



# Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (29): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-29-14-20

*Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, ассоциируется не только с печеночными, но и со многими внепеченочными проявлениями, включая такие характерные для ревматических заболеваний, как артралгия, миалгия, криоглобулинемический васкулит и «сухой» синдром. Считается, что ревматические симптомы опосредованы иммунологическими механизмами, а не вирусной экспансией на внепеченочную ткань. Молекулярная мимикрия вирусных антигенов и хроническая стимуляция В-клеток – основные механизмы развития аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Эти состояния могут быть либо клиническими, либо серологическими, либо сочетать оба этих признака. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, долгое время проводилось интерферон-содержащими препаратами, возможность применения которых ограничена в некоторых когортах больных. Появление пероральных безынтерфероновых комбинаций открыло новые возможности в ведении пациентов с внепеченочными проявлениями инфекции, вызванной вирусом гепатита С, в том числе аутоиммунными или воспалительными расстройствами.*

**Ключевые слова:** гепатит, вирус гепатита С, артралгия, криоглобулинемия, васкулит, препараты прямого противовирусного действия, ревматические заболевания, ритуксимаб, внепеченочные проявления

## Введение

Вирусный гепатит С представляет собой глобальную проблему для здравоохранения как России, так и других стран мира. На сегодняшний день количество инфицированных колеблется от 130 до 170 млн. Возбудителем инфекции является РНК-содержащий вирус из рода *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*, который был идентифицирован в 1989 г. с помощью молекулярного клонирования.

Проникнув внутрь клетки печени, вирус продолжительное время может персистировать в ее цитоплазме. Его клиренс осуществляется иммунным ответом организма хозяина, в ходе которого развивается типичное воспалительное повреждение гепатоцитов [1]. Вирус гепатита С (ВГС) обладает тропностью к элементам лимфатической системы, таким как макрофаги и периферические дендритные клетки, а также моноциты [2].

В результате персистирующей вирусной стимуляции возникают поликлональная экспансия В-клеток и продукция иммунных комплексов [3], которые

могут вызывать широкий спектр аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Эти состояния могут иметь только клинические или только серологические проявления или носить смешанный характер [4].

Тяжесть течения и смертность от ВГС ассоциированы с развитием осложнений со стороны печени (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) и других органов и систем (криоглобулинемический васкулит (КВ), В-клеточная неходжкинская лимфома, артралгия, миалгия, «сухой» синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и резистентность к инсулину, нейрокогнитивная дисфункция) [5, 6].

Внепеченочные проявления ВГС имеют место у 40–70% пациентов [5, 7–9]. Частота встречаемости ревматологических симптомов колеблется от 6 до 50% случаев и более [9–12].

В настоящее время считается, что патогенез внепеченочных проявлений не связан с инфицированием соответствующих органов и систем. В его основе лежит иммунный механизм – молекулярная мими-



крия вирусных антигенов и хроническая стимуляция В-клеток [13, 14].

Доступные на сегодняшний день методы лечения направлены на уменьшение системного воспаления и иммунной активации, возникающей в результате непрерывной репликации вируса. С их помощью вирус может быть уничтожен в течение 6–24 недель [2].

В статье рассмотрены основные ревматические проявления, ассоциированные с хронической ВГС-инфекцией.

### Артралгия, артрит

Полиартралгия и артрит считаются наиболее распространенными ревматическими проявлениями ВГС. Согласно данным нескольких исследований в различных популяциях, они встречаются у 40–80% пациентов [15, 16].

Поражение суставов обычно двустороннее, симметричное, недеформирующее и локализуется в крупных и мелких суставах (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые и запястье) с имитацией ранней стадии ревматоидного артрита [17, 18], а также в позвоночнике [19].

Артралгия достоверно чаще встречается у пациентов с КВ по сравнению с лицами без васкулита – 28 и 23% соответственно [20]. При этом артралгии, как правило, двусторонние, симметричные, локализируются преимущественно в коленных суставах и кистях, реже в локтях и лодыжках.

Независимыми факторами риска возникновения артралгии являются курение и наличие хронического артрита (отношение шансов 5,00 и 4,25 соответственно).

