

Особенности клинико-лабораторных проявлений системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) у больных с HCV-инфекцией

Белорусский государственный медицинский университет

Общими чертами ревматических заболеваний являются: неопределенность этиологии; иммунопатологические процессы, определяющие развитие этих заболеваний и характеризующиеся продукцией антител и иммунных комплексов при неспособности организма подавлять их активность; прогрессирующий характер тканевых изменений с нарастанием дефекта функции различных органов и систем [16]. Каждое из включенных в группу СЗСТ заболеваний имеет свои особенности происхождения, своеобразие спектра иммунных расстройств и относительную индивидуальность набора аутоантител, а также свою клиническую картину, в которой «общим» является лишь наименование вовлеченных в болезнь органов, при этом имеющих свою специфику поражения [1, 2]. Поражение опорно-двигательного аппарата наблюдалось у большинства больных. Но артропатия при ХГС на фоне СЗСТ обычно не является доминирующим синдромом и не сопровождается значительным нарушением функции суставов [11, 13].

Проанализирована клиническая симптоматика поражения печени у 44 больных ревматическими заболеваниями в сочетании с HCV-инфекцией, в которую вошли 30 пациентов с РА С, СКВ С – 7, СС С – 4, ПСШ С – 3.

Клинические проявления хронического гепатита (слабость, утомляемость, отсутствие аппетита, тошнота, вздутие живота, неопределенные боли в верхней половине живота и в правом подреберье) отмечены у 57% больных ревматическими заболеваниями, инфицированными вирусом гепатита С.

Как следует из таблицы 1, клинические проявления поражения печени у большинства обследованных (гепатомегалия – 15,5%, гиперферментемия – 12,6%) не резко выражены и доминирует полиартралгия, свойственная для большинства ревматических заболеваний, что в целом позволяет утверждать некоторым авторам о наличии «масок» вирусных гепатитов при ревматических заболеваниях [12].

Таблица 1

Частота встречаемости некоторых синдромов при ревматических заболеваниях в сочетании с ХГС

| Признак | {n=44} | число | % |
|---|--------|-------|------|
| Наличие болевых синдромов в правом подреберье | | 5 | 8,6 |
| Увеличение печени | | 9 | 15,5 |
| Перенесенный гепатит в анамнезе | | 7 | 12,6 |
| Боли в эпигастальной области | | 11 | 18,9 |
| Иктеричность склер и кожных покровов | | 2 | 3,5 |
| Гиперферментемия (АЛТ) | | 7 | 12,6 |
| Гипертермия неуточненного происхождения | | 3 | 5,2 |
| Артралгии | | 23 | 39,7 |

При проведении линейного регрессионного анализа между клиническими и лабораторными показателями выявлена корреляция между выраженностью желтухи и уровнем билирубина ($r=0,55$ $p<0,05$), гаммаглобулина ($r=0,6$ $p<0,05$) и

величиной СОЭ ($r=0,54$ $p<0,05$). Также коррелировали между собой показатели размеров печени и портальной вены с выраженностью иктеричности склер и кожных покровов ($r=0,56$ $p<0,05$ и $r=0,55$ $p<0,05$) соответственно.

Ревматоидный артрит в сочетании с гепатитом С

На первом этапе диагностического поиска определенная роль в оценке функционального состояния печени у больных РА принадлежит клиническим и биохимическим методам обследования. В данном контексте клинко-инструментальное исследование было выполнено 143 пациентам с РА, среди которых было 30 больных РА с хроническим гепатитом С, 98 пациентов РА без признаков поражения гепатотропными вирусами, 6 – с хроническим невирусным поражением печени, 6 – с хроническим гепатитом В и 3 больных с микст-гепатитами (ХГВ и ХГС) при РА.

Длительность существования ревматоидного артрита увеличивается от подгруппы РА В, к РА С, далее к РА в сочетании с микстгепатитом и, наконец, к РА в сочетании с ХГ, где длительность РА составила $13,4\pm 0,7$ года (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика подгрупп больных РА

| Диагноз | Возраст | Длит. ХГС С гепатита | Длит. заболевания |
|----------------|----------------|-------------------------|----------------------|
| РА (n=98) | $45,6\pm 2,33$ | | $9,2\pm 1,0$ |
| РА В (n=6) | $31,0\pm 4,42$ | | $6,3\pm 0,5$ |
| РА С (n=30) | $47,6\pm 2,54$ | $3,3\pm 0,4$ | $8,9\pm 1,2$ |
| РА микст (n=3) | $45,3\pm 6,01$ | $5,0\pm 1,5$ | $9,7\pm 3,2$ |
| РА ХГ (n=6) | $64,4\pm 3,97$ | | $13,0\pm 3,7$ |

При РА в сочетании с вирусным микстгепатитом средняя длительность заболевания составила $9,7\pm 3,2$ года, т. е. при длительном течении основного заболевания (в данном случае РА) вероятность получения сопутствующей вирусной коинфекции значительно выше. При РА без гепатита средняя длительность заболевания составила $9,2\pm 1,1$ года, при РА С – $8,9\pm 1,2$, т. е. длительность заболевания в обеих подгруппах (РА и РА С) практически одинакова, при РА В она составляет $6,3\pm 0,5$ лет.

