

ОБЗОРЫ

Хронический артрит у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С

Ю.А. Олюнин

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Вирусы гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) довольно широко распространены в популяции. Заражение может происходить при парентеральном применении наркотиков, половым путем, во время медицинских манипуляций, от инфицированной матери в перинатальном периоде [1,2]. Проведение регулярных профилактических мероприятий способствует значительному снижению заболеваемости [3,4]. Тем не менее в мире сейчас насчитывается около 350 млн человек с хронической ВГВ и около 170 млн – с хронической ВГС инфекцией [4,5]. Поэтому врачам-ревматологам периодически приходится сталкиваться с пациентами, у которых воспалительные изменения суставов сопровождаются наличием ВГВ или ВГС инфекции. В подобных случаях может возникать целый ряд проблем, связанных с корректной диагностикой имеющейся у больного патологии и выбором адекватной противоревматической и противовирусной терапии.

Нарушения, которые возникают под влиянием ВГВ и ВГС, во многом сходны между собой. Однако между этими двумя возбудителями имеются и существенные различия. Вирусы различаются как по структуре, так и по характеру вызванного ими патологического процесса. У 75-85% больных, инфицированных ВГС, иммунный ответ оказывается недостаточно эффективным и развивается хронический гепатит [2]. Примерно у 20% больных с хроническим гепатитом С (ХГС) со временем формируется цирроз печени, и для больных с таким осложнением ежегодный риск развития рака печени достигает 3-5% [5].

Хроническая ВГВ инфекция при заражении в раннем детском возрасте развивается в 90%, а при инфицировании взрослых – в 1-5% случаев [6]. Примерно у 20% больных с хроническим гепатитом В (ХГВ) развивается цирроз печени [7]. Наличие хронической ВГВ инфекции примерно в 100 раз

повышает риск возникновения рака печени. В отличие от ВГС инфекции он развивается как на фоне цирроза печени, так и без него.

Состояние больного с хроническим вирусным гепатитом может значительно отягощаться при появлении внепеченочных нарушений, частота которых у больных с ХГС может достигать 40-74% [8]. Они представляют собой гетерогенную группу проявлений, которые могут быть связаны с аутоиммунными феноменами или репликацией вируса во внепеченочных тканях. Наиболее характерным представителем этой группы является смешанная криоглобулинемия (КГ) [9, 10, 11]. Она протекает как системный васкулит, характеризующийся отложением иммунных комплексов в стенках сосудов малого и среднего калибра. В результате может возникать поражение кожи (в виде пальпируемой пурпуры и петехий в области нижних конечностей, в ряде случаев с формированием язвенных дефектов кожи), почек (обычно в форме мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита), нервной системы (периферическая нейропатия) [12, 13, 14, 15, 16].

Хроническая ВГС инфекция может сопровождаться развитием неходжскинской лимфомы (НХЛ) [11]. Частота ВГС виремии у больных НХЛ достигает 35%, а у пациентов с НХЛ и КГ – 90% [17]. Описаны также ассоциации хронической ВГС инфекции с плоским лишаем, хронической гематопорфирией, аутоиммунным тиреоидитом [18, 19, 20, 21].

У больных ХГС нередко встречаются и признаки, типичные для ревматических болезней. В 40-65% случаев выявляются аутоантитела – антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор (РФ), антитела к кардиолипину [22, 23]. Хронический лимфоцитарный сиаладенит, характерный для синдрома Шегрена, отмечается примерно у 50% больных с ВГС [24]. Клинические признаки ксеростомии и ксерофтальмии у большинства из этих больных выражены слабо или отсутствуют, но довольно часто встречается артрит, кожный васкулит и нейропатия [21]. Ассоциированный с ВГС синдром Шегрена может сопровождаться развитием злока-

чественной В-клеточной лимфомы, особенно при наличии смешанной криоглобулинемии [25].

