

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ *

Т.М. Игнатова

Академическая группа академика РАМН В.В. Серова

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева

Концепция системности поражения при хроническом вирусном гепатите, сформулированная еще в начале 80-х годов [1], получила широкое признание в мире после идентификации в 1989 году вируса гепатита С (HCV). Многочисленные исследования показали, что при HCV-инфекции на различных стадиях прогрессирования печеночного процесса у значительной части больных развиваются поражения других органов и систем, которые могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний. HCV-инфекция характеризуется особенно высокой частотой внепеченочных поражений и своеобразием их спектра. Частота их, по результатам исследований больших групп больных хроническим гепатитом С (ХГ С), составляет в странах Европы от 40 до 74% [14], в Северной Америке — 38% [54], по результатам исследования 230 больных ХГ С в клинике им Е.М. Тареева, — 47% [2], что превышает частоту внепеченочных поражений при инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV) — 22—35%.

Развитие внепеченочных поражений определяется взаимодействием факторов вируса и хозяина (прежде всего, генетических). Основное значение придается иммунным реакциям, возникающим в ответ на репликацию HCV в печени и вне ее [6, 86]. Доказана возможность низкого уровня репликации HCV в некоторых тканях нелимфоидного происхождения (в эндотелии сосудов, эпителии слизистой оболочки полости рта, слюнных желез и др.), что позволяет обсуждать возможность непосредственного повреждающего действия вируса. Однако решающее значение принадлежит лимфотропности HCV с преимущественной его репликацией в В-лимфоцитах. Результатом взаимодействия поверхностных антигенов HCV со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (CD81) является снижение порога активации В-лимфоцитов, повышенная экспрессия белка Bc1-2, ингибирующего их апоптоз, следствие чего — поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией аутоантител и образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (СКГ), которые создают субстрат иммунопатологических реакций, лежащих в основе внепеченочных поражений.

У части больных длительная пролиферация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций при участии наследственных и средовых факторов ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации [6, 32, 75, 82, 86]. Чрезвычайная гетерогенность

структуры HCV играет роль фактора, увеличивающего вероятность механизмов молекулярной мимикрии между антигенными структурами вируса и структурами клеток хозяина. Обнаружение при HCV-инфекции серологических маркеров аутоиммунитета, в том числе некоторых органоспецифических аутоантител, позволяет предполагать аутоиммунные механизмы в основе ряда внепеченочных поражений [32, 75].

При HCV-инфекции описан широкий спектр внепеченочных поражений и иммунных нарушений, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение HCV-инфекции. Степень доказанности этиологической роли HCV в развитии многообразных ассоциированных с этой инфекцией проявлений различна. К настоящему времени получены клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические доказательства роли HCV в качестве основного этиологического фактора СКГ и криоглобулинемического васкулита, а также одного из этиологических факторов узелкового полиартериита, В-клеточной неходжкинской лимфомы, иммунной тромбоцитопении, синдрома Шегрена, поздней кожной порфирии, красного плоского лишая, сахарного диабета 2 типа и аутоиммунного тиреоидита. Для целого ряда редко наблюдающихся при HCV-инфекции внепеченочных проявлений этиологическая роль этого вируса вероятна, но требует дополнительных доказательств [2, 6, 14, 54, 68, 75].

Доказана роль HCV

как основного этиологического фактора

Смешанная криоглобулинемия — криоглобулинемический синдром, в том числе мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Есть доказательства роли HCV

как одного из этиологических факторов

Узелковый полиартериит
В-клеточная неходжкинская лимфома
Иммунная тромбоцитопения
Синдром Шегрена
Сахарный диабет 2 типа
Аутоиммунный тиреоидит
Поздняя кожная порфирия (спорадическая форма)
Красный плоский лишай

Роль HCV как одного

из этиологических факторов вероятна, но требует дополнительных доказательств

Синдром Чарга—Стросса
Синдром Бехчета
Гигантоклеточный (височный) артериит

* Клиническая гепатология. — 2005. — 1 (2). — С. 3—11.

Фиброзирующий альвеолит
 Полимиозит, дерматомиозит
 Миокардит
 Полиартрит, ревматоидный артрит
 Системная склеродермия, CREST-синдром
 Системная красная волчанка
 Синдром Гийена — Барре
 Миастения
 Роговичные язвы Мурена
 Увеит, острый пигментный эпителиит сетчатки
 Витилиго
 Узловатая эритема
 Мультиформная эритема
 Саркоидоз
 Моноклональная иммуноглобулинопатия
 Макроглобулинемия Вальденстрема
 Множественная миелома
 Аутоиммунная гемолитическая анемия

Апластическая анемия

Подтверждение роли HCV в развитии ряда внепеченочных синдромов и заболеваний обусловило принципиально новые подходы к их лечению с применением противовирусных препаратов. Однако несмотря на наблюдающееся в последние годы значительное повышение эффективности противовирусной терапии (ПВТ) при ХГ С в целом, связанное с комбинированным применением препаратов интерферона α (ИФН- α) и рибавирина, а также внедрением в клиническую практику пегилированного ИФН- α , больные с внепеченочными поражениями представляют одну из наиболее трудных для лечения категорий больных ХГ С. Это обусловлено сложностью патогенетических механизмов, лежащих в основе развития внепеченочных проявлений, наличием риска обострения их течения, связанного с иммуностимулирующими эффектами ИФН- α , а также с необходимостью применения при некоторых аутоиммунных синдромах и активных васкулитах патогенетической иммуносупрессивной терапии [12, 15, 17, 26, 64, 68]. Влияние ПВТ на большинство внепеченочных поражений изучено недостаточно, так как больные ХГ С с внепеченочными проявлениями исключаются из крупных многоцентровых исследований. Данные литературы ограничены исследованиями эффективности лечения в незначительных по численности группах больных.

