



# Хронический гепатит С у больных ревматологического профиля: фокус на фармакотерапию

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

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит С у больных ревматологического профиля: фокус на фармакотерапию. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (32): 30–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-32-30-38

*Курация пациентов ревматологического профиля, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), является сложной задачей, поскольку данный вирус ассоциируется с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также способен индуцировать развитие разнообразной аутоиммунной патологии. При этом публикации, посвященные совместному применению современных препаратов прямого противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С и противоревматических лекарственных средств, немногочисленны.*

*В статье суммированы актуальные данные литературы по этой проблеме. Кроме того, рассмотрены вопросы внепеченочных проявлений HCV-инфекции и мониторинга состояния пациентов, получающих противоревматическую терапию и терапию препаратами прямого противовирусного действия. Акцентировано также внимание на низкой приверженности лечению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.*

**Ключевые слова:** гепатит, вирус гепатита С, артралгия, криоглобулинемия, васкулит, генно-инженерные биологические препараты, препараты прямого противовирусного действия, ревматические заболевания

## Введение

Вирусный гепатит С (ВГС) представляет собой глобальную проблему для здравоохранения как в России, так и в других странах. Проникнув внутрь гепатоцитов, РНК-содержащий вирус гепатита С (hepatitis C virus, HCV) в течение продолжительного времени может персистировать в их цитоплазме. Разнообразие клинических вариантов, в том числе развитие лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, включая криоглобулинемический васкулит (КВ), обусловлено способностью HCV к внепеченочной репликации. Доказана тропность вируса к макрофагам, моноцитам и периферическим дендритным клеткам [1], что в конечном итоге приводит к поликлональной экспансии В-клеток и продукции иммунных комплексов [2].

Несмотря на значительные шаги, сделанные в области терапии данной инфекции с помощью препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), акту-

альность проблемы коморбидной HCV-инфекции для ревматологической практики не вызывает сомнений. Именно поэтому в рекомендациях экспертов Европейского альянса ревматологических ассоциаций при ведении больных с ревматоидным артритом (РА), трудно поддающимся лечению, особое место отведено хроническому ВГС (ХВГС). Если у пациента заподозрен трудно поддающийся лечению РА, прежде всего следует рассмотреть возможность постановки неправильного диагноза и/или наличие сопутствующей патологии, имитирующей заболевание. Имитировать клиническую картину активного РА может и реактивный артрит (при инфицировании вирусом гепатита В (hepatitis B virus, HBV) и/или HCV) [3]. При этом активная HCV-инфекция, а также применение ПППД являются препятствием своевременному назначению эффективных противоревматических лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).



### Распространенность вирусного гепатита С

На сегодняшний день количество HCV-инфицированных в мире колеблется от 130 до 170 млн. Инфицированность HCV среди пациентов с ревматическими заболеваниями продемонстрирована в наблюдательном исследовании, проведенном с привлечением общенациональной базы данных Турции в период с декабря 2017 г. по июнь 2021 г. Так, были проанализированы данные 3147 пациентов с РА и 6071 пациента со спондилоартритами. Положительные результаты на анти-HCV-антитела (АТ) обнаружены у 0,8 и 0,3% соответственно [4]. Получены также данные о более высокой распространенности HCV-инфекции среди пациентов с системной красной волчанкой и системным склерозом по сравнению с таковой в общей популяции. Однако с учетом общих клинических черт системных ревматических заболеваний и HCV-инфекции (артралгия, миалгия, сухой синдром, наличие аутоантител) вопросы общих патогенетических механизмов и дифференциальной диагностики по-прежнему обсуждаются. Частота встречаемости HCV-инфекции у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой достигает 15%, что намного выше, чем наличие серопозитивности по анти-HCV-АТ как в общей популяции (1,5%), так и у лиц с другими гематологическими злокачественными новообразованиями (2,9%) [5].

### Вирусный гепатит С в ревматологии

Вирус гепатита С признан триггерным агентом для некоторых заболеваний как ревматологического, так и общетерапевтического профиля. Несмотря на то что примерно у 30% пациентов наступает спонтанное излечение, ВГС является значимым фактором риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также внепеченочных проявлений, которые имеют место в 40–70% случаев [6, 7]. Полагают, что внепеченочные проявления в основном обусловлены не инфицированием соответствующих органов и систем, а иммунными механизмами – молекулярной мимикрией вирусных антигенов и хронической стимуляцией В-клеток [8]. Спектр внепеченочных проявлений весьма широк и включает КВ, В-клеточную неходжкинскую лимфому, артралгию, миалгию, сухой синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, нейрокогнитивную дисфункцию и др. [9, 10].