Частота ревматических проявлений ХГС в разных популяциях может варьировать. Так, N. Giordano и соавт. зафиксировали артралгии только у 7,1% больных ХГС [26]. По другим источникам, их частота может достигать 67-74% [8, 27]. У 2-20% больных с ХГС выявляется артрит, не связанный с наличием какого-либо другого заболевания [28]. Выделяют два основных варианта поражения суставов при ХГС [29, 30]. Это симметричный полиартрит с вовлечением мелких суставов, напоминающий ревматоидный артрит (РА), но обычно менее тяжелый, и моно- олигоартрит, который характеризуется интермиттирующим течением и часто ассоциируется с наличием криоглобулинов в сыворотке.

Для артрита, связанного с ХГС, не характерно развитие эрозивных изменений и деформаций суставов [28]. Однако некоторые авторы сообщают о выявлении эрозий у части больных с такой патологией. P. Fadda и соавт. обнаружили артрит у 23 из 155 (15%) больных ХГС без КГ [31]. У 20 из 23 (87%) отмечался симметричный полиартрит, и у 7 из 23 были выявлены эрозии костей. В то же время при обследовании 157 больных с КГ эти авторы наблюдали артрит лишь в 12 случаях (8%). В этой группе пациентов он был асимметричным, олигоартикулярным и неэрозивным. E. Zuckerman и соавт., наблюдавшие 28 ВГС инфицированных больных, не обнаружили эрозий ни у одного из них [32]. При этом у 19 (68%) был симметричный полиартрит и у 19 (68%) – утренняя скованность, продолжавшаяся более часа. КГ обнаружена у 12 (43%) больных, у 17 (61%) присутствовал сывороточный РФ и только у 15 (54%) отмечалось увеличение СОЭ.

Клиническая картина артрита, ассоциированного с ХГС, может быть очень похожа на РА, особенно на ранней стадии болезни. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний во многих случаях представляет собой сложную задачу. У таких пациентов наличие 4 критериев АСР не позволяет с уверенностью поставить диагноз РА, поскольку симптоматика артрита, связанного с хронической ВГС инфекцией, также может соответствовать критериям АСР. Наличие РФ в подобных случаях не имеет большого диагностического значения, так как он часто выявляется при ХГС [33]. В то же время серьезную помощь при проведении дифференциальной диагностики может оказать исследование антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Данный показатель высоко специфичен для РА [34]. Кроме того, он является предиктором прогрессирующего течения болезни и развития деструктивных изменений суставов [35, 36].

В отличие от РФ, АЦЦП не характерны для ХГС. M.H. Wener и соавт. тестировали сыворотки 50 больных с ВГС инфекцией, 29 больных со смешанной КГ (у 5 из них был артрит) и 20 здоровых доноров [37]. РФ был обнаружен у 44% больных с ВГС

инфекцией без КГ и у 76% больных со смешанной КГ. В то же время АЦЦП отсутствовали у больных с ВГС без КГ, и лишь у 2 больных с КГ было обнаружено небольшое повышение титров АЦЦП. D. Sene и соавт., которые сопоставили 147 больных с ВГС инфекцией и 64 больных с РА, обнаружили АЦЦП у 50 (78%) больных РА и у 2 из 35 (5,7%) ВГС инфицированных больных с артралгиями [38]. При ВГС инфекции без артралгий АЦЦП отсутствовали.

M. Bombardieri и соавт. сообщают, что им не удалось обнаружить АЦЦП ни у одного из 39 ВГС инфицированных больных независимо от наличия признаков суставной патологии (у 3 был симметричный неэрозивный полиартрит и у 5 – артралгии) [39]. Однако A. Riccio и соавт. выявили АЦЦП у 10 из 30 (33,3%) больных с ВГС ассоциированным артритом [40]. В эту группу вошли 23 больных с полиартритом и 7 – с моно- олигоартритом. У 8 из 30 больных были эрозии суставов. 4 из 8 больных с эрозивным артритом были позитивны по АЦЦП. Нельзя исключить, что в данной группе могли оказаться и пациенты с РА, поскольку точно определить нозологическую принадлежность при такой картине заболевания очень сложно и диагностические ошибки встречаются нередко [32].