Артрит, не связанный с КВ, отмечается реже (менее 5% пациентов), поражает преимущественно мелкие суставы и ассоциируется с синдромом запястного канала и ладонным теносиновитом.

Для разграничения дебюта ревматического заболевания и внепеченочных проявлений ВГС необходимо проведение дифференциальной диагностики с учетом клинических и серологических особенностей случая. Схожая клиника и часто встречающееся повышение титра ревматоидного фактора (РФ) у пациентов, инфицированных ВГС, в некоторых случаях осложняют диагностику.

Терапевтический подход зависит от спектра клинических проявлений и варьируется от анальгетиков при артралгии до иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов при артрите [21].

Установлено, что эрадикационная терапия противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) также способна устранять суставные проявления ВГС-инфекции [22, 23].

### Миалгия

Распространенность миалгии при вирусном гепатите С составляет 2–5% [20, 24]. Механизмы развития этого состояния до конца не ясны.

В крупном проспективном исследовании из 1614 инфицированных ВГС 19% соответствовали основным диагностическим критериям фибромиалгии (усталость, артралгия и миалгия) [20]. В последующих работах эти результаты не нашли подтверждения. Однако в исследовании 2021 г. А.М.А. Аfifi и соавт. определили частоту, клинические характеристики фибромиалгии и ее связь с вирусной нагрузкой в когорте египетских пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [10]. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимой связи фибромиалгии с более высокими клиническими показателями (индекс распространенной боли, тяжесть симптомов, уровень боли по визуальной аналоговой шкале и баллы болезненности) по сравнению с контрольной группой. При этом выраженность состояния не коррелировала с вирусной нагрузкой.

### Смешанная криоглобулинемия или криоглобулинемический васкулит

Криоглобулинемический васкулит – системный васкулит с поражением преимущественно мелких сосудов, характеризующийся наличием криоглобулинов (КГ) в сыворотке крови и таких клинических проявлений, как триада Мельцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость), поражение почек, периферической нервной системы, синдром Рейно, реже – поражение сосудов центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких, сердца [25].

КГ – сывороточные иммуноглобулины (Ig), обладающие способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С. Их разделяют на три основных типа. В состав КГ типа I входят только моноклональные Ig одного и того же класса. КГ типов II и III, или смешанные КГ (составляющие почти 90% всех КГ), представлены Ig разных классов, как правило поликлональным IgG и IgM с активностью РФ. При этом тип II содержит моноклональный IgM РФ (имеющий легкие цепи каппа), тогда как при типе III все компоненты поликлональные.

До появления ПППД вирус гепатита С был причиной развития примерно 80% КВ. Терапия указанными препаратами резко снизила частоту этого клинического сценария.

КГ обнаруживаются в сыворотке крови 40–60% инфицированных ВГС [17]. Нередко их присутствие бессимптомно и обозначается как криоглобулинемия. Однако примерно у 5% (обычно у женщин старше 50 лет) [16] отложение КГ в органах-мишенях приводит к развитию криоглобулинемического синдрома. Поскольку криоглобулинемия, связанная с ВГС, обычно представлена поликлональными КГ, она включает как КГ типа II, так и КГ типа III.

В ряде исследований среди прогностических факторов развития смешанной криоглобулинемии указаны пожилой возраст, большая длительность заболевания, смешанные КГ типа II, более высокий уровень смешанных КГ в сыворотке и клональная экспансия



В-клеток [4]. В исследовании с участием большой когорты пациентов к факторам неблагоприятного прогноза были отнесены наличие тяжелого фиброза печени (отношение рисков 5,31), поражение центральной нервной системы (2,74), поражение почек (1,91) и поражение сердца (4,20) [26]. Частота летальных исходов колеблется от 20 до 80% и зависит от вовлечения других органов и систем. С неблагоприятным прогнозом ассоциируются поражение почек, ишемия кишечника, легочное кровотечение, высокий уровень криокрита и смешанная криоглобулинемия типа II [4]. Большинство проявлений смешанной криоглобулинемии достоверно коррелируют с вирусологическим ответом на ВГС. Большой ответ на клиренс ВГС обеспечивается на фоне противовирусной терапии.