Установлено, что у больных ВГС снижается глобальная продольная систолическая функция правого желудочка сердца, нарушается диастолическая функция желудочков, увеличивается индекс объема левого предсердия, а также расширяются артерии и вены системы гепатолиенального кровообращения. При этом данные нарушения более выражены у больных с умеренной лабораторной активностью ВГС [11]. Механизм, посредством которого HCV может приводить к поражению миокарда у генетически предрасположенных пациентов, многофакторен. Речь, в частности, идет о прямом повреждающем воздей-

ствии вируса, аутоиммунном механизме и апоптозе. Клиническая картина включает признаки как миокардита, так и кардиомиопатии [12]. Однако у инфицированных HCV может наблюдаться атипичная картина течения аутоиммунных заболеваний, что показано А. Valle и соавт. в случае идиопатической воспалительной миопатии [13].

Инфекция, вызванная HCV, ассоциируется с более высокой оценкой боли по визуальной аналоговой шкале и большим числом болезненных суставов у больных РА [14]. Полиартралгия и артрит считаются наиболее распространенными ревматическими проявлениями ВГС. Согласно результатам исследований, проведенных в разных популяциях, поражение суставов (обычно двустороннее, симметричное, недеформирующее, затрагивающее как крупные, так и мелкие суставы кистей, реже – локтевые и голеностопные суставы) встречается в 40–80% случаев, особенно часто – при сочетании с ВГС-ассоциированным КВ [5, 15]. Отдельно описано поражение позвоночника при ХВГС [16]. Причины миалгии при ВГС достоверно не установлены.

Боль в мышцах встречается у 2–5% инфицированных HCV. При этом она не связана с количеством РНК HCV и, возможно, ассоциирована с явлениями фибромиалгии [17, 18]. У 53% HCV-инфицированных пациентов имеет место по крайней мере одна иммунологическая аномалия. Факторами риска появления тех или иных аутоантител являются обширный фиброзирующий процесс в печени и пожилой возраст [18, 19]. Спектр ложноположительных результатов тестов на различные аутоантитела широк, однако наличие большинства из них, как правило, не ассоциируется с клинической картиной соответствующего заболевания. Одно из немногих исключений – появление в сыворотке крови криоглобулинов (КГ), наблюдаемое у 40–60% HCV-инфицированных. Криоглобулины – сывороточные иммуноглобулины (Ig) (при ВГС наиболее часто – II и III типов или смешанные), обладающие способностью к обратной преципитации при температуре ниже 37 °С [20]. Криоглобулинемия может протекать бессимптомно. Однако примерно у 5% больных отложение КГ в органах-мишенях приводит к формированию криоглобулинемического синдрома с развитием, в частности, системного васкулита с поражением преимущественно сосудов мелкого калибра. Криоглобулинемический васкулит – грозное, а в случае тяжелого течения потенциально угрожающее жизни состояние, частота летальных исходов при котором колеблется от 20 до 80%. К прогностическим факторам развития смешанной криоглобулинемии относят пожилой возраст, большую длительность заболевания, смешанные КГ II типа, более высокий уровень смешанных КГ в сыворотке и клональную экспансию В-клеток [21], а также тяжелый фиброз печени, поражение центральной нервной системы, почек и сердца [22]. Значительно реже при ХВГС



встречаются узелковый полиартериит (12,0–19,3%) и другие васкулиты, включая пурпуру Шенлейна – Геноха, а также изолированный кожный некротизирующий васкулит (< 1%) [5].

Определенную дифференциально-диагностическую сложность представляет сухой синдром, который проявляется сухостью слизистых оболочек полости рта, глаз, носа, глотки, гортани и влагалища. При наличии аутоантител (анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B) и выявлении характерной гистологической картины биоптата слюнной железы данное состояние классифицируется как первичный синдром Шегрена. У 20–30% пациентов с ВГС наблюдаются симптомы сухости, сходные с вышеуказанными, а также наличие сывороточных аутоантител, однако морфологически не определяется деструкция протоков слюнных желез, поэтому, согласно совместному консенсусу экспертов Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги 2017 г., ВГС является критерием исключения первичного синдрома Шегрена [23, 24].