Смешанная криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит

Роль HCV в качестве основного этиологического фактора СКГ подтверждена высокой частотой HCV-инфекции среди больных так называемой эссенциальной СКГ (особенно II типа) — от 63 до 93%, обнаружением антигенов вируса и HCV RNA в криопреципитатах, в том числе в концентрациях, в сотни и тысячи раз превышающих концентрации в супернатантах, а также обнаружением антигенов HCV и HCV RNA (методами *in situ* гибридизации и ПЦР) в пораженных васкулитом органах [24, 32, 75]. Известно, что СКГ выявляется почти у половины больных ХГ С и, как правило, длительно протекает бессимптомно. Лишь у части (10—25%) этих больных выявляются те или иные клинические признаки криоглобулинеми-

ческого васкулита — системного васкулита с преимущественным поражением мелких сосудов и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Наиболее часто наблюдается поражение кожи (80—100%) с развитием характерной пальпируемой сосудистой пурпуры (или сетчатого ливеда, крапивницы, язвенно-некротического ангиита), вовлечение суставов (до 75%), мышц, периферической нервной системы (25—50%), почек (до 30%), синдром Рейно (25—50%), реже — легочный васкулит, вовлечение сосудов желудочно-кишечного тракта, сердца, головного мозга [24, 28, 32, 33, 54, 75].

Доказанная роль HCV в качестве основного этиологического фактора СКГ и криоглобулинемического васкулита делает применение ПВТ при этой патологии наиболее обоснованным. Противовирусные препараты (ИФН- α , рибавирин) рассматриваются в настоящее время в качестве основного лечения, которое применяется изолированно или в сочетании с патогенетическими и симптоматическими средствами [15, 16, 17, 32, 47, 53, 54]. Используется целый ряд препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза. Это, прежде всего, традиционная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклофосфан) в сочетании с плазмаферезом, целью которой является максимально быстрое подавление иммунного воспаления, продукции аутоантител, образования и депозиции в сосудах иммунных комплексов. Рекомендуются также гипоантигенная (с низким содержанием белка) диета, дезагреганты и периферические вазодилататоры для коррекции нарушений микроциркуляции, нестероидные противовоспалительные препараты при поражении суставов. В случаях развития язвенно-некротических изменений (дигитальные некрозы, язвы голеней) применяют альпростадил [4, 15, 25, 26, 32].

Следует отметить, что в отличие от некоторых других форм системных васкулитов, при которых с успехом применяется внутривенное введение иммуноглобулина, при криоглобулинемическом васкулите оно может вызвать тяжелое обострение, обусловленное способностью IgM-RF образовывать криопреципитирующие комплексы с неспецифическим IgG, полученным от здоровых лиц [59, 84].

Терапия иммуносупрессантами в сочетании с плазмаферезами рекомендуется при быстро прогрессирующем течении заболевания, угрожающих жизни состояниях: при активном генерализованном васкулите с поражением сосудов внутренних органов (почек, легких, желудочно-кишечного тракта), активном криоглобулинемическом нефрите (остронефритический синдром с быстрым развитием почечной недостаточности, нефротический синдром со снижением почечных функций), тяжелом поражении периферической нервной системы с развитием двигательных нарушений, тяжелом поражении кожи по типу язвенно-некротического ангиита, а также вовлечении сосудов головного мозга [15, 17, 25, 26, 32, 68].

Плазмаферез рекомендуют использовать в основном в острых ситуациях (главным образом, при быстро прогрессирующем гломерулонефрите), с целью быстрого облегчения симптомов до начала действия одновременно применяемых глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков. Эффект плазмафереза связан с

быстрым удалением аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (криоглобулинов), элиминацией медиаторов воспаления и улучшением микроциркуляции, что способствует восстановлению функции ретикулоэндотелиальной системы. Предпочтение отдается процедуре плазмафереза с двойной фильтрацией, позволяющей возвращать пациенту богатый альбумином фильтрат, что снижает необходимость возмещения белка и жидкости [4, 15, 25, 32].

Для подавления продукции аутоантител, образования иммунных комплексов применяются высокие дозы циклофосфана (800—1000 мг) и/или преднизолона (от 0,5 до 1,5 мг/кг), вводимых внутривенно в виде «пульсов» в течение 3-х дней подряд. В последующем переходят на прием ГКС внутрь (в сочетании с циклофосфаном или без него). Дозы и длительность применения иммуносупрессантов, как и длительность и частоту проведения плазмаферезов рекомендуют подбирать индивидуально в зависимости от степени тяжести васкулита, динамики течения заболевания в ответ на проводимую терапию, наличия относительных противопоказаний к терапии или возникших осложнений [4, 25, 26]. В большом числе исследований показана высокая эффективность традиционной патогенетической терапии при обострениях HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, однако, не устраняя этиологического фактора и даже способствуя активной репликации вируса, она не может привести к полному излечению заболевания. При снижении активности васкулита рекомендуется уменьшение доз иммуносупрессантов, попытка их отмены и назначение этиотропного лечения [4, 7, 15, 17, 26].

Положительный эффект препаратов ИФН- α в отношении проявлений криоглобулинемического васкулита, впервые продемонстрированный в 1987 году, то есть еще до идентификации HCV [13], доказан в

последующем в большом количестве наблюдений. В 90-е годы проведен ряд контролируемых и неконтролируемых исследований эффективности различных схем монотерапии ИФН- α в небольших группах больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, однако обобщение их результатов затруднено, поскольку в них включались больные с различной степенью тяжести проявлений васкулита и применялись различные схемы лечения (дозы ИФН- α от 9 до 30 МЕ в неделю, длительность лечения от 6 до 36 месяцев) [5, 19, 21, 23, 31, 51, 55, 56]. Наиболее важным результатом этих исследований явилось доказательство положительного эффекта ИФН- α в отношении клинических проявлений васкулита, который четко связан с исчезновением виремии и одновременно наблюдающимся снижением уровня криокрита. Частота достижения клинической ремиссии васкулита к концу лечения составила в различных исследованиях от 28% до 100%, что в контролируемых исследованиях значительно превысило частоту клинического улучшения у больных, не получавших лечения или получавших лечение ГКС [23, 31, 55]. Однако из-за высокой частоты рецидивов устойчивый (сохраняющийся более 6 месяцев после отмены лечения) вирусологический ответ (УВО) и клиническая ремиссия достигались лишь в единичных наблюдениях, как правило, при применении высоких доз ИФН- α [19], увеличении длительности лечения [5, 51, 56]; отмечена также высокая частота поздних (после 6 месяцев наблюдения) рецидивов.