Подгруппы РА С и РА не отличаются по возрасту, но были достоверные различия по стадии заболевания пациентов. Так, при РА с гепатитом С чаще регистрируется II стадия заболевания, при РА без гепатита в подобной же возрастной группе с одинаковой продолжительностью заболевания нами регистрировалась преимущественно III рентгенологическая стадия заболевания (коэффициент тау-Кенделла между группами РА и РА С = $0,26$, $p=0,02$). Данный факт свидетельствует о более доброкачественном течении деструктивного процесса в суставах, меньшем количестве эрозий в костной ткани при сочетании РА и гепатита С.

О различии в степени активности заболевания свидетельствуют сопоставления групп больных с РА, где она была в основном II и III; с РА С – I, II и значительно реже III, данные достоверны ($p<0,05$). При микст гепатитах и ХГ пациенты с РА имеют, как правило, III рентгенологическую стадию заболевания. Степень активности при РА в сочетании с гепатитами С или В-II; при микст гепатитах

наиболее часто регистрируется III степень активности, то есть коинфекция может увеличивать общую степень активности заболевания.

Как и большинство пациентов с хроническим гепатитом С [14], больные с РА С не знали о наличии в их крови вируса в 40,0% случаев. Обобщенно путь и причины заражения HCV-инфекцией при РА представлены в таблице 3, из которой видно, что на долю медицинских вмешательств у больных РА приходится до трети всех возможных путей инфицирования вирусом гепатита С, в основном обусловленные обширными хирургическими вмешательствами и необходимостью проведения переливания крови и ее компонентов. Асоциальный образ жизни – причина 26,6% случаев инфицирования ВГС.

Таблица 3

Возможные причины заражения ВГС при РА

| Признак (п больных РА С = 30) | Частота обнаружения | % обнару- жения |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Гемотрансфузии | 5 | 16,6 |
| Экстрокорпоральные процедуры | 3 | 10,0 |
| Эндопротезирование | 2 | 6,6 |
| Профессиональная деятельность | 1 | 3,3 |
| Урогенный (половой) | 5 | 16,6 |
| Наркомания, алкоголизм | 3 | 10,0 |
| Ложноотрицательные (при скрининге) | 2 | 6,6 |
| Не установлен | 16 | 53,3 |

В результате скринингового обследования группы с применением методов ИФА с последующим контролем крови на РНК ВГС выявлено 19,9% вирусоносителей, не представляющих о наличии в их организме HCV-инфекции, при этом 6,6% были серонегативны по иммуноферментной, то есть массовой методике обследования и представляли собой наибольшую опасность в плане передачи вируса.

При анализе сопутствующих диагнозов и некоторых клинических проявлений у пациентов с РА в сочетании с парентеральными гепатитами обращает на себя внимание, что полиартралгия служит одним из доминирующих симптомов во всех подгруппах больных РА, но частота ее встречаемости максимальна при РА В и РА в сочетании с хроническим гепатитом С (62,96%). При РА без признаков поражения печени преобладал полиартрит с типичными изменениями в суставах. В то же время скованность в суставах наиболее патогномична для суставной формы РА и отмечена в 51,1%. Ни в одной группе пациентов с хроническими гепатитами этот показатель не был превышен. Из чего следует, что наличие патологии печени модифицирует течение ревматоидного артрита, увеличивая выраженность артралгий и уменьшая проявления утренней скованности.

Характер почечной патологии в исследованной группе указывает на преимущественное развитие гломерулонефрита у пациентов с РА С по сравнению с больными РА без инфицирования вирусом гепатита С. Хронический пиелонефрит, амилоидоз почек и развитие ХПН были характерными в подгруппе с РА и микстгепатитами, а также при РА в сочетании с хроническим невирусным поражением печени [15]. Данный факт может быть объяснен большей

продолжительностью заболевания (РА) в данных подгруппах и, соответственно, пациенты с РА в данных подгруппах имели осложненное течение артрита.

При РА в сочетании с хроническим гепатитом в 10 % регистрируется почечная патология. При РА на фоне хронического гепатита С – гломерулонефрит диагностировали в 3,7 % случаев, амилоидоз и пиелонефрит – в 7,4% случаев.

Процентное выявление гастроэнтерологической патологии также увеличивалось с увеличением давности РА. Так в дебюте РА гастродуоденит регистрировали в 2,1% случаев. Через три года течения ревматоидного артрита с гепатитом С хронические язвы двенадцатиперстной кишки и желудка отмечены в 11,1% случаев. Через 10 лет число больных с гастродуоденальными проблемами составляло 20%, особенно в группе РА ХГ. Таким образом с развитием РА прогрессивно увеличивалось число заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Хронический холецистит и желчекаменная болезнь встречались примерно одинаково во всех подгруппах, соответственно в 5,8% и 9,3%.