## Современная терапия

За последние десятилетия в терапии ХВГС произошла настоящая революция в связи с широким внедрением в практику ПППД. Препараты этой группы по эффективности и безопасности значительно превосходят ранее применявшиеся, включая препараты интерферона. По оценкам экспертов, при применении ПППД частота достижения устойчивого вирусологического ответа составляет 95–98% [5]. При этом его достижение возможно у большей части больных уже через восемь недель от начала терапии. В настоящее время именно ПППД являются оптимальным решением при терапии HCV-инфекции [25]. В 2023 г. эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени опубликовали обновленный вариант рекомендаций по тестированию, ведению и лечению ВГС, составленный на основании рекомендаций экспертов Американского общества инфекционных заболеваний [26]. В нем делается акцент на всеобщий скрининг ВГС и недостаточную приверженность пациентов лечению. Последнее встречается у 11–40% больных. Указано также, что краткосрочные (один-два дня) перерывы в терапии не влияют негативно на результат. Однако более длительные периоды несоблюдения схемы лечения, а также недостаточная его продолжительность (менее восьми недель) могут отрицательно повлиять на устойчивость вирусологического ответа [27, 28]. Согласно результатам анализа базы данных страховой системы Medicare Advantage (n = 24 374), к факторам, связанным с приверженностью терапии, относятся молодой возраст по сравнению с возрастом старше 75 лет, коммерческое страхование и диагностика, выполненная узким специалистом, а не врачом первичной медико-санитарной помощи. Эти результаты подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению ВГС, особенно

для пожилых больных и пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями [29].

Согласно современным рекомендациям, терапия ПППД должна быть проведена до начала активной противоревматической терапии, в первую очередь в связи с возможностью потенциального лекарственного взаимодействия ПППД и иммуносупрессоров [30]. Однако в реальной клинической практике нередко возникают ситуации, когда применение иммуносупрессивных, противовоспалительных и обезболивающих препаратов не может быть отложено даже на непродолжительный срок.

Необходимо отметить, что в целом сведения о применении ПППД в сочетании с противоревматической терапией у пациентов с ревматическими заболеваниями крайне ограничены. В большей степени изучен вопрос применения противоревматических препаратов у больных с ХВГС в отсутствие противовирусной терапии (ПВТ).

## Глюкокортикоиды

Ранее было показано, что высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) могут способствовать распространению ВГС [31]. При этом не было проведено ни одного клинического исследования, подтверждающего влияние ГК на HCV-инфекцию у пациентов с воспалительным артритом [32].

## Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Гепатотоксичность метотрексата (МТ) является хорошо известным фактом. Однако получены данные о безопасном его применении у пациентов с РА и коморбидной HCV-инфекцией [33]. Так, А. Kujawska и соавт. не выявили развития цирроза печени у больных РА, получавших МТ в течение 12 месяцев [34]. Необходимо отметить, что исходно у этих пациентов отсутствовал фиброз печени. Позднее К.Т. Tang и соавт. подтвердили эти результаты [35] как у лиц с РА, так и у лиц с псориатическим артритом [36]. Напомним, что МТ не может быть назначен пациентам с признаками уже развившегося цирроза печени [32]. Данные о применении лефлуномида у пациентов с ХВГС, как получавших ПППД, так и не получавших ПВТ, отсутствуют. Однако неоспоримо, что этот препарат, как и МТ, противопоказан при циррозе печени любого класса [37]. Циклоспорин А (ЦсА) применяется при ряде ревматических заболеваний: при всех вариантах РА, в том числе раннем, у взрослых и при ювенильном РА, увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета (средство выбора), ревматических заболеваниях с сопутствующим ВГС [38]. Данный препарат является одним из наиболее изученных у пациентов с ревматическими заболеваниями и ВГС, поскольку была доказана его анти-HCV-активность [30]. В рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2023 г. уточняется, что ЦсА значительно увеличивает площадь под кривой комбинаций «элбасвир/гразопревир»,



а также «софосбувир/велпатасвир/воксилапревир» и не должны назначаться одновременно с их приемом. Одновременное применение глекапревира с пибрентасвиром и ЦсА в дозе более 100 мг/сут также не рекомендуется [26].

#### Циклофосфамид

В настоящее время циклофосфамид (ЦФ) практически заменен анти-В-клеточными препаратами. Однако он еще используется у пациентов с высокоактивным, быстро прогрессирующим КВ с мультиорганным поражением до тех пор, пока не будет преодолена начальная гиперактивная фаза. Его также назначают в сочетании с терапевтическим плазмаферезом лицам с КВ и клиническими проявлениями, связанными с высоким уровнем КГ, для предотвращения или уменьшения постаферезного восстановления синтеза последних [39].