Результаты неконтролируемых исследований эффективности комбинированной (ИФН- α и рибавирин) ПВТ в небольших группах больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, не ответивших ранее на монотерапию ИФН- α , свидетельствуют о более высокой эффективности такой

Таблица. Результаты изучения эффективности комбинированной противовирусной терапии у больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом

Исследование	n	Лечение	Результаты в конце лечения	Результаты через > 6 мес после лечения
Calleja J. et al. [18]	13	ИФН- α 3 МЕ 3 раза/нед + рибавирин 1,2 г/сут; 12 мес	ВО — 69%, частичный или полный клинический эффект — 100%	УВО и клиническое улучшение — 54%
Zuckerman E. et al. [88]	9	ИФН- α 3 МЕ 3 раза/нед + рибавирин 15 мг/кг; 6 мес	ВО — 22%, частичный клинический эффект — 100%	Нет данных
Sacoub P. et al. [15]	14	ИФН- α 3 МЕ 3 раза/нед (24 \pm 15) мес + рибавирин 0,4—1 г/сут (17 \pm 12) мес (у 2 больных предшествовала терапия ГКС)	ВО — 64%, частичный или полный клинический эффект — 100%	УВО — 64%, клиническая ремиссия: полная — 71%, частичная — 29%
Mazzaro C. et al. [53]	27	ИФН- α 3 МЕ 3 раза/нед + рибавирин 1,0—1,2 г/сут	ВО — 18%, частичный или полный клинический эффект — 85%	УВО и полная клиническая ремиссия — 18%
Sacoub P. et al. [16]	9*	ПЭГ-ИФН- α -2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 0,8—1,2 г/сут (13,5 \pm 2,8) мес	ВО — 89%, полный клинический эффект 100%	УВО — 78%, полная клиническая ремиссия — 89%

Примечание: ВО — вирусологический ответ, УВО — устойчивый вирусологический ответ. * Больные, получавшие ПВТ впервые

терапії в отношении досягнення УВО і ремісії васкуліта (таблиця) [15, 18, 53, 88]. В цих роботах УВО сочетался с позитивним клінічним ефектом в отношении судинистої пурпури в 60—100%, ураження нирок — в 35—62%, периферических нервов — в 25—80% спостережень. Заслуживає уваги висновок про те, що при HCV-асоційованому криоглобулінемічному васкуліті (особливо с ураженням нирок, периферическої нервової системи) потребується більш тривала комбінована ПВТ (до 18—24 місяців), ніж при ХГ С без криоглобулінемії, що дозволяє зменшити частоту рецидивів після скасування лікування [15].

В останні роки в літературі описані єдиничні спостереження успішного застосування пегілюваного ІФН- α у хворих HCV-асоційованим криоглобулінемічним васкулітом. В одному дослідженні, вивчаючи ефективність застосування ПЕГ-ІФН- α -2b (1,5 мг/кг 1 раз в тиждень) в поєднанні с рибавирином (800—1200 мг в добу) на протязі в середньому 13,5 місяців в групі з 9 раніше не лікуваних хворих, УВО був досягнутий у 7 (78%), а повна клініческа ремісія — у 8 (89% >) хворих (таблиця) [16]. По мірі більш широкого впровадження в практику пегілюваних ІФН- α можна очікувати підвищення ефективності лікування хворих ХГ С со СКГ і криоглобулінемічним васкулітом.

Обобщення результатів всіх досліджень, вивчаючи вплив ПВТ на перебіг HCV-асоційованого криоглобулінемічного васкуліта, по думці більшості авторів, свідчать про більш низьку її ефективність у хворих ХГ С с криоглобулінемічним васкулітом, ніж при ХГ С в цілому [15, 17, 26, 32, 54, 68]. Серед факторів, впливаючих на ефективність терапії при криоглобулінемічному васкуліті, крім добре відомих для ХГ С (генотип HCV, рівень віремії, ступінь фіброзу, вік і стать хворих, тривалість лікування і др.), показано значення рівня криокриту і характеру клініческих проявів васкуліта. Установлено, що клініческий ефект виражений, як правило, в отношении не тяжких початкових проявів васкуліта (судиниста пурпура, артралгії, слабкість). Найбільш резистентними до противірусної терапії оказались ураження нирок і периферическої нервової системи [15, 19, 21, 24, 26]. Більш того, нерідко спостереження загострення криоглобулінемічного васкуліта в час лікування ІФН- α , які частіше всього стосуються ураження нирок, невротії, язвенно-некротического кожного васкуліта [10, 12, 15, 20, 26, 34, 41], а також спостереження розвитку криоглобулінемічного васкуліта вперше в час ПВТ [12, 48]. Загострення можуть бути обумовлені імуностимулюючими і антиангіогенними ефектами ІФН- α [12, 20], а також, можливо, механізмами резистентності до ІФН- α .

Особливий інтерес представляють дані літератури, стосуючіся застосування ПВТ у хворих, які мають найбільш прогностически тяжке і резистентне до терапії проявлення васкуліта — ураження нирок. Крім єдиничних спостережень успішного лікування противірусними препаратами HCV-асоційованого криоглобулінемічного гломеруло-

нефриту, існують поки нечисленні роботи, вивчаючи ефективність ПВТ в невеликих групах хворих хроніческим гломеруло-нефритом (криоглобулінемічним і некриоглобулінемічним), асоційованим с HCV-інфекцією [7, 45, 73]. Так, монотерапія ІФН- α в групі з 14 таких хворих (у 59% виявлялась СКГ) привела до зниження рівня протеїнурії, однак не вплинула на рівень креатиніна і не привела до стійкого покращення ниркової функції ні в одному спостереженні [45].

В іншому дослідженні у 20 хворих HCV-асоційованим гломеруло-нефритом (у 85% мезангіокапілярним, у 10% мембранозним і у 5% мезангіо-проліферативним), у 70% з яких виявлялась СКГ, застосовувалась терапія ІФН- α на протязі 12 місяців (у 16 хворих в поєднанні с рибавирином). До кінця лікування вірусологіческа відповідь досягнута у 5 (25%), позитивна динаміка рівня протеїнурії — у 15 (75%) хворих. В той же час у 5 хворих, які мали більш високі початкові рівні віремії і креатиніна, відзначалась негативна динаміка — наростання протеїнурії, погіршення функції нирок. Віддаленні результати лікування не прослідковані [73].