Криоглобулинемия относится к предраковым состояниям. Экспансия В-клеток, лежащая в основе патогенеза, и тенденция к выработке моноклональных белков могут привести к развитию В-клеточной неходжкинской лимфомы. Факторы риска клональной пролиферации В-клеток включают большую длительность ВГС-инфекции, наличие КГ типа II и особенно КВ.

Согласно данным крупного метаанализа, распространенность ВГС-инфекции у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой составила примерно 15%, что намного выше, чем распространенность серопревалентности ВГС в общей популяции.

Лимфоплазмочитарная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома и лимфома маргинальной зоны были основными типами В-клеточной лимфомы, ассоциированной с инфекцией, вызванной ВГС [27].

Лечение и профилактика КВ являются приоритетной задачей, поэтому пациенты должны получать надлежащую противовирусную терапию.

ПППД продемонстрировали удовлетворительную безопасность и эффективность в отношении широкого спектра генотипов ВГС, а также в отношении смешанной криоглобулинемии. Ожидается, что применение этих препаратов изменит как частоту возникновения васкулитов, связанных с длительной ВГС-инфекцией, так и терапевтические алгоритмы на ранних стадиях заболевания [21], поскольку они уменьшают вирусную нагрузку, определяя тем самым значительное снижение выработки антител. Однако доказательства влияния ПППД на патогенез КВ или развитие иммуноопосредованных реакций, лежащих в основе других внепеченочных проявлений, отсутствуют.

Таким образом, у пациентов с тяжелой смешанной криоглобулинемией, поражением почек и полинейропатией целесообразно применение других методов лечения, в том числе ритуксимаба с плазмаферезом или без него до или во время начала оптимальной противовирусной терапии [21].

В более тяжелых или рефрактерных случаях могут быть использованы синтетические иммунодепрессанты, например циклофосфамид [27].

## Другие васкулиты

Несмотря на частую ассоциацию с гепатитом В, узелковый полиартериит (УПА) может возникать и при гепатите С. Так, УПА встречается у 12% пациентов с гепатитом С [28].

Р. Сасоуб и соавт. изучали частоту различных симптомов васкулита у больных ВГС [20]. Из 161 пациента с ВГС-ассоциированным васкулитом 19,3% был поставлен диагноз УПА. Наиболее частыми признаками были пурпура (68%), ретикулярное лицевое (20–60%), артралгия (61%), потеря веса (60%), множественный мононеврит (70%), миалгии или слабость (58%), характерные изменения при ангиографии (49%), артериальная гипертензия (37–55%), боль в животе (30%). Реже встречались повышенный уровень креатинина (26%), лихорадка (20%), полинейропатия (16%), протеинурия (16%), гематурия (16%), кишечное кровотечение (16%), диарея (13%) и орхит (0–7%).

Другие васкулиты, включая пурпуру Шенлейна – Геноха и изолированный кожный некротизирующий васкулит, представлены значительно реже [29].

## Системные заболевания соединительной ткани

В некоторых исследованиях продемонстрирована более высокая распространенность ВГС-инфекции среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) по сравнению с общей популяцией [30], что предполагает наличие патогенетической связи между этими заболеваниями. Известно, что СКВ имеет некоторые клинические и серологические характеристики различных ревматических проявлений хронического гепатита С, такие как артралгия, миалгия, «сухой» синдром, антиядерные антитела и антифосфолипидные антитела. Однако данный вопрос остается дискуссионным и является задачей будущих исследований.

Получены данные об ассоциации хронической ВГС-инфекции с системным склерозом. Так, S. Tiosano и соавт. в ходе перекрестного исследования с использованием базы данных Службы здравоохранения Калит (крупнейшая организация здравоохранения в Израиле) установили связь между системным склерозом и хроническими вирусными гепатитами В и С [31].

Для проверки гипотезы о наличии общих или специфических иммунных механизмов требуется проведение дальнейших исследований.