На практике ВГС позитивные больные с признаками патологии суставов проходят лечение в ревматологических центрах или остаются под наблюдением гастроэнтерологов. Однако наличие стойких и выраженных ревматических проявлений обычно бывает основанием для направления их на прием к ревматологу. M.J. Nissen и соавт. обследовали 21 ВГС позитивного больного с хроническим артритом, наблюдавшегося у ревматолога, и 41 члена ассоциации ВГС инфицированных больных, не посещавшего ревматолога [41]. Частота миалгий, сухого синдрома, синдрома Рейно в обеих группах была сопоставимой. Однако артралгии воспалительного характера и припухлость суставов достоверно чаще встречались у пациентов, наблюдавшихся у ревматолога.

На сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций по лечению больных с ВГС ассоциированной суставной патологией. Вопрос о применении того или иного препарата решается индивидуально в зависимости от особенностей конкретного клинического случая. Общепринятый метод лечения ХГС предусматривает назначение одного из препаратов пегилированного интерферона α (ИФН α) в сочетании с рибавирином (РБВ) [42]. Основным показателем эффективности такого лечения является получение стойкого вирусологического ответа, который определяется как отсутствие вирусной РНК в крови в течение 6 месяцев после окончания лечения (по данным РСР исследования) [43].

Некоторые авторы считают, что комбинированная терапия ИФН α с РБВ должна быть методом выбора при артрите, ассоциированном с ХГС [30]. По данным E. Zuckerman и соавт., это лечение в

44% случаев обеспечивало полное и в 32% – частичное подавление артрита, причем существенное клиническое улучшение отмечалось даже при отсутствии полного вирусологического и биохимического ответа [32]. Однако у части больных артрит может сохраняться даже при отсутствии виремии [44, 45]. Кроме того ИФН α сам по себе может индуцировать возникновение воспалительных изменений суставов или провоцировать обострение артрита [29, 46]. М. J. Nissen и соавт. при использовании ИФН α у больных ХГС с суставной патологией отмечали ухудшение ревматической симптоматики в 50-66% случаев [41]. В 30-33% эта терапия не оказывала существенного влияния на суставные изменения и лишь в 4-17% обеспечивала их положительную динамику. Поэтому существует мнение, что показанием для назначения ИФН α и РБВ должно быть только поражение печени [29].

Благоприятный эффект может быть получен при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гидроксихлорохина (ГХ), сульфасалазина [30]. Малые дозы глюкокортикоидов (ГК) также с успехом применяются в лечении ВГС ассоциированного артрита [28]. Учитывая неагрессивный в целом характер поражения суставов при ХГС и серьезную потенциальную токсичность многих противоревматических препаратов, у таких больных при выборе лечения следует по возможности соблюдать осторожность и ограничиваться минимально допустимым набором медикаментов [21]. Лечение можно начинать с парацетамола с заменой его при необходимости на НПВП. При недостаточной эффективности назначается ГХ и малые дозы ГК (до 15 мг/сут). Использование традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) может создавать серьезные проблемы в силу их потенциальной гепатотоксичности [28].

В то же время, судя по отдельным сообщениям, применение биологических препаратов представляется относительно безопасным и, вероятно, может быть оправдано у отдельных пациентов с тяжелым течением артрита. Фактор некроза опухолей α (ФНО α) участвует в патогенезе повреждения печени при ХГС [47]. Он также может способствовать возникновению рефрактерности к ИФН α [48]. Не исключено, что назначение антагонистов ФНО α может усиливать лечебное действие ИФН α и РБВ у больных с ХГС. Эффект этанерцепта сопоставлялся с плацебо в двойном слепом испытании на 50 больных, получавших ИФН α с РБВ [49]. После 24 недель лечения РНК ВГС отсутствовала у 63% больных, получавших этанерцепт, и у 32% получавших плацебо.

Н. Marotte и соавт. назначили этанерцепт 9 больным по поводу ревматических проявлений ХГС [45]. У 5 из 9 больных в крови выявлялась РНК ВГС и у 4 виремия отсутствовала. Препарат вводился по 25 мг дважды в неделю в течение 3 месяцев.