В нещодавно опублікованому дослідженні, вивчаючи 25 хворих криоглобулінемічним мезангіокапілярним гломеруло-нефритом, характеризується протеїнурією нефротического рівня, у 18 хворих після патогенетическої терапії ГКС і плазмаферезом проводилась комбінована терапія ІФН- α (стандартним або пегілюваним) і рибавирином на протязі (18 \pm 10 міс), а 7 хворих, які не лікувались ПВТ, склали контрольну групу. УВО досягнутий у 12 (67% >) з 18 хворих, з яких відзначено значиме зниження рівня протеїнурії і криокриту, зберігаюческа в час 6 місяців спостереження після скасування лікування. У хворих, які не лікувались, і у хворих контрольної групи рівні криокриту і протеїнурії не змінялись. ПВТ (незалежно від її результату) не вплинула на рівень креатиніна [7].

Результати цього дослідження, як і результати вивчення ефективності комбінованої ПВТ при HCV-асоційованому криоглобулінемічному васкуліті в цілому, свідчать про можливість досягнення ремісії криоглобулінемічного гломеруло-нефриту, що дозволяє розглядати етіотропну терапію як найбільш перспективну в час лікування. Однак думки стосуючіся можливості досягнення тривалої ремісії ураження нирок після скасування лікування поки розбіжні, що пов'язано с незначительним числом таких спостережень в літературі. Лише в одній роботі тривалість спостереження за трьома хворими криоглобулінемічним гломеруло-нефритом складала після комбінованої ПВТ від 24 до 36 місяців с повторною біопсією нирки в терміни від 14 до 26 місяців після лікування. У всіх хворих досягнуті УВО і клініческа ремісія гломеруло-нефриту, морфологічески констатовано значиме зниження активності патологіческого процесу. Однак у 2 хворих зберігались імунологіческі відхилення — активність ревматоїдного фактора, зниження рівня комплементу [72]. Збереження імунологіческих відхи-

ний, в том числе криоглобулинемии, после достижения УВО обращает на себя внимание и в других исследованиях [3, 15]. Описаны также наблюдения персистирующей криоглобулинемии и сохранения клинической картины васкулита после достижения УВО в результате ПВТ [50]. Эти наблюдения позволяют рассматривать персистенцию HCV в В-лимфоцитах в качестве возможного механизма резистентности к лечению и причины поздних рецидивов после отмены ПВТ, а также обосновывают применение ее более длительных курсов.

Несмотря на меньшую эффективность ПВТ при HCV-обусловленном криоглобулинемическом васкулите, преобладает мнение, что попытка элиминации вируса с помощью современных противовирусных препаратов должна предприниматься во всех случаях СКГ и криоглобулинемического васкулита, хотя не у всех больных лечение может быть начато с их применения или ограничиться только ПВТ [15, 17, 32, 53, 54]. К настоящему времени не разработано каких-либо единых рекомендаций по тактике лечения больных ХГ С с криоглобулинемическим васкулитом. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости тщательной клинической оценки проявлений заболевания. Лечение рекомендуют начинать с ПВТ при низкой активности васкулита, его начальных проявлениях (сосудистой пурпуре, артралгиях), сенсорной невропатии, а также при низкой активности криоглобулинемического нефрита (умеренный мочевого синдром без или с начальными проявлениями почечной недостаточности, невысокий индекс активности при морфологическом исследовании). Данные литературы свидетельствуют о том, что даже при отсутствии клинических признаков обострения гломерулонефрита результативность ПВТ была ниже (а риск обострения выше) у больных с исходно более высоким уровнем креатинина, более высоким индексом гистологической активности [35, 73]. Обращают на себя внимание и данные литературы о более высокой эффективности лечения в группах больных, получавших патогенетическую терапию до начала ПВТ [7, 15]. Несмотря на возможное влияние на эффективность лечения других факторов (генотипа HCV, стадии фиброза и т. д.), эти результаты позволяют предполагать, что предшествующая патогенетическая терапия улучшает результативность ПВТ, а тактика начала лечения с короткого курса патогенетической терапии предпочтительнее даже в случаях не очень яркого обострения криоглобулинемического нефрита.

Важным моментом в выборе тактики лечения криоглобулинемического васкулита является обнаружение и оценка активности других внепеченочных проявлений HCV-инфекции, не обусловленных криоглобулинемией, которые по степени тяжести могут выходить на первый план и являться относительным или абсолютным противопоказанием к назначению ПВТ. У больных ХГ С со СКГ частота выявления аутоантител (антинуклеарных, антигладкомышечных) и некоторых внепеченочных поражений (синдрома Шегрена, аутоиммунного тиреоидита, рака щитовидной железы, диабета 2 типа, узелкового полиартериита, фиброзирующего альвеолита, В-клеточной неходжкинской лимфомы) была выше, чем у больных без СКГ [8, 9, 32, 33, 68].

Наиболее сложной для выбора лечения является категория больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, у которых применение современной ПВТ оказалось неэффективным или имеются противопоказания к ее применению. Рекомендуются низкие дозы ГКС, которые могут применяться длительно и контролировать основные проявления криоглобулинемического васкулита [26, 32]. Улучшение клинических проявлений криоглобулинемического васкулита отмечено при длительной монотерапии рибавирином, предпринимавшейся при противопоказании к применению ИФН- α , однако такая терапия не приводит к элиминации HCV, и обострения возникают сразу же после отмены препарата [28].