Регистрируемая сердечно-сосудистая патология при РА свидетельствует в пользу преимущественного наличия ИБС, что согласуется с данными литературы [6]. В целом в подгруппе больных с ревматическими заболеваниями без ХГС ИБС регистрировалась достоверно чаще, чем в группе больных с ХГС $\chi^2 = 3,84$, $p=0,05$. В исследованных группах ИБС выявлена у трети пациентов при РА в сочетании с гепатитом против 10,6 % при РА без гепатита. Также нами зарегистрировано наличие миокардиодистрофии у 2,1 % больных РА, которая не регистрировалась при РА в сочетании с хроническими заболеваниями печени.

Прочие клинические симптомы и сопутствующие заболевания, зарегистрированные в исследуемой группе больных РА представлены в таблице 4.

Некоторые клинические симптомы и сопутствующие заболевания, зарегистрированные в подгруппах больных РА

| Признак (N=143) | Число больных | % встречаемости |
|--------------------|---------------|-----------------|
| Миокардиодистрофия | 2 | 1,4 |
| Гастродуоденит | 31 | 21,6 |
| Пиелонефрит | 2 | 1,4 |
| Пневмосклероз | 8 | 5,6 |
| Лимфоаденопатия | 8 | 5,6 |
| С-м Иценко-Кушинга | 2 | 1,4 |
| Анорексия | 4 | 2,8 |
| Иктеричность кожи | 4 | 2,8 |

Патология щитовидной железы у лиц с ревматическими заболеваниями на фоне ХГС отмечена достоверно чаще ($\chi^2 = 3,86$, $p=0,05$), чем в группе пациентов ревматического профиля без ХГС. При РА С наличие патологии щитовидной железы зарегистрировано в 7,4 % пациентов. У больных РА С сочетание с хламидийным поражением суставов отмечено в 3,7 %, ревматоидные узелки на разгибательной поверхности предплечий – 7,4%, синдром Стилла у взрослых – 3,7%.

Одним из факторов затрудняющих диагностику хронического гепатита С является то обстоятельство, что в патогенезе заболевания существуют достаточно длительные периоды с нормальным уровнем гепатоспецифических ферментов. С другой стороны, поражения печени в группе пациентов с РА без клинических данных в пользу гепатита встречалось достаточно часто, так в скринингом исследование крови больных РА без маркеров вирусной инфекции в 30% выявляется увеличение аминотрансфераз без клинически верифицированного гепатита.

В нашем исследовании уровни трансаминаз в группе РА без гепатита составили для АЛТ – $55,4 \pm 9,78$ ед., и АСТ – $64,6 \pm 17,3$ ед., также имела место умеренная билирубинемия (в среднем $28,9 \pm 10,2$ мкмоль/л).

При сравнении биохимических показателей в подгруппах РА отмечено, что нет достоверного различия при сочетанном протекании РА с вирусными гепатитами между собой, но достоверны различия в уровне трансаминаз и криоглобулинов между РА и РА С.

Уровень криоглобулинов был достоверно различен только между РА без гепатита и РА ХГ. Уровень гемоглобина также достоверно был ниже нормы во всех подгруппах больных РА с наименьшими показателями при суставной форме РА без гепатита. СОЭ было максимальным при РА ХГ и минимальным при РА микстгепатите. Прослеживается увеличение СОЭ с возрастанием выраженности белковосинтетической функции печени, особенно актуальной при длительном существовании РА и присоединении хронического гепатита. Различия достоверны между РА без гепатита и РА в сочетании с микстгепатитами.

Изменения в величине СОЭ пропорциональны отклонениям в белковом спектре. В подгруппах с высоким уровнем общего белка, как правило, отмечалось и более ускоренное СОЭ. Общий белок максимален при РА В и минимален при РА.

Таким образом, на биохимическом уровне подтверждается снижение лабораторной активности при сочетании РА с патологией печени и ХГС в частности.

Системный склероз в сочетании с гепатитом С

Больные с СС (19 человек) также были проанализированы в подгруппах СС С и СС ХГ. Однако учитывая, что в подгруппе больных с системным склерозом вирусный гепатит С, как и хронический невирусный гепатит, диагностированы только в 4 случаях, то у пациентов были проанализированы лишь отдельные клинические данные.

У пациентов с системным склерозом без гепатита заболевание протекает с наличием непродолжительной утренней скованности в абсолютном большинстве случаев. В исследованной группе больных СС часто регистрировали вторичный синдром Иценко-Кушинга – у 67,1 % пациентов, как результат длительной терапии ГКС. Частота встречаемости некоторых синдромов у больных СС была следующей: пневмосклероз – у 66,7%, эзофагит – у 16,7%, нефрит и ХПН – у 16,7%, полиартралгия – у 33,3%, утренняя скованность – у 16,7%, синдром Рейно у 66,7% пациентов. Отмечались также слабость и похудание в 16,7% случаев. Достаточно часто в подгруппе больных СС был обнаружен хронический тонзиллит – в 67,7 % случаев и в 50 % при сочетанной патологии (СС и ХГС).

Характер поражения сердечно-сосудистой системы при СС свидетельствует в пользу наличия кардиосклероза в основной группе и отсутствия какого-либо

поражения сердца при СС в сочетании с HCV