## «Сухой» синдром

У 20–30% пациентов с вирусным гепатитом С наблюдаются симптомы сухости, особенно во рту и глазах, сходные с проявлениями при синдроме Шегрена (СШ) [32].

Первичный СШ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся в дисфункции секреторных желез, что приводит к выраженной сухости основных поверхностей



слизистых оболочек. Речь, в частности, идет о слизистых оболочках рта, глаз, носа, глотки, гортани и влагалища.

СШ определяется наличием типичной гистологической картины биоптата слюнной железы, а также аутоантител (анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B).

У инфицированных ВГС с «сухим» синдромом результаты гистологического исследования биоптата слюнных желез отличаются от типичных для СШ: поражение желез отсутствует, чаще выявляются CD<sup>8+</sup>-Т-клеточные инфильтраты, преимущественно локализующиеся в перикапиллярных зонах, а не в перидуктальных, признаки деструкции протоков не определяются [32]. При СШ очаговые лимфоцитарные инфильтраты в основном состоят из CD<sup>4+</sup>-Т-клеток, а процент В-клеток увеличивается на поздних и более тяжелых стадиях заболевания [33].

В крупном когортном исследовании, включавшем 137 больных с диагнозом СШ, установленным в соответствии с международными критериями 1993 г., проводился анализ клинико-лабораторных показателей между группами инфицированных ВГС и первичным СШ. Более старший возраст, мужской пол и наличие в клинической картине васкулита, периферической нейропатии и неоплазии были характерны для пациентов с ВГС-ассоциированным СШ. Кроме того, в этой группе чаще отмечалось повышение РФ, наличие КГ, реже – наличие антител к SS-A или SS-B [34]. Только у 23% пациентов с ВГС-ассоциированным СШ имел место положительный экстрагируемый ядерный антиген.

Полученные данные указывают на необходимость тщательной дифференциальной диагностики в рамках «сухого» синдрома, поскольку его этиопатогенез определяет подходы к терапии и прогноз.

Согласно совместному консенсусу экспертов Американского колледжа ревматологии и Европейской антиревматической лиги 2017 г., ВГС является критерием исключения при диагностике первичного СШ [35].

### Аутоантитела

Образование аутоантител часто осложняет дифференциальную диагностику ревматических заболеваний и внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С.

Наличие аутоантител нередко становится причиной обращения к ревматологу в реальной клинической практике (таблица) [15, 20].

Установлено, что у 53% инфицированных ВГС присутствует по крайней мере одна иммунологическая аномалия. Наличие антител, например РФ, антинуклеарных или антикардиолипидных, обычно не ассоциируется со специфическими клиническими симптомами, характерными для ревматических заболеваний, хотя может встречаться в некоторых случаях. Так, повышение РФ определяется у 70–80% пациентов с КВ, что, однако, не приводит к развитию воспалительного заболевания суставов.

### Частота встречаемости различных аутоантител при хроническом вирусном гепатите С

Показатель	Частота встречаемости, %
Ревматоидный фактор	45–70
Криоглобулины	40–60
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела с диффузным цитоплазматическим типом свечения	10–64
Антитела к С1q	15–31
Антитела к кардиолипидам	15–30
Антинуклеарные антитела	10–40
Антитела к гладкой мускулатуре	7–27
Антитела к двуспиральной ДНК	3–25
Антитиреоидные антитела	4,5–25,0
Антимитохондриальные антитела	1

Наиболее частыми факторами риска наличия аутоантител при ВГС-инфекции являются обширный фиброзирующий процесс в печени и пожилой возраст [20, 36].

### Ревматологические аспекты лечения вирусного гепатита С

При терапии вирусного гепатита С важна способность лечебных агентов инициировать устойчивый вирусологический ответ (УВО). Последний означает, что вирусная нагрузка стала неопределяемой во время лечения и осталась таковой через 12 (УВО-12) или 24 (УВО-24) недели по его окончании.

Значимы также безопасность и эффективный контроль не только вирусной нагрузки, но и внепеченочных проявлений болезни, имеющих аутоиммунную природу.