Заслуживает внимания новый подход к патогенетической терапии криоглобулинемического васкулита с ритуксимаба (Мабтера) — химерных моноклональных антител мыши/человека, специфически связывающихся с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Механизм действия препарата обусловлен комплемент- и антителозависимой цитотоксичностью, а также индукцией апоптоза лимфоцитов. Препарат приводит к лимфопении, продолжающейся в течение 6—12 месяцев. Как известно, ритуксимаб нашел основное применение в гематологии для лечения СВ20-положительных В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний, главным образом, неходжкинской лимфомы. В литературе имеются результаты двух исследований эффективности препарата (одно из них контролируемое) в группах, состоящих из 20 и 15 больных криоглобулинемическим васкулитом, резистентным к предшествовавшей терапии (ПВТ, глюкокортикостероиды) [74, 85]. Показано быстрое достижение ремиссии заболевания у 80—100% больных с длительностью ремиссии в течение нескольких месяцев. Представляет интерес положительный эффект лечения наиболее резистентных к другим видам терапии проявлений васкулита — невропатии, кожного язвенно-некротического ангиита, поражения почек (ремиссия почечного процесса достигнута в 1 наблюдении) [85]. Еще в одном исследовании ритуксимаб применялся в качестве терапии первого ряда у 6 больных HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, у 5 из которых наблюдалось поражение почек. Ремиссия или клиническое улучшение (в том числе в отношении поражения почек, язвенно-некротического ангиита и невропатии) достигнута во всех наблюдениях и прослежены на протяжении 18 месяцев [71].

При неэффективности традиционных патогенетических подходов к терапии предложено применение ми-кофенолата мофетила, возможно в сочетании с противовирусной терапией [69, 70].

Узелковый полиартериит

Показано, что HCV-инфекция выявляется у 5—12% больных узелковым полиартериитом и является одним из этиологических факторов этого васкулита, основную роль в этиологии которого, как известно, играет HBV [17,73]. Узелковый полиартериит — второй по частоте системный васкулит, встречающийся при HCV-инфекции. Нередко наблюдается сочетание узелкового полиартериита со СКГ и криоглобулине-

мическим васкулитом. Описаны наблюдения обострения или развития клинических признаков узелкового полиартериита в связи с применением ИФН- α [12]. При HCV-ассоциированном узелковом полиартериите рекомендуется такая же тактика ведения, как при тяжелом криоглобулинемическом васкулите [17]. В литературе представлено несколько наблюдений достижения стойкой ремиссии узелкового полиартериита в результате последовательного применения короткого курса патогенетической (кортикостероиды около 1 месяца в сочетании с плазмаферезами в течение 4—6 недель) и длительной (до 18—24 месяцев) комбинированной ПВТ, которая присоединялась при снижении активности васкулита и на фоне отмены иммуносупрессивной терапии (в некоторых случаях с сохранением низких доз кортикостероидов) [15].

В-клеточная неходжкинская лимфома

Обобщение большого числа эпидемиологических исследований показало, что частота HCV-инфекции среди больных В-клеточной неходжкинской лимфомой (в среднем около 13% со значительными колебаниями в зависимости от региона исследования) превышает среднюю частоту HCV-инфекции в популяции (около 1,5%) и среди больных другими формами лимфопролиферативных заболеваний (около 3%) [39, 58]. При длительном наблюдении за больными ХГ С со СКГ II типа прослеживается трансформация доброкачественной лимфопротиферации в В-клеточную неходжкинскую лимфому [33, 58]. Считают, что риск развития В-клеточной лимфомы у больных СКГ II типа составляет до 10% [54]. У больных ХГ С со СКГ показана высокая частота $t(14;18)$ транслокации, являющейся цитогенетическим маркером фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы, а также возможность регрессии В-клеточных клонов с $t(14;18)$ транслокацией под влиянием ПВТ [38, 87]. Данные литературы, касающиеся применения ПВТ у больных HCV-ассоциированной В-клеточной неходжкинской лимфомой ограничены. В 1996 году была показана возможность регрессии неходжкинской лимфомы с низкой степенью злокачественности параллельно исчезновению HCV-виремии под влиянием ИФН- α у 3 из 6 больных [52]. Позже описаны наблюдения успешной ПВТ у больных с различными формами В-клеточной неходжкинской лимфомы [42, 46, 77]. В исследовании, проведенном в Италии, из 12 больных В-клеточной неходжкинской лимфомой с низкой степенью злокачественности, имевших HCV-инфекцию и получивших комбинированную ПВТ (пегилированными ИФН- α и рибавирином), у 7 (58%) достигнута полная, а у 2 (16%) частичная ремиссия гематологического процесса, соответствующие УВО или только снижению виремии [81]. Эти результаты обосновывают изолированное применение ПВТ у таких больных. При фенотипе с высокой степенью злокачественности ПВТ комбинируется с химиотерапией.

Иммунная тромбоцитопения

Тромбоцитопения — наиболее частое поражение системы крови, наблюдающееся при HCV-инфекции и имеющее различные (иммунные и неиммунные) механизмы развития. В отсутствие гиперспленизма

и сниженной продукции тромбоцитина основными ее механизмами являются аутоиммунный (связанный с продукцией антитромбоцитарных аутоантител) и непосредственный ингибирующий эффект вируса, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоза, на продукцию тромбоцитов в костном мозге [63]. В пользу наличия аутоиммунного механизма тромбоцитопении свидетельствуют: обнаружение антитромбоцитарных антител, наблюдения развития тяжелой тромбоцитопении вследствие терапии ИФН- α , эффективность терапии кортикостероидами [44, 63, 64, 65, 67]. Представляют интерес данные об эффективности микофенолата мофетила в лечении тяжелой аутоиммунной тромбоцитопении, развившейся на фоне терапии ИФН- α и резистентной к лечению кортикостероидами [44]. Показано, что у больных с HCV-ассоциированной иммунной тромбоцитопенией наблюдается менее тяжелое, чем при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, течение и более частая (свыше чем у 50% больных) резистентность к терапии кортикостероидами, что может свидетельствовать о значительной роли механизма ингибирования продукции тромбоцитов в костном мозге [66]. Описывались наблюдения ХГ С с эффективностью ПВТ в отношении тромбоцитопении, резистентной к предшествующей кортикостероидной терапии. Наблюдающаяся при HCV-инфекции иммунная тромбоцитопения требует тщательной оценки (в первую очередь, исключения аутоиммунного механизма) и избирательного подхода к лечению. Данные литературы свидетельствуют о возможности положительного эффекта ПВТ в отношении тромбоцитопении при применении ее в качестве терапии выбора, а не только в случаях резистентности к кортикостероидам [11, 36].