Продолжительность ревматической симптоматики в этой группе больных составляла в среднем около 10 лет. За время лечения не было зафиксировано повышения вирусной нагрузки и реактивации вируса. Отмечалась положительная динамика клинических признаков поражения суставов. Обнадешивающие результаты были получены при использовании ритуксимаба в лечении больных ХГС со смешанной КГ [50].

ХГВ значительно реже сопровождается внепеченочными проявлениями, чем ХГС. Они возникают примерно у 20% больных. В их число включают продромальный синдром, напоминающий по своей картине сывороточную болезнь, узелковый полиартериит, гломерулонефрит, различные неврологические и кожные нарушения [51, 52]. Признаки суставной патологии обычно возникают в рамках продромального синдрома, который проявляется кожными высыпаниями, артралгиями или артритом [53]. Развитие артрита предположительно может быть опосредовано иммунными комплексами, которые образованы поверхностным антигеном ВГВ и соответствующими антителами [54]. Артрит чаще начинается остро и может протекать довольно тяжело. Поражение суставов чаще бывает симметричным и может напоминать РА. В ряде случаев артрит носит мигрирующий характер.

Наиболее часто вовлекаются проксимальные межфаланговые суставы, но встречается также поражение коленных, голеностопных, пястнофаланговых, дистальных межфаланговых, плечевых, локтевых суставов, суставов позвоночника [51]. Как правило, воспалительные изменения суставов ограничиваются преджелтушным периодом и стихают, не оставляя деформаций [55]. В редких случаях артрит сохраняется на протяжении всего периода болезни. При этом важным диагностическим признаком служит наличие в крови HBs антигена. Содержание АЦЦП при ХГС обычно не повышается, поэтому данный признак может быть использован для дифференциальной диагностики с РА [56]. Основными препаратами для лечения хронической ВГВ инфекции являются ИФН α и аналоги нуклеотидов (ламивудин, адефовир, ентекавир и др.) [57]. Противовирусная терапия способна подавлять и внепеченочные проявления ХГВ.

Развитие коморбидной ВГС или ВГВ инфекции при РА существенно затрудняет выбор терапии, поскольку противоревматические препараты способны оказывать гепатотоксичное воздействие. Не исключено, что больные РА в большей степени уязвимы для ВГВ и ВГС инфекции, чем здоровые люди. Предрасполагающими факторами могут стать нарушение функции иммунной системы, связанное с самим заболеванием, иммуносупрессия, вызванная противоревматической терапией, а также инвазивные процедуры (лечебные и диагностические), которые проводятся больным в амбулаторных условиях и в период стационарного лечения.

Кроме того, развивающийся при РА хронический воспалительный процесс в определенной степени влияет и на состояние печени. Частота различных отклонений печеночных функциональных тестов при РА может достигать 6% [58]. При гистологическом исследовании печени больных РА выявляются неспецифические изменения (гиперплазия купферовских клеток, инфильтрация жировыми клетками, мононуклеарная инфильтрация перипортальных областей). Частота подобных нарушений достигает 65-74%, однако серьезная патология встречается лишь в единичных случаях. В свою очередь, развитие хронического вирусного гепатита на фоне аутоиммунного заболевания, по-видимому, может оказывать определенное влияние на его течение.

Частота коморбидной ВГС инфекции при РА может варьировать в разных популяциях больных, и по данным разных авторов колеблется от 0,65% до 7,6% [59, 60]. Наличие вирусного гепатита существенно повышает риск возникновения побочных реакций при проведении противоревматической терапии. При анализе результатов использования БПВП у 29 больных РА с вирусным гепатитом (23 с ХГВ и 6 с ХГС) М.У. Мок и соавт. достоверно чаще, чем при РА без гепатита, отмечали повышение активности АЛТ, причем эти различия были зафиксированы у пациентов, получавших ГХ и сульфасалазин [61]. В данной группе было лишь двое больных, получавших метотрексат (МТ), и в этих случаях переносимость лечения была хорошей. По данным Е.В. Шекшиной и Р.М. Балабановой, при анализе переносимости некоторых БПВП больными РА, инфицированными вирусами гепатита, оказалось, что МТ отменялся в связи с повышением уровня печеночных ферментов у 57,1% больных РА+ВГС и у 100% больных РА+ВГВ, что было достоверно чаще по сравнению с больными РА без вирусной инфекции ($p < 0,001$) [62].