#### Опиоиды

Препараты данной группы достаточно широко используются у больных ревматоидического профиля, получающих ПППД. Об этом свидетельствуют результаты исследования А. Kumthekar и соавт., которые оценивали влияние ПППД, в основном ледипасвира, на интенсивность боли, потребность в рецептурных опиоидах и признаки артрита [40]. В работу были включены 1360 пациентов, позитивных по анти-НСV-АТ, получавших ПППД и достигших устойчивого вирусологического ответа. Из этой когорты были обработаны данные 121 больного, обратившегося к ревматологу. У 42 (57,0%) пациентов выявлен ревматоидный фактор, у 9 (17,0%) – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, у 24 (19,8%) – реактивная, связанная с ВГС артралгия. Артрит, ассоциированный с ВГС, диагностирован у 14 (11,5%) больных, однако только десять из них посещали ревматологическую клинику до и после терапии ПППД, что вызывает настороженность при интерпретации представленных результатов. На фоне лечения в данной группе обнаружено снижение среднего балла интенсивности боли с 4,4 до 3,8 ( $p = 0,02$ ), средней дозы и частоты приема опиоидов ( $p < 0,01$ ).

#### Генно-инженерные биологические препараты

Существенной проблемой остается недостаточно ясная тактика ведения больных в случае, когда требуется активное иммуносупрессивное лечение в кратчайшие сроки. Пациенты с НСV-инфекцией, как правило, исключаются из контролируемых клинических испытаний новых лекарственных средств, данные о безопасности этих препаратов основаны преимущественно на описании случаев и небольших ретроспективных когортных исследований и нуждаются в постоянном обновлении.

Отдельно стоит вопрос объема терапевтического вмешательства при развитии КВ. У пациентов с легкими и умеренными проявлениями КВ терапия ПППД часто оказывается высокоэффективной.

Однако для пациентов с распространенным васкулитом, включая поражение почек и тяжелую нейропатию, может потребоваться комбинация ПППД с другими препаратами – от ГК в низких и средних дозах до *ритуксимаба* (РТМ). Ведущие отечественные специалисты Клиники им. Е.М. Тареева, суммируя 20-летний опыт курации больных КВ, отмечают, что ПВТ в сложных и/или тяжелых случаях может проводиться одновременно с патогенетическим лечением, включающим криофильтрацию и/или плазмообмен, назначение ГК и/или биологических препаратов [41]. В случае недостаточного эффекта ПППД или противопоказаний к их применению иммуносупрессивная терапия назначается без ПВТ. В ряде случаев возможно парадоксальное ухудшение течения КВ или сывороточной болезни, которое связывают с образованием иммунных комплексов между РТМ и IgM-компонентом смешанных КГ [42]. Другим потенциальным риском терапии РТМ является усиление НСV-виремии, что приводит к ухудшению течения ХВГС. Одни авторы описывают повышенную, хотя обычно переходящую вирусемию, другие – отсутствие значительных изменений вирусной нагрузки [5]. Назначение ПППД в сочетании с РТМ должно предотвратить или снизить в значительной степени этот риск, но в отсутствие клинических исследований с достаточной мощностью и должным контролем по-прежнему нельзя однозначно утверждать, следует назначать эти препараты одновременно или последовательно [5]. Эффективность, безопасность и приемлемые побочные эффекты (частота нежелательных реакций была сопоставима с таковой в аналогичной популяции без ВГС) РТМ показаны в следующих потенциально серьезных клинических ситуациях [39]:

- ВГС-ассоциированный КВ, не отвечающий на ПВТ или рецидивирующий после применения ПППД;
- начальная терапия тяжелого или угрожающего жизни КВ, развившегося самостоятельно или на фоне применения ГК, ЦФ или терапевтического афереза (в зависимости от клинической оценки), с последующим этиотропным лечением ПППД после достижения контроля критических клинических параметров;
- быстрое прогрессирование В-клеточной неходжкинской лимфомы в отсутствие эффекта ПППД;
- клиренс вируса при введении ПППД, при этом КВ сохраняется или появляется вновь, а клональность циркулирующих и костномозговых В-клеток не заменяется поликлональными популяциями.

В настоящее время накопление данных о применении РТМ продолжается. Так, в исследовании VASCUVALDIC (лечение ВГС-ассоциированного КВ) приняли участие 24 пациента, которые получали комбинацию софосбувира и рибавирина в течение 24 недель [43]. Семеро из них также получали РТМ, ГК и плазмаферез. Полного клинического ответа достигли 87%, устойчивого вирусологического ответа



через 12 недель после лечения – 74%. Серьезные нежелательные явления отмечены только в 8% случаев. Оптимистичные результаты в отношении эффективности ПППД и их сочетания с иммунодепрессантами у пациентов с КВ были подтверждены в последующих исследованиях [5]. Так, К. Муго и соавт. описали случай успешного лечения КГ-гломерулонефрита, ассоциированного с ВГС, с помощью РТМ, ПППД, плазмафереза и ГК [44].