Синдром Шегрена

Этиологическая роль HCV в поражении экзокринных (в первую очередь слюнных) желез и развитии синдрома Шегрена в настоящее время не вызывает сомнений на основании высокой частоты их поражения при HCV-инфекции, доказанного тропизма HCV к слюнным железам [54, 75]. Влияние ПВТ на течение HCV-ассоциированного синдрома Шегрена не изучено. Имеются единичные наблюдения развития или обострения синдрома Шегрена в связи с терапией ИФН- α [27, 80], а также уменьшения проявлений синдрома Шегрена в результате успешной комбинированной ПВТ [27].

Поздняя кожная порфирия

В основе спорадической формы поздней кожной порфирии (ПКП) лежит снижение активности печеночного фермента уропорфириногендекарбоксилазы.

Частота HCV-инфекции составляет среди больных ПКП от 8% до 91% (в среднем около 50%) [40]. HCV, наряду с инфекцией HBV, синдромом перегрузки железом, этаноловым фактором, приемом эстрогенов, рассматривается в качестве одного из основных этиологических факторов этого заболевания, патогенез которого изучен недостаточно. ПВТ может быть эффективна в отношении проявлений ПКП, о чем свидетельствуют единичные наблюдения в литературе, хотя улучшению в течение ПКП не всегда пред-

шествует исчезновение вирусемии [76, 78]. Описаны случаи развития клинических проявлений этого заболевания во время ПВТ [79]. В исследовании, сравнивающем эффективность ИФН- α (5 МЕ 3 раза в неделю) у 22 больных ХГ С с ПКП и у 44 больных ХГ С без ПКП, показано, что ПКП была независимым и значимым отрицательным прогностическим фактором ответа на ПВТ, что, возможно, объясняется наличием синдрома перегрузки железом у больных ПКП [30]. Основным методом лечения ПКП остается кровопускание, которое не только контролирует симптомы заболевания, но и способствует снижению уровней сывороточных аминотрансфераз. Кровопускания рекомендуются у таких больных перед проведением ПВТ для повышения ее эффективности [54].

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай — заболевание кожи и слизистых оболочек (преимущественно полости рта) с иммуноопосредованным механизмом повреждения кератиноцитов. Более частое развитие этого заболевания (в среднем в 2 раза чаще, чем в популяции) среди больных ХГ С, обнаружение HCV RNA методом *in situ* гибридизации в эпителии слизистой оболочки больных красным плоским лишаем позволяет рассматривать HCV в качестве одного из этиологических факторов этого заболевания [57]. Несмотря на единичные описания положительного эффекта ИФН- α в отношении проявлений красного плоского лишая [43], в большом числе исследований показано, что ИФН- α вызывает обострение или провоцирует развитие этого заболевания [22, 57]. ПВТ может быть успешно завершена, несмотря на развитие красного плоского лишая, проявления которого, как правило, регрессируют после ее окончания [22].

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа встречается у больных ХГ С в 2—3 раза чаще, чем при хронических заболеваниях печени другой этиологии и в общей популяции [9]. ПВТ сопровождается улучшением толерантности к глюкозе, что связывают с увеличением клиренса инсулина печенью, снижением уровня свободных жирных кислот [49]. Применение ПВТ безопасно при сахарном диабете 2 типа (в отсутствие его тяжелых осложнений), однако известно, что у генетически предрасположенных лиц ИФН- α вызывает обострение или провоцирует развитие сахарного диабета 1 типа [47, 64].

Аутоиммунный тиреоидит

Несмотря на разноречивость данных литературы, касающихся изучения связи между HCV-инфекцией и аутоиммунным тиреоидитом, преобладает мнение, что HCV может играть роль одного из этиологических факторов этого заболевания и что при ХГ С нередко его латентные формы, проявляющиеся под влиянием ИФН- α . Частота развития признаков аутоиммунного тиреоидита под влиянием ИФН- α колеблется в различных исследованиях от 2,5% до 42% [61]. Наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы не рас-

сматривается в качестве абсолютного противопоказания к ПВТ, однако высокие титры антитиреоидных антител — основной фактор риска развития нарушенной функции щитовидной железы на фоне терапии ИФН- α [8, 47, 54, 61, 68].

Полиартрит, другие редкие внепеченочные поражения

При HCV-инфекции, помимо поражения суставов (артралгии, артриты) в рамках криоглобулинемического васкулита, наблюдается не связанное со СКГ поражение, как правило, мелких суставов, напоминающее ревматоидный артрит, но характеризующееся более мягким (без развития деформаций суставов) течением. Обнаружение HCV в эпителии синовиальной оболочки и в синовиальной жидкости позволяет обсуждать механизмы непосредственного и иммуноопосредованного повреждения. Как правило, противовоспалительные препараты и низкие дозы ГКС рекомендуются для лечения таких больных, однако такое лечение не приводит к полной ремиссии [68]. Несмотря на описанные в литературе наблюдения обострения или развития полиартрита в результате применения ИФН- α [29, 60, 69], считают, что оправданы попытки современной ПВТ, так при достижении УВО наблюдается полная ремиссия артритов, хотя нередко обострения во время лечения, требующие одновременного применения противовоспалительных препаратов либо отмены ПВТ [62, 89]. Описаны единичные наблюдения положительного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли [62].

Среди редко сочетающихся с ХГ С поражений, обращают на себя внимание наблюдения положительного эффекта ИФН- α в отношении роговичных язв Мурена, ассоциированных с HCV-инфекцией [83].

Как правило, прогрессируют или развиваются впервые во время ПВТ фиброзирующий альвеолит, миокардит, системная красная волчанка, системная склеродермия, аутоиммунная гемолитическая анемия, полимиозит (имеются единичные наблюдения положительного эффекта ИФН- α), дерматомиозит, витилиго и другие аутоиммунные синдромы. При некоторых из этих аутоиммунных нарушений ПВТ противопоказана и необходима традиционная иммуносупрессивная терапия либо применение новых патогенетических средств [37, 39, 60, 68, 69, 71].

Заключение

Течение хронической HCV-инфекции у значительной части больных осложняется развитием внепеченочных поражений. Подтверждение роли HCV в развитии внепеченочных синдромов и заболеваний обусловило принципиально новые подходы в их лечении с применением противовирусных препаратов. С внедрением новых эффективных противовирусных препаратов эта терапия, по-видимому, будет играть решающую роль в лечении больных ХГ С с внепеченочными поражениями. В терапии тяжелых форм васкулита, аутоиммунных синдромов сохранит свое значение комбинация противовирусных препаратов с совершенствующейся патогенетической терапией.