Наличие вирусного гепатита считается противопоказанием для назначения МТ и лефлуномида [63]. Однако на практике эти препараты все же используются в лечении таких больных. С одной стороны, врач, который назначает препарат, может не знать о наличии у больного вирусного гепатита, поскольку соответствующее тестирование проводится далеко не во всех случаях [64]. С другой стороны, эти лекарства приходится порой назначать из-за тяжелого течения артрита. Применение их в небольших группах больных РА с сопутствующим ХГС обычно не приводило к серьезным осложнениям [65]. В исследовании М.Ж. Nissen и соавт. 7 больных ХГС с хроническим артритом получали МТ в среднем около 15 месяцев [41]. У 6 из 7 это лечение не оказывало отрицательного воздействия на течение ХГС. У 1 отмечалась реактивация вируса, которая контролировалась РБВ. А. Kujawska и соавт. не обнаружили признаков цирроза при исследовании

биоптатов печени 3 больных РА с ХГС, получавших МТ в течение года [64].

Однако более перспективным, по-видимому, может оказаться назначение биологических агентов, поскольку для этих медикаментов не характерно гепатотоксическое действие. J.R. Peterson и соавт. обследовали 24 больных РА с ХГС, которые получали антагонисты ФНО α (инфликсимаб или этанерцепт) в среднем около 9 месяцев [66]. За время лечения не наблюдалось существенного повышения активности трансаминаз, и вирусная нагрузка в целом оставалась стабильной, хотя ее колебания отмечались чаще, чем у больных ХГС, не получавших ингибиторы ФНО α .

С.Н. Roux и соавт. обнаружили вирусный гепатит у 6 из 480 больных, получавших ингибиторы ФНО [65]. У 3 из них был ХГВ и у 3 – ХГС. У 5 был РА и у 1 (с ХГВ) – спондилоартрит. Все пациенты ранее получали без эффекта МТ, в связи с чем к лечению добавлялись антагонисты ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб). В двух случаях они использовались в сочетании с МТ. Все больные с ХГВ одновременно получали ламивудин. На фоне лечения не было зафиксировано повышения активности трансаминаз и вирусной нагрузки.

Е.А. Parke и соавт. анализировали результаты лечения 5 ВГС инфицированных больных РА, которым ингибиторы ФНО α назначались в связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии традиционными БПВП (4 из 5 больных получали ранее МТ и/или лефлуномид) [67]. За время наблюдения (в среднем около 41 месяца) не отмечалось существенного повышения активности трансаминаз и увеличения вирусной нагрузки. Однако D.U. Cansu и соавт. зафиксировали реактивацию ВГС у 2 больных РА с ХГС [68].

У больных с высокой активностью РА благоприятный эффект может быть получен при использовании интенсивных методов лечения. Р.М. Балабанова и соавт. сообщают о проведении синхронной интенсивной терапии (плазмаферез, внутривенное введение 60 мг дексаметазона 1 раз в месяц в течение 3 месяцев) у больного РА с ХГС, получавшего в качестве БПВП тауредон [69]. Интенсивная терапия обеспечила стойкую стабилизацию состояния больного и дала возможность отменить гормональную терапию.

Обычно противоревматическая терапия у больных РА с ХГС не сочетается с противовирусными препаратами, поскольку ИФН α способен индуцировать аутоиммунные нарушения, включая развитие РА [70, 71, 72]. Тем не менее Т.В. Niewold и соавт. с хорошим эффектом провели стандартный курс лечения ИФН α с РБВ у больного РА с ХГС, получавшего этанерцепт [73].