*Этанерцепт.* Еще в 2011 г. группой итальянских ученых было показано, что ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) редко вызывают повышение уровня печеночных ферментов или вирусной нагрузки у пациентов с ХВГС [45]. Хороший профиль безопасности при лечении HCV-инфицированных больных РА продемонстрировал ингибитор ФНО- $\alpha$  этанерцепт (ЭТЦ) [46]. Так, F. Iannone и соавт. провели проспективное исследование в отношении 29 пациентов с ВГС, не нуждавшихся в ПВТ и случайным образом распределенных для приема МТ и ЭТЦ по отдельности или вместе. По окончании 54 недель наблюдения 83% больных получали назначенное лечение. Сывороточные уровни аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГП), альбумина, билирубина и протромбиновое время существенно не изменились во всех трех группах терапии, равно как и вирусная нагрузка. Только в группе МТ через 14 недель было обнаружено значительное повышение уровня ЩФ, которое впоследствии нивелировалось [47]. Опубликованы также результаты работ, посвященных оценке сочетанного применения ЭТЦ и ПППД. Так, L. Pescitelli и соавт. описали клинический случай пациента с псориазом, который принимал ЭТЦ и которому потребовалась HCV-эрадикация из-за прогрессирования фиброза печени, вызванного ХВГС. Пациент получал софосбувир в дозе 400 мг/сут и даклатасвир в дозе 60 мг/сут в течение 24 недель. Прием ЭТЦ был прекращен за четыре недели до начала терапии ПППД, при этом индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI) на момент приостановки лечения составлял 0,8. Тяжелый рецидив псориаза (PASI-20) и псориатического артрита зафиксирован через четыре недели от начала лечения ПППД. Лечение ЦСА в дозе 3 мг/кг/сут оказалось неэффективным, в связи с чем через восемь недель после начала приема ПППД лечение ЭТЦ в дозе 50 мг/нед было возобновлено с выраженным положительным эффектом. Через шесть недель наблюдения клинический ответ на ЭТЦ был хорошим. Уровни АСТ и АЛТ находились в пределах нормы. Вирусная нагрузка по-прежнему не определялась. На 24-й неделе пациент прекратил лечение ПППД и продолжил прием ЭТЦ. Нагрузка HCV оставалась неопределяемой через 12 недель после окончания терапии ПППД, устойчивый вирусологический ответ сохранялся как минимум до 24-й недели [48]. L. Teixeira и соавт. сообщили о трех пациентах с ХВГС и различными

ревматическими заболеваниями, применявших ЭТЦ от четырех месяцев до четырех лет, двое из которых получали сопутствующее лечение ПППД. В дальнейшем, несмотря на завершение терапии ПППД и продолжение лечения ЭТЦ, вирусная нагрузка оставалась неопределяемой [49]. Кроме того, ученые подчеркнули необходимость тесного взаимодействия между ревматологами и гастроэнтерологами/гепатологами при ведении таких пациентов.

*Секукинумаб.* V. Martinez-Santana и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 44-летним мужчиной европеоидной расы с псориазом и коморбидной HCV-инфекцией. На протяжении всего периода болезни пациент получал последовательно несколько ГИВП, но без ПВТ. Одновременно с началом применения секукинумаба (СЕК) была инициирована ПВТ (ледипасвир/софосбувир). Через 12 недель РНК HCV не определялась, достигнута ремиссия псориаза [50]. M. Megna и соавт. представили результаты исследования, в которое были включены 60 пациентов с псориазом, 17 из них с верифицированной артропатической формой патологии [51]. У 13 больных выявлен HBsAg, у 19 – анти-HBc, у 30 – анти-HCV. Тест на РНК HCV во всех случаях был отрицательным. Перед началом лечения СЕК при наличии показаний пациенты получали профилактическую ПВТ против ХВГВ. При этом терапия ХВГС не проводилась. Средняя продолжительность лечения составила 53,5 недели. Через 48 недель терапии СЕК реактивация ВГВ и ВГС произошла только у одного пациента. Этот пациент не проводил профилактики ВГВ или лечение ВГС до применения СЕК. Приведенные данные подтверждают безопасность СЕК у пациентов с положительными маркерами ВГВ или ВГС.