Монотерапия интерфероном (ИФН), введенная в клиническую практику в 1980-х гг., оказалась недостаточно эффективной и плохо переносимой. Устойчивый вирусологический ответ наблюдался менее чем у 10% пациентов. При использовании пегилированных форм ИНФ (пег-ИНФ) и их комбинации с рибавирином в течение 48 недель или больше частота УВО увеличивалась до 50% [37]. Однако такая терапия нередко осложнялась множеством серьезных нежелательных явлений, таких как тяжелая цитопения, инвалидизирующая усталость, лихорадка и депрессия. Кроме того, сообщалось о повышенной утомляемости, артралгии и миалгии. Указанные симптомы часто сопутствуют ревматическим заболеваниям, вследствие чего дифференциальный диагноз бывает затруднен.

Хотя артралгия на фоне лечения препаратами ИНФ носит неспецифический характер, после их успешного применения отмечаются случаи возникновения АЦЦП-позитивного артрита [38]. Кроме того, после курса ИНФ-содержащих препаратов нередко обострения уже имеющихся аутоиммунных заболеваний, таких как СШ или СКВ [39].

Начало нового тысячелетия ознаменовалось разработкой двух ПППД: боцепревира и телапревира. В сочетании с пег-ИНФ и рибавирином эти ингиби-



торы протеазы ВГС первого поколения значительно повысили эффективность противовирусной терапии – практически 70% УВО при первом генотипе ВГС-инфекции. Однако данные ПППД потенцировали токсичность препаратов на основе ИФН, что ограничивало их применение у пациентов с ВГС, в том числе с ревматическими заболеваниями [34], в связи с чем стали изучать схемы лечения, включавшие монотерапию или комбинацию различных ПППД.

Так, в проспективной когорте пациентов с ВГС, получавших боцепревивер, частота УВО была ниже у больных с криоглобулинемией, чем у больных без нее, – 23,8 и 70,0% соответственно ( $p = 0,01$ ) [40], хотя у последних было больше факторов риска, ассоциированных с неэффективностью лечения (тяжелый фиброз печени).

В другом проспективном исследовании телапревивер или боцепревивер продемонстрировали полный клинический ответ и УВО на 24-й неделе у 67% пациентов. У 46,6% отмечались серьезные нежелательные явления. Преимущественно это были пациенты с исходно тяжелым фиброзом печени и низким уровнем тромбоцитов [37].

Согласно результатам многочисленных крупных проспективных исследований, различные комбинации ПППД (симепревивер + софосбувир, софосбувир + даклатасвир +/- рибавирин или софосбувир + ледипасвир) показали высокую противовирусную активность (частота УВО более 90%) [41].

Таким образом, несмотря на высокую стоимость, в настоящее время ПППД являются оптимальным решением для терапии ВГС-инфекции, в том числе для пациентов ревматического профиля, у которых лечение препаратами ИФН было недостаточно эффективным или безопасным [42].

В то же время сохраняется потребность в разработке эффективных схем терапии тяжелых внепеченочных осложнений ВГС-инфекции, в первую очередь КВ.

Для лечения ВГС-ассоциированного КВ в исследовании VASCUVALDIC приняли участие 24 пациента, которые получали комбинацию софосбувира и рибавирина в течение 24 недель [43]. Семь из них также применяли ритуксимаб, кортикостероиды и плазмаферез. Полного клинического ответа достигли 87%, УВО через 12 недель после лечения – 74%. Серьезные нежелательные явления отмечены только у 8% больных.

Оптимистичные результаты в отношении эффективности ПППД и их сочетания с иммуносупрессантами у пациентов с КВ были подтверждены данными других исследований [44, 45].

Несмотря на несомненную вирусную этиологию и очевидную эффективность противовирусных препаратов, иммуносупрессанты остаются основным методом лечения пациентов с ВГС-ассоциированным КВ в случае тяжелого течения последнего – с поражением органов и систем (включая вовлечение почек, желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы) или пациентов, у которых про-

тивовирусные препараты оказались недостаточно эффективными и/или имеются противопоказания к их назначению.

В то же время получены данные о парадоксальном ухудшении васкулита после курса ритуксимаба у таких пациентов. Известно, что ритуксимаб может образовывать комплекс со смешанным криоглобулином IgMk и приводить к тяжелому обострению васкулита [46].

