric database PubMed using keywords «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» over the period 2000–2021 years.

Results. The prevalence of musculoskeletal symptoms in HIV-infected individuals ranges from 10 to 45 %. Articular manifestations of HIV infection can be divided into 3 main groups: 1) related to HIV (arthralgias, painful articular syndrome, HIV-associated arthritis, septic arthritis); 2) inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, undifferentiated spondyloarthritis); 3) associated with antiretroviral therapy (aseptic necrosis, osteoporosis, osteomalacia, immune reconstitution inflammatory syndrome, gout). For treatment of articular manifestations analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (drug of choice - indomethacin), intraarticular or oral glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (drug of choice - hydroxychloroquine) may be used. Conditions for initiation of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: a controlled steady course of HIV with antiretroviral therapy performed, the number of CD4+ cells >200/ml, undetectable viral load. Our clinical cases confirm that indications for HIV testing in rheumatologic patients are reactive arthritis of unknown etiology, atypical lupus, persistent leukopenia, unreasonable weight loss, lack of an adequate response to traditional therapy of rheumatological diseases.

Conclusions. Articular syndrome in HIV-infected individuals may be a separate manifestation of HIV infection and result of antiretroviral therapy. Treatment of articular manifestations in HIV-infected individuals primarily involves the treatment of HIV infection, and it depends on its clinical stage, use of antiretroviral therapy, the severity of articular syndrome and involvement of other organs. Our clinical observations demonstrate the possibility of articular manifestations at various stages of HIV infection: before diagnosis, during prolonged stable antiretroviral therapy, as well as after a change in antiretroviral therapy.

Keywords: HIV infection, arthritis, musculoskeletal symptoms.