*Другие ГИВП.* Сообщалось, что краткосрочное лечение тоцилизумабом не оказывало влияния на вирусную нагрузку у HCV-инфицированных пациентов с РА [52, 53]. В 2010 г. T.D. Mahajan и соавт. описали два случая применения абатацепта у больных РА с ХВГС [54]. Исследование T.L. Liao и соавт. с участием 45 человек, в том числе 25 пациентов с РА и ХВГС, десять пациентов с РА, десять лиц контрольной группы, по оценке экспрессии различных фракций микро-РНК HCV, отражающих активность репликации вируса в гепатоцитах (шесть получали тофацитиниб (ТОФА), восемь – РТМ, пять – ингибиторы ФНО- $\alpha$ , шесть – небиологическую терапию), продемонстрировало, что лечение ТОФА или ингибиторами ФНО- $\alpha$  не влияло на репликацию РНК HCV в гепатоцитах [55]. РТМ увеличивал нагрузку HCV в большей степени, чем ингибиторы ФНО- $\alpha$  и ТОФА. Двое пациентов, получавших ТОФА, были одновременно пролечены ПППД, нежелательных реакций не зафиксировано.

## Курация пациентов ревматологического профиля с хроническим вирусным гепатитом С

Мерой успешности терапии ХВГС считается устойчивый вирусологический ответ. Кроме этого, имеет значение эффективный контроль над внепеченочными



проявлениями, имеющими аутоиммунную природу. С точки зрения ревматологической практики важно, что ПППД влияет и на такой «исход лечения, сообщаемый пациентами», как физическая усталость, хотя убедительных данных в отношении непосредственно скелетно-мышечных проявлений или показателей боли не представлено [56]. Установлено, что терапия ПППД способна устранять такие проявления HCV-инфекции, как миалгия, артралгия и HCV-ассоциированный артрит [57, 58]. Имеются данные и о положительном влиянии ПППД (комбинации с софосбувиром) на клинические проявления фибромиалгии, в том числе на умственную и физическую усталость [56]. Однако после проведения терапии ПППД возможно возникновение аутоиммунного гепатита, что в первую очередь связывают с терапией и лишь затем с триггерным воздействием HCV [59–63]. V. Sacchiato и соавт. представили результаты наблюдения за пациентом 66 лет с ХВГС и наличием антител к ядерным антигенам, а также антител к гладкой мускулатуре, которые служат компонентом диагностики аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза [64]. У данного пациента наблюдалась гиперпродукция Ig. Несмотря на то что первая биопсия печени не выявила определенных признаков аутоиммунного гепатита, у больного было обнаружено повышение уровня трансаминаз после успешного курса ПППД. Вторая биопсия печени, выполненная примерно через год после достижения устойчивого вирусологического ответа, выявила признаки аутоиммунного гепатита, по поводу которого была проведена успешная терапия ГК и азатиоприном.

Пациенты с анти-HCV-AT, у которых отсутствует РНК HCV после проведенной ПВТ в течение 12 недель, считаются излечившимися от ХВГС и подлежат снятию с диспансерного учета при условии отсутствия или наличия умеренного фиброза печени (F0–F2 по METAVIR) [25]. Однако в настоящее время получены убедительные данные о том, что пациенты с HCV-KB требуют неопределенно долгого периода наблюдения даже после достижения устойчивого вирусологического ответа, поскольку после эрадикации HCV примерно в трети случаев сохранялись кожные и суставные проявления васкулита. К концу наблюдения полный клинический ответ был достигнут у 13 (27,1%) больных, частичный – у 19 (39,6%). Рецидив KB отмечен у 3 (6,3%) пациентов [65]. В связи с вышеизложенным представляется оправданным продолжение наблюдения этих пациентов совместно ревматологом и гепатологом. В программу мониторинга входит определение HCV-нагрузки, а также содержания АЛТ, АСТ, ГГП, билирубина, ШФ, альбумина и количества тромбоцитов каждые три – шесть месяцев, что особенно оправданно при продолжении иммуносупрессивной терапии. Любой случай повышения уровня АЛТ/АСТ у пациента, имевшего контакт с HCV, следует расценивать как потенциальное обострение ХВГС [66, 67]. Пациентам с ХВГС, у которых по каким-либо причинам отложено про-

ведение ПВТ, рекомендуется диспансерное наблюдение один раз в год с проведением комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, включающего биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, эластометрию печени (при ее недоступности могут использоваться некоммерческие расчетные показатели, основанные на результатах лабораторного обследования). При ХВГС с исходом в цирроз печени в дополнение к вышеперечисленному показаны общий (клинический) анализ крови (развернутый), определение протромбинового (тромбопластинового) времени, эзофагогастродуоденоскопия [25].

### Заключение

Распространенность ХВГС среди больных ревматологического профиля создает значительные трудности при их курации. Сложной клинической ситуацией является состояние острого или обострения хронического фонового ревматического заболевания, при котором интенсивная противоревматическая терапия не терпит отлагательств, а активная вирусная инфекция сохраняется. Накопление опыта одновременного применения ПППД и противоревматических препаратов происходит достаточно медленно из-за отсутствия крупных проспективных исследований и клинических испытаний.