Другие методы лечения КВ, включая глюкокортикоиды и плазмаферез, в виде монотерапии не показали необходимой эффективности.

Плазмаферез, преимущество которого заключается в удалении криоглобулинов из кровотока, применяется при быстро прогрессирующем гломерулонефрите. В этом случае он используется в комбинации с иммуносупрессантами с целью подавления резкого повышения уровня криоглобулина в сыворотке, наблюдаемого после прекращения афереза.

Влияние новых ПППД на другие ревматические проявления, включая артралгию, миалгию и «сухой» синдром, требует дальнейшего изучения. Обращают на себя внимание данные о положительном влиянии ПППД на основе софосбувира на большинство клинических проявлений фибромиалгии, в том числе на умственную и физическую усталость, на 12-й и 24-й неделях после лечения [47].

## Заключение

Хроническая ВГС-инфекция помимо печени нередко влияет на опорно-двигательный аппарат, что проявляется ревматологическими стигматами, такими как артралгия, миалгия, КВ, «сухой» синдром и продукция аутоантител. Следовательно, у пациентов с ВГС-инфекцией необходим дифференциальный диагноз между первичными ревматическими заболеваниями и проявлениями вирусного гепатита С. Возможность применения препаратов на основе ИФН для лечения вирусного гепатита С ограничена в некоторых когортах больных, включая страдающих ревматическими заболеваниями, в связи с низкой эффективностью, высокой частотой развития побочных эффектов и риском обострения.

Появление новых пероральных схем лечения, не содержащих ИФН, дает надежду на излечение пациентов с внепеченочными проявлениями вирусного гепатита С.

Поиск новых терапевтических возможностей является целью дальнейших исследований в этой области. ☺

## Конфликт интересов

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.



## Литература

1. Gilman A.J., Le A.K., Zhao C., et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection: impact on clinical outcomes and extrahepatic manifestations. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018; 5 (1): e000203.
2. Rosso C., Caviglia G.P., Ciruolo M., et al. Clinical outcomes in chronic hepatitis C long-term responders to pre-direct antiviral agents: a single-center retrospective study. *Minerva Med.* 2019; 110 (5): 401–409.
3. Priora M., Realmuto C., Parisi S., et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2020; 66 (3): 280–289.
4. Roccatello D., Sciascia S., Rossi D., et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget.* 2017; 8 (25): 41764–41777.
5. Cacoub P., Gagnani L., Comarmond C., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (Suppl. 5): S165–173.
6. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (3): 327–343.
7. Negro F. Hepatitis C in 2013: HCV causes systemic disorders that can be cured. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (2): 77–78.
8. Smith-Palmer J., Cerri K., Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 19.
9. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (18): 2073–2089.
10. Afifia A.M.A., Elzulakya D.W., Ahmed N.A., et al. Fibromyalgia syndrome in chronic hepatitis C virus (HCV) infection patients: a potential association and pathogenic role. *Egypt. Rheumatol.* 2022; 44 (1): 87–90.
11. Romano C., Cuomo G., Ferrara R., et al. Uncommon immune-mediated extrahepatic manifestations of HCV infection. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14 (12): 1089–1099.
12. Shahab O., Golabi P., Younossi Z.M. Chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2018; 64 (4): 376–382.
13. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012; 308 (24): 2584–2593.
14. Narciso-Schiavon J.L., de Schiavon L.L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074–1085.
15. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine.* 2000; 79 (1): 47–56.
16. Cacoub P., Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: a review. *J. Adv. Res.* 2017; 8 (2): 89–97.
17. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18001.
18. Ferucci E.D., Choromanski T.L., Varney D.T., et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus-associated inflammatory arthritis in a population-based cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47 (3): 445–450.
19. Ogdie A., Pang W.G., Forde K.A., et al. Prevalence and risk factors for patient-reported joint pain among patients with HIV/hepatitis C coinfection, hepatitis C mono-infection, and HIV mono-infection. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015; 16: 93.
20. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2204–2212.
21. Cacoub P., Comarmond C., Sadoun D., Desbois A.C. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017; 43 (1): 123–132.
22. Priora M., Borrelli R., Parisi S., et al. Autoantibodies and rheumatologic manifestations in hepatitis C virus infection. *Biology (Basel).* 2021; 10 (11): 1071.
23. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V., et al. Hepatitis C cure with antiviral therapy – benefits beyond the liver. *Antivir. Ther.* 2016; 21 (1): 1–8.
24. Mohammed R.H.A., El Makhzangy H.I., Gamal A., et al. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29 (12): 1373–1380.
25. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (1): 4–13.
26. Terrier B., Semoun O., Saadoun D., et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (6): 1748–1757.
27. Khaled H., Abu-Taleb F., Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: a minireview. *J. Adv. Res.* 2017; 8 (2): 131–137.
28. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (3): 427–435.
29. Ramos-Casals M., Munoz S., Medina F., et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (the HISPAMEC Registry). *J. Rheumatol.* 2009; 36 (7): 1442–1448.