*Статья предоставлена
представительством компании
«Хоффманн-Ля Рош Лтд» в Украине*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981.— 190 с.
2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Росс. мед. журнал.— 2001.— 2.— С. 13—18.
3. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Апросина З.Г., Мозолевский Ю.В. Успешное лечение интерфероном-альфа и рибавирином криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией // РЖГГК.— 2004.— 2.— С. 64—67.
4. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Тер. архив.— 2000.— 6.— С. 5—9.
5. Adinolfi L.E., Utili R., Zamprino R. et al. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1997.— 9.— P. 1067—1072.
6. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues // J. Hepatol.— 2004.— 40.— P. 341—352.
7. Alric L., Plaisier E., Thebaud S. et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN // Am. J. Kidney Dis.— 2004.— 43.— P. 617—623.
8. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia // QJM.— 2004.— 97.— P. 499—506.
9. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes // Diabetes Care.— 2005.— 28.— P. 2548—2550.
10. Batisse D., Karmochkine M., Jacquot C. et al. Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alfa // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— 16.— P. 701—703.
11. Benci A., Caramani M., Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon-alpha treatment // Int. J. Clin. Pract.— 2003.— 57.— P. 17—19.
12. Beuthien W., Mellinshoff H.U., Kempis J.V. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature // Clin. Rheumatol.— 2005.— 30.— P. 369—371.
13. Bonomo L., Casato M., Afeltra A., Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon // Am. J. Med.— 1987.— 83.— P. 726—730.
14. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C // Arthritis Rheum.— 1999.— 42.— P. 2204—2212.
15. Cacoub P., Lidove O., Maisonobe T. et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis // Arthritis Rheum.— 2002.— 46.— P. 3317—3326.
16. Cacoub P., Saadoun D., Limal N. et al. PEGylated interferon alfa 2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis // Arthritis Rheum.— 2005.— 52.— P. 911—915.
17. Cacoub P., Saadoun D., Sene D. et al. Treatment of hepatitis C virus-related systemic vasculitis // J. Rheumatol.— 2005.— 32.— P. 2078—2082.
18. Calleja J.L., Albillos A., Moreno-Otero R. et al. Sustained response to interferon-alfa or to interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C virus associated symptomatic mixed cryoglobulinemia // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— 13.— P. 1179—1186.
19. Casato M., Agnello V., Pucillo L.P. et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // Blood.— 1997.— 90.— P. 3865—3873.
20. Cid M.C., Hernandez-Rodriguez J., Robert J. et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity // Arthritis Rheum.— 1999.— 42.— P. 1051—1055.
21. Cresta P., Musset L., Cacoub P. et al. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus // Gut.— 1999.— 45.— P. 122—128.
22. Dalekos G.N., Christodoulou D., Kistis K. et al. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1998.— 10.— P. 933—939.
23. Dammacco F., Sansonno D., Han J.H. et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study // Blood.— 1994.— 84.— P. 3336—3343.
24. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C. et al. The cryoglobulins: overview // Eur. J. Clin. Invest.— 2001.— 31.— P. 628—638.
25. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis // Kidney Int.— 1998.— 54.— P. 650—671.
26. Delia Rossa A., Tavoni A., Baldini C., Bombardieri S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia // Curr. Opin. Rheumatol.— 2003.— 13.— P. 231—237.
27. Doffoel-Hantz V., Loustand-Ratti V., Ramos-Casals M. et al. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin // Re Med. Intern.— 2005.— 26.— P. 88—94.
28. Durand J.M., Cacoub P., Lunel-Fabiani F. et al. Ribavirin in hepatitis C-related cryoglobulinemia // J. Rheumatol.— 1998.— 25.— P. 1115—1117.
29. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // Hepatology.— 1997.— 26 (1)— P. 112S—121S.
30. Fernandez I., Castellano G., De Salamanca R.E. et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C // Scand. J. Hepatol.— 2003.— 38.— P. 314—319.
31. Ferri C., Marzo E., Longobardo G. et al. Interferon alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial // Blood.— 1993.— 81.— P. 1132—1136.
32. Ferri C., Giuggioli D., Cassato M. et al. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies // Clin. Exp. Rheumatol.— 2003.— 21 (Suppl. 31)— P. 78—84.
33. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients // Semin Arthritis Rheum.— 2004.— 33.— P. 355—374.
34. Friedman G., Mehta S., Sherker A.H. Fatal exacerbation of hepatitis C-related cryoglobulinemia with interferon-alfa therapy // Dig. Dis. Sci.— 1999.— 44.— P. 1364—1365.
35. Garini G., Allegri L., Carnevali L. et al. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis.— 2001.— 38.— P. E35.
36. Garcia-Suarez J., Burgaleta C., Hernanz N. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy // Br. J. Haematol.— 2000.— 110.— P. 98—103.
37. Gentile I., Viola C., Reynaud L. et al. Hemolytic anemia during pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: ribavirin is not always the culprit // J. Interferon Cytokine Res.— 2005.— 25.— P. 283—285.
38. Gianelli F., Moscarella S., Giannini C. et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14; 18) translocation // Blood.— 2003.— 102.— P. 1196—1201.
39. Gisbert J.P., Garcia-Buey L., Pajares J.M., Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology.— 2003.— 125.— P. 1723—1732.
40. Gisbert J.P., Garcia-Buey L., Pajares J.M., Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis // J. Hepatol.— 2003.— 39.— P. 620—627.