Применение ПППД в случае терапии РТМ при KB, а также в случае лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  и СЕК иммуновоспалительных ревматических заболеваний представляется достаточно безопасным, однако необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Современные принципы ведения пациентов ревматологического профиля включают в себя длительную курацию при криоглобулинемии в анамнезе, а также тщательный мониторинг биохимических показателей крови, вирусной нагрузки и фиброэластометрии печени в случае наличия ХВГС и применения иммуносупрессивной терапии.

В то же время вызывают озабоченность частые случаи низкой приверженности лечению пациентов с ХВГС, что создает сложности даже при наличии эффективных терапевтических инструментов, способных полностью элиминировать вирус.

В целом проблема ХВГС в ревматологии, равно как и в других областях клинической медицины, сохраняет актуальность и нуждается в дальнейшей разработке с целью определения персонализированных подходов к эффективному лечению и профилактике. ☺

### 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. 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.
2. 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.
3. Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M.J., et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis.* 2022; 81 (1): 20–33.
4. Ersözlü E.D., Ekici M., Coşkun B.N., et al. Epidemiological characteristics of hepatitis B and C in patients with inflammatory arthritis: implications from treasure database. *Arch. Rheumatol.* 2022; 38 (3): 347–357.
5. 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.
6. 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.
7. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (18): 2073–2089.
8. Narciso-Schiavon J.L., de Schiavon L.L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074–1085.
9. Cacoub P., Gagnani L., Comarmond C., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (Suppl. 5): 165–173.
10. 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.
11. Чистякова М.В., Говорин А.В., Пархоменко Ю.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим вирусным гепатитом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019; 15 (3): 374–378.
12. Стрижаков Л.А., Карпов С.Ю., Фомин В.В. и др. Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (4): 105–111.
13. Valle A., Mahmood S. AB1469 Hepatitis C in idiopathic inflammatory myopathies: differences in disease presentation and patient management. *Ann. Rheum Dis.* 2023; 82: 1963.
14. Patel R., Mikuls T.R., Richards J.S., et al. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015; 67 (4): 467–474.
15. Cacoub P., Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: a review. *J. Adv. Res.* 2017; 8 (2): 89–97.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18001.
21. 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.
22. 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.
23. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (4): 233.
24. 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.
25. Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии;* 2023; 33 (1): 84–124.



26. Bhattacharya D., Aronsohn A., Price J., Lo Re V. American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2023; ciad319.
27. Mattingly T.J., Love B.L. Changes in cost-effectiveness for chronic hepatitis C virus pharmacotherapy: the case for continuous cost-effectiveness analyses. *J. Manag Care Spec. Pharm.* 2020; 26 (7): 879–886.
28. Center for Health Law and Policy Innovation, National Viral Hepatitis Roundtable. State of Medicaid access, national summary report. 2022 // [http://stateofhepc.org/wp-content/uploads/2022/06/State-of-Hep-C-Report\\_2022-1.pdf](http://stateofhepc.org/wp-content/uploads/2022/06/State-of-Hep-C-Report_2022-1.pdf).
29. Gordon S.C., Kaushik A., Chastek B., et al. Characteristics associated with receipt of treatment among patients diagnosed with chronic hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.* 2023; 30 (9): 756–764.
30. Sebastiani M., Milazzo L., Atzeni F., et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2019; 29 (6): 895–902.
31. Ciesek S., Steinmann E., Iken M., et al. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010; 138 (5): 1875–1884.
32. Chiu Y.M., Chen D.Y. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020; 16 (2): 207–228.
33. 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.
34. Kujawska A., Clements M., Wise C.M., Roberts W.N. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2003; 49 (6): 843–845.
35. Tang K.T., Hung W.T., Chen Y.H., et al. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Sci. Rep.* 2016; 6: 22387.
36. Tang K.T., Chen Y.M., Chang S.N., et al. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79 (4): 652–658.
37. Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf.* 2009; 32 (12): 1123–1134.
38. Алекберова З.С., Голоева Р.Г. Место циклоспорина А в терапии ревматических заболеваний. *Современная ревматология.* 2011; 5 (3): 64–66.
39. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin. Exp. Med.* 2023; 23 (2): 255–272.
40. Kumthekar A., Shull S., Lovejoy T.I., et al. Impact of hepatitis C treatment on pain intensity, prescription opioid use and arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019; 22 (4): 592–598.
41. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (5): 46–52.
42. Sène D., Ghillani-Dalbin P., Amoura Z., et al. Rituximab may form a complex with IgM kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (12): 3848–3855.
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. Muro K., Toda N., Yamamoto S., Yanagita M. The successful treatment of a case of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis with rituximab, direct-acting antiviral agents, plasmapheresis and long-term steroid despite serologically persistent cryoglobulinemia. *Intern. Med.* 2021; 60 (4): 583–589.
45. Brunasso A.M., Puntoni M., Gulia A., Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (9): 1700–1711.
46. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (5): 625–639.
47. Iannone F., La Montagna G., Bagnato G., et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J. Rheumatol.* 2014; 41 (2): 286–292.
48. Pescitelli L., Lazzeri L., Tripo L., et al. Safety and efficacy of HCV eradication during etanercept treatment for severe psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2018; 31 (4): e12614.
49. Teixeira L., Fonseca C., Sousa S., et al. Safety of etanercept in the treatment of rheumatic disease patients with hepatitis C virus infection. *Acta Reumatol. Port.* 2018; 43 (2): 159–160.
50. Martinez-Santana V., Rodriguez-Murphy E., Smithson A., et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral agents when combined with secukinumab. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2018; 25 (1): 53–56.