30. Wang S., Chen Y., Xu X., et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 102437–102445.
31. Tiosano S., Cohen A.D., Amital H. The association between hepatitis B, hepatitis C and systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019; 31 (5): 493–498.
32. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (4): 233.
33. Carrozzo M., Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (24): 7534–7543.
34. Ramos-Casals M., Loustaud Ratti V., De Vita S., et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (2): 81–89.
35. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 9–16.
36. Hsieh M.-Y., Dai C.-Y., Lee L.-P., et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61 (3): 333–337.
37. Saadoun D., Resche-Rigon M., Thibault V., et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (11): 3696–3706.
38. Cacopardo B., Benanti F., Pinzone M.R., et al. Rheumatoid arthritis following PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *BMC Res. Notes*. 2013; 6: 437.
39. Stubgen J.-P. Interferon alpha and neuromuscular disorders. *J. Neuroimmunol.* 2009; 207 (1–2): 3–17.
40. Gragnani L., Fabbri A., Triboli E., et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (9): 833–837.
41. Pol S., Corouge M., Vallet-Pichard A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life. *Hepat. Med.* 2016; 8: 21–26.
42. Хронический вирусный гепатит С у взрослых. Клинические рекомендации РФ, 2021 // <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-вирусный-гепатит-с-у-взрослых-кр-рф-2021/17070>.
43. Saadoun D., Thibault V., Si Ahmed S.N., et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (10): 1777–1782.
44. Sise M.E., Bloom A.K., Wisocky J., et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016; 63 (2): 408–417.
45. Zignego A.L., Ramos-Casals M., Ferri C., et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (5): 523–541.
46. Sene D., Ghillani-Dalbin P., Amoura Z., et al. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (12): 3848–3855.
47. Younossi Z.M., Stepanova M., Marcellin P., et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015; 61 (6): 1798–1808.

## Rheumatic Manifestations in Chronic Viral Hepatitis C: a Modern View of the Problem

Ye.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Yevgeniya S. Aronova, [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

*Infection caused by the hepatitis C virus is associated not only with hepatic, but also with many extrahepatic manifestations, including such characteristic rheumatic diseases as arthralgia, myalgia, cryoglobulinemic vasculitis and "dry" syndrome. It is believed that rheumatic symptoms are mediated by immunological mechanisms, and not by viral expansion to extrahepatic tissue. Molecular mimicry of viral antigens and chronic stimulation of B cells are the main mechanisms of the development of autoimmune phenomena and lymphoproliferative diseases. These conditions can be either clinical or serological, or combine both of these signs.*

*Treatment of infection caused by the hepatitis C virus has been carried out for a long time with interferon-containing drugs, the possibility of using which is limited in some cohorts of patients.*

*The appearance of oral interferon-free combinations has opened up new opportunities in the management of patients with extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection, including autoimmune or inflammatory disorders.*

**Key words:** hepatitis, hepatitis C virus, arthralgia, cryoglobulinemia, vasculitis, direct antiviral drugs, rheumatic diseases, rituximab, extrahepatic manifestations