Назначение противоревматических препаратов больным с ХГВ нередко приводит к реактивации вирусной инфекции. Это осложнение было опи-

сано при использовании хлорохина, азатиоприна, МТ, преднизолона, пульс-терапии метилпреднизолоном с циклофосфаном, инфликсимаба, ритуксимаба [61, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Сам по себе ВГВ не обладает цитопатическим действием, поэтому поражение печени, связанное с его реактивацией, протекает в два этапа [80]. Первый этап развивается в период проведения иммуносупрессивной терапии и характеризуется увеличением репликации вируса. На втором этапе отмена иммуносупрессивного препарата приводит к восстановлению функции иммунной системы, которое сопровождается быстрой иммуноопосредованной деструкцией инфицированных гепатоцитов. Такая деструкция клинически проявляется как гепатит, который может иметь молниеносное течение [77, 81, 82].

Возникшая на фоне иммуносупрессивной терапии реактивация ВГВ может быть с успехом подавлена при помощи противовирусных препаратов. Как правило, с этой целью используется ламивудин, который обычно позволяет контролировать вирусную репликацию [74]. Однако в ряде случаев такое лечение не дает желаемого эффекта, и поражение печени прогрессирует [83]. Поэтому некоторые авторы предпочитают назначать ламивудин с профилактической целью до появления признаков реактивации ВГВ [65]. Такая профилактика обеспечивает снижение частоты реактивации вируса и позволяет снизить летальность, связанную с ХГВ [80].

Одним из наиболее действенных способов профилактики ВГВ является вакцинация. Она применяется в широких масштабах и позволяет значительно снизить заболеваемость [4]. Однако в отдельных случаях вакцинация способна индуцировать

развитие аутоиммунных нарушений, включая РА [84, 85]. Такие осложнения носят спорадический характер, и при проведении эпидемиологических исследований не было зафиксировано значимого увеличения частоты такой патологии после вакцинации против ВГВ [86]. При изучении результатов вакцинации против гепатита В у больных РА О. Elkaoum и соавт. не отмечали какого-либо отрицательного воздействия этой процедуры на течение заболевания [87].

Таким образом, сочетание хронического артрита с хроническим вирусным гепатитом может вызывать дополнительные затруднения при проведении диагностики и лечения таких пациентов. На сегодняшний день пока не представляется возможным сформулировать четкие и обоснованные рекомендации по ведению больных, у которых хронический артрит сочетается с вирусным гепатитом. Проведенные в этой области научные исследования основаны на ограниченном клиническом материале и выводы, которые сделаны по результатам этих работ, носят в основном предположительный характер. Учитывая появление новых высокоэффективных противоревматических и противовирусных препаратов, тяжелые последствия, к которым может приводить развитие вирусного гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии у больных с хроническим артритом, а также прогрессирование хронического артрита при отсутствии адекватной иммуносупрессии, систематическое изучение данной проблемы может представлять серьезный интерес для практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pan C.Q., Zhang J.X. Natural history and clinical consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int. J. Med. Sci.*, 2005, 2(1), 36-40.
2. Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int. J. Med. Sci.*, 2006, 3(2), 47-52.
3. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V., et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 19, 341(8), 556-562.
4. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J. Clin. Virol.*, 2005, 34, suppl 1, S1-3.
5. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 5, 345(1), 41-52.
6. Zhang J., Zou S., Giulivi A. Epidemiology of hepatitis B in Canada. *Can. J. Infect. Dis.*, 2001, 12(6), 345-350.
7. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(11), 1118-1129.
8. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2007, 16(1), 65-73.
9. Sterling R.K., Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2006, 8(1), 53-59.
10. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol.*, 1997, 142(3), 545-555.
11. Sène D., Saadoun D., Limal N. et al. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev. Med. Interne.*, 2007, 28(6), 388-393.
12. Sansonno D., Cornacchiulo V., Iacobelli A.R. et al. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995, 21(2), 305-312.
13. Daghestani L., Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am. J. Med.*, 1999, 106(3), 347-354.
14. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated

- with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328(7), 465-470.
15. Ferri C., La Civita L., Cirafisi C. et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J. Rheumatol.*, 1992, 19(6), 889-895.
 16. Tembl J.I., Ferrer J.M., Sevilla M.T. et al. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology*, 1999, 53(4), 861-864.
 17. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C. et al. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy. *Semin. Liver Dis.*, 2000, 20(2), 143-157.
 18. Sata M., Nagao Y. Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. 6. Hepatitis virus and extrahepatic manifestations--skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs. *Intern. Med.*, 2001, 40(2), 185-189.
 19. Gumber S.C., Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123(8), 615-620.
 20. Loustaud-Ratti V., Lunel F. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Rev. Prat.*, 2000, 50(10), 1089-1093.
 21. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M., Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(7), 818-828.
 22. Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Manns M.P. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J. Viral. Hepat.*, 1996, 3(2), 49-59
 23. Manns M.P., Obermayer-Straub P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J. Viral. Hepat.*, 1997, 4 suppl 2, 42-47.
 24. Haddad J., Deny P., Munz-Gotheil C. et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*, 1992, 339(8789), 321-323.
 25. Ramos-Casals M., De Vita S., Tzioufas A.G. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun. Rev.*, 2005, 4(1), 8-15
 26. Giordano N., Amendola A., Papakostas P. et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature. *New Microbiol*, 2005, 28(4), 311-317.
 27. Banks S.E., Riley T.R. 3rd, Naides S.J. Musculoskeletal complaints and serum autoantibodies associated with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52(5), 1177-1182
 28. Rosner I., Rozenbaum M., Toubi E. et al. The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33(6), 375-387
 29. Palazzi C., Olivieri I., Cacciatore P., et al. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005, 6(1), 27-34
 30. Zuckerman E., Yeshurun D., Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs*, 2001, 15(9), 573-584.
 31. Fadda P., La Civita L., Zignego A.L., Ferri C. Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome. *Reumatismo*, 2002, 54(4), 316-323
 32. Zuckerman E., Keren D., Rozenbaum M. et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000 18(5), 579-584.
 33. Lienesch D., Morris R., Metzger A. et al. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(3), 489-493.
 34. Riedemann J.P., Muñoz S., Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23(5 suppl 39), S69-76
 35. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(5), 677-680
 36. Meyer O., Labarre C., Dougados M. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(2), 120-126
 37. Wener M.H., Hutchinson K., Morishima C., Gretch D.R. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50(7), 2305-2308
 38. Sène D., Ghillani-Dalbin P., Limal N. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65(3), 394-397.
 39. Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G., et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthr. Res. Ther.*, 2004, 6(2), R137-141.
 40. Riccio A., Postiglione L., La Dogana P. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients affected by HCV-related arthritis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2008, 22(1), 57-61.
 41. Nissen M.J., Fontanges E., Allam Y. et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(8), 1016-1020.
 42. Weigand K., Stremmel W., Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13(13), 1897-1905
 43. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001,