51. Megna M., Patruno C., Bongiorno M.R., et al. Hepatitis virus reactivation in patients with psoriasis treated with secukinumab in a real-world setting of hepatitis B or hepatitis C infection. *Clin. Drug Investig.* 2022; 42 (6): 525–531.
52. Nagashima T., Maruyama A., Kamata Y., Minota S. Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (7): 2231–2232.
53. Dragonas C., Ehrenstein B., Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (8): 1520–1521.
54. Mahajan T.D., Hooker R., Maher L., et al. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J. Clin. Rheumatol.* 2010; 16 (7): 332–334.
55. Liao T.L., Chen I.C., Chen H.W., et al. Exosomal microRNAs as biomarkers for viral replication in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with hepatitis C. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 937.
56. 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.
57. Priora M., Borrelli R., Parisi S., et al. Autoantibodies and rheumatologic manifestations in hepatitis C virus infection. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (11): 1071.
58. 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.
59. López Couceiro L., Gómez Domínguez E., Muñoz Gómez R., et al. Healing of autoimmune hepatitis associated with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2019; 111 (2): 159–161.
60. Covini G., Bredi E., Badalamenti S., et al. Autoimmune hepatitis during ledipasvir/sofosbuvir treatment of hepatitis C: a case report. *Hepatol. Commun.* 2018; 2 (10): 1179–1183.
61. Matsumoto K., Kikuchi K., Kajiyama Y., et al. Development of autoimmune hepatitis during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Intern. Med.* 2018; 57 (18): 2669–2673.
62. Fleischer-Stepniowska K., Rymer W., Ingot S.M., et al. Risk of autoimmune hepatitis reactivation in patients with chronic hepatitis C and autoimmune hepatitis treated with direct-acting antivirals. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019; 129 (3): 215–218.
63. Sugiura A., Wada S., Mori H., et al. Successful treatment for chronic hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome due to daclatasvir and asunaprevir. *Case Rep. Gastroenterol.* 2017; 11 (2): 305–311.
64. Cacciato V., Casagrande E., Bodini G., et al. Eradication of hepatitis C virus infection disclosing a previously hidden, underlying autoimmune hepatitis: autoimmune hepatitis and HCV. *Ann. Hepatol.* 2020; 19 (2): 222–225.
65. Гавришева С.В., Абдурахманов Д.Т., Буланов Н.М. и др. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (2): 181–187.
66. Kanda T., Matsumoto N., Ishii T., et al. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (28): 6444–6455.
67. Zawa T., Gon Y., Ogawa M., Kogure H. Chronic hepatitis C: acute exacerbation and alanine aminotransferase flare. *Viruses*. 2023; 15 (1): 183.

## Chronic Hepatitis C in Rheumatological Patients: Focus on Pharmacotherapy

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, [gigridneva@mail.ru](mailto:gigridneva@mail.ru)

*The management of rheumatology patients infected with hepatitis C virus (HCV) is a difficult task, since HCV is a risk factor for the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, inducing the development of a variety of autoimmune pathologies. Publications devoted to the combined use of modern direct antiviral drugs (DAAs) for the treatment of HCV and antirheumatic drugs are few. The review summarizes the current literature data on this problem. The issues of extrahepatic manifestations in HCV infection and monitoring of patients receiving antirheumatic therapy and DAAs are also considered. Attention is focused on the problem of low adherence to treatment in patients with chronic hepatitis C.*

**Keywords:** hepatitis, hepatitis C virus, arthralgia, cryoglobulinemia, vasculitis, genetically engineered biological agents, direct-acting antivirals, rheumatic diseases