41. Gordon A.C., Edgar J.D., Finch R.G. Acute exacerbation of vasculitis during interferon-alpha therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinemia // *J. Infect.*, 1998.— 36.— P. 229—230.
42. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— 347.— P. 89—94.
43. Hildebrand A., Kolde G., Luger T.A., Schwarz T. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alpha-2b // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— 33.— P. 880—883.
44. Jerardi E., Rendina M., Francavilla R. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence // *J. Viral Hepat.*— 2003.— 10.— P. 390—393.
45. Johnson R.J., Gretch D.R., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. Effect of alpha interferon therapy // *Kidney Int.*— 1994.— 46.— P. 1700—1704.
46. Kelaidi C., Rollot F., Park S. et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas // *Leukemia.*— 2004.— 18.— P. 1711—1716.
47. Kim J.D., Sherker A.H. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases // *Gastroenterol. Clin. N. Am. J.*— 2004.— 33.— P. 693—708.
48. Kimyai-Asadi A., Gohar K., Kang P. et al. Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature // *J. Drugs Dermatol.*— 2002.— 1.— P. 72—75.
49. Konrad T., Vicini P., Zeuzem S. et al. Interferon-alfa improves glucose tolerance in diabetic and nondiabetic patients with HCV-induced liver disease // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 1999.— 107.— P. 343—349.
50. Levine J.W., Gota C., Fessler B.J et al. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus // *J. Rheumatol.*— 2005.— 32.— P. 1164—1167.
51. Mazzaro C., Lacchin T., Moretti M. et al. Effects of two different alpha-interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1995.— 13, Suppl. 13.— P. 181—185.
52. Mazzaro C., Franzin F., Tulissi P. et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy // *Cancer.*— 1996.— 77.— P. 2604—2613.
53. Mazzaro C., Zorat F., Comar C. et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon // *J. Rheumatol.*— 2003.— 30.— P. 1775—1781.
54. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Am. J. Sci.*, 2002.— 325 (3).— P. 135—148.
55. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Interferon alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— 330.— P. 751—756.
56. Naarendorp M., Kallermuchikkal U., Nuovo G.J., Gorevic P.O. Long-term efficacy of interferon-alfa for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection // *J. Rheumatol.*— 2001.— 28.— P. 2466—2473.
57. Nagao Y., Sato M. Hepatitis C and lichen planus // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— 19.— P. 1101—1113.
58. Negri E., Little D., Boiocchi M. et al. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review // *Int. J. Cancer.*— 2004.— 111.— P. 1—8.
59. Oduin J., D'Costa D., Freeth M. et al. Cryoglobulinemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2001.— 16.— P. 403—406.
60. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 1996.— 25.— P. 283—291.
61. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*— 2004.— 3.— P. 388—393.
62. Palazzi C., Olivieri I., Cacciatore P. et al. Management of hepatitis C virus-related arthritis // *Expert Opin. Pharmacother.*— 2005.— 6.— P. 27—34.
63. Panzer S., Seel E. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review. *Wiener Med. Wochenschr.*— 2003.— 153.— P. 417—420.
64. Pellicano R., Smedile A., Peyre S. et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy inpatients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view // *Minerva Gastroenterol. Dietol.*— 2005.— 51.— P. 55—61.
65. Pockros P.J., Duchini A., McMillan R. et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— 97.— P. 2040—2045.
66. Rajan S.K., Espina B.M., Liebman H.A. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura // *Br. J. Haematol.*— 2005.— 129.— P. 818—824.
67. Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., Lopez-Medrano F. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis virus infection: clinical description of 35 cases // *Medicine (Baltimore).*— 2003.— 82.— P. 87—96.
68. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M., Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Rheumatology.*— 2003.— 42.— P. 818—828.
69. Ramos-Casals M., Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus.*— 2005.— 14 (1).— P. 64—72.
70. Reed M.J., Alexander G.J., Thiru S., Smith K.G. Hepatitis C-associated glomerulonephritis — a novel therapeutic approach // *Nephrol. Dial. Transp.*— 2001.— 16.— P. 869—871.
71. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Long-term effects of anti-CD monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2004.— 19.— P. 3054—3061.
72. Rossi P., Bertani T., Baio P. et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy // *Kidney Int.*— 2003.— 63.— P. 2236—2241.
73. Sabry A.A., Sobh M.A., Sheaaashaa H.A. et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2002.— 17.— P. 1924—1930.
74. Sansonno D., De Re V., Lauletta G. et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20 // *Blood.*— 2003.— 101.— P. 3818—3826.
75. Sene D., Limal N., Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review // *Metabolic Brain Disease.*— 2004.— 19.— P. 357—381.
76. Sheikh M.Y., Wright R.A., Burruss J.B. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— 43.— P. 529—533.
77. Svoboda J., Andreadis C., Downs L.H. et al. Regression of advanced non-splenic marginal zone lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Leuk. Lymphoma.*— 2005.— 46.— P. 1365—1368.
78. Takikawa H., Yamazaki R., Shoji S. et al. Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda // *J. Hepatol.*— 1995.— 22.— P. 249—250.
79. Thevenot T., Bachmeyer C., Hammi R. et al. Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon/ribavirin therapy for chronic viral hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2005.— 42.— P. 607—608.
80. Unoki H., Moriyama A., Tabaru A. et al. Development of Sjogren's syndrome during treatment with recombinant human interferon-alpha-2b for chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol.*— 1996.— 31.— P. 723—727.
81. Vallisa D., Bernuzzi P., Arcaini L. et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-

Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— 23.— P. 468—473.

82. *Weng W-K., Levy S.* Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis // *Leukemia Lymphoma.*— 2003.— 44.— P. 1113—1120.

83. *Wilson S.E., Lee W.M., Murakami C. et al.* Mooren's corneal ulcers and hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— 329.— P. 62.

84. *Yebra M., Barrios Y., Rincon J et al.* Severe cutaneous vasculitis following intravenous infusion of gammaglobulin in a patient with type II mixed cryoglobulinemia // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2002.— 20.— P. 225—227.

85. *Zaja F., De Vita S., Mazzaro C. et al.* Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia // *Blood.*— 2003.— 101.— P. 3827—3834.

86. *Zignego A.L., Brechot C.* Extrahepatic manifestations of HCV-infection: facts and controversies // *J. Hepatol.*— 1999.— 31.— P. 369—376.

87. *Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. et al.* The effect of antiviral therapy on t (14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Blood.*— 1997.— P. 1555—1559.

88. *Zuckerman E., Keren D., Slobodin G. et al.* Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha // *J. Rheumatol.*— 2000.— 27.— P. 2172—2178.

89. *Zuckerman E., Yeshurun D., Rosner I.* Management of hepatitis C virus-related arthritis // *BioDrugs.*— 2001.— 15.— P. 573—584.