- 358(9286), 958-965.
44. Tarantino G., Riccio A., Spanò A. et al. HCV infection and chronic arthritis: Does viral replication matter? *Hepatol. Res.*, 2006, 35(4), 238-241.
 45. Marotte H., Fontanges E., Bailly F. et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(1), 97-99.
 46. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Rheumatic syndromes during the course of HCV infection. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2002, 12(68), 119-121.
 47. Chuang E., Del Vecchio A., Smolinski S. et al. Biomedicines to reduce inflammation but not viral load in chronic HCV--what's the sense? *Trends Biotechnol.*, 2004, 22(10), 517-523.
 48. Larrea E., Garcia N., Qian C. et al. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1996, 23(2), 210-217
 49. Zein N.N., Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol*, 2005, 42(3), 315-322
 50. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Rituximab as a Therapeutic Tool in Severe Mixed Cryoglobulinemia. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008, 34(1), 111-117
 51. Mason A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006, 52(1), 53-66
 52. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin. Liver Dis.*, 2004, 8(2), 403-418.
 53. Gocke D.J. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270(1), 49-52
 54. Toivanen A., Toivanen P. Which viruses should we look for in a recent onset polyarthritis. *Acta Reumatol. Port.*, 2006, 31(1), 39-47.
 55. Chi Z.C., Ma S.Z. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2003, 2(1), 32-37
 56. Lee S.I., Yoo W.H., Yun H.J. et al. Absence of antibody to cyclic citrullinated peptide in sera of non-arthritic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(7), 1079-1082.
 57. Coffin C.S., Lee S.S. Chronic hepatitis B--who should be treated? *Med. Gen. Med.*, 2006, 8(1), 75.
 58. Abraham S., Begum S., Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(2), 123-129.
 59. Maillefert J.F., Muller G., Falgarone G. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61(7), 635-637
 60. Barbosa V.S., Silva N.A., Martins R.M. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2005, 38(5), 801-805
 61. Mok M.Y., Ng W.L., Yuen M.F. et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18(3), 363-368.
 62. Е.В.Шекишина, Р.М.Балабанова Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. *Инфекц. антимикроб. тер.*, 2003, 3, 3-8
 63. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2008, 59(6), 762-784.
 64. Kujawska A., Clements M., Wise C.M., Roberts W.N. Hepatitis C and methotrexate. *Arthr. Rheum.*, 2003, 49(6), 843-845.
 65. Roux C.H., Brocq O., Breuil V. et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45(10), 1294-1297.
 66. Peterson J.R., Hsu F.C., Simkin P.A., Wener M.H. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(11), 1078-1082.
 67. Parke F.A., Reveille J.D. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthr. Rheum.*, 2004, 51(5), 800-804.
 68. Cansu D.U., Kalifoglu T., Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(3), 421-424.
 69. Балабанова Р.М., Вратских Е.В. Эффективность комплексной терапии ревматоидного артрита с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом С. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 3, 74-76
 70. Wilson L.E., Widman D., Dikman S.H., Gorevic P.D. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2002, 32(3), 163-173.
 71. Sood A., Midha V., Sood N. Rheumatoid arthritis probably induced by pegylated interferon in a patient with chronic hepatitis C. *Indian J. Gastroenterol.*, 2004, 23(1), 28-29.
 72. Passos de Souza E., Evangelista Segundo P.T., José F.F. et al. Rheumatoid arthritis induced by alpha-interferon therapy. *Clin. Rheumatol.*, 2001, 20(4), 297-299
 73. Niewold T.B., Gibofsky A. Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54(7), 2335-2337.
 74. Thong B.Y., Koh E.T., Chng H.H., Chow W.C. Outcomes of chronic hepatitis B infection in Oriental patients with rheumatic diseases. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2007, 36(2), 100-105.

75. Helbling B., Reichen J. Reactivation of hepatitis B following withdrawal of chloroquine. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1994, 124(18), 759-762.
76. Tsai F.C., Hsieh S.C., Chen D.S. et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig. Dis. Sci.*, 2006, 51(9), 1627-1632.
77. Ito S., Nakazono K., Murasawa A. et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44(2), 339-342
78. Ostuni P., Botsios C., Punzi L. et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(7), 686-687.
79. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A. et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2005, 4(3), 599-608.
80. Katz L.H., Fraser A., Gafter-Gvili A., et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J. Viral. Hepat.*, 2008, 15(2), 89-102.
81. Michel M., Duvoux C., Hezode C., Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(7), 1624-1625
82. Hagiwara H., Kubota T., Komano Y. et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004, 22(3), 375-376.
83. Gwak G.Y., Koh K.C., Kim H.Y. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25(6), 888-889
84. Maillefert J.F., Sibilia J., Toussirot E. et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(10), 978-983.
85. Pope J.E., Stevens A., Howson W., Bell D.A. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J. Rheumatol.*, 1998, 25(9), 1687-1693
86. Sibilia J., Maillefert J.F. Vaccination and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61(7), 575-576.
87. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61(7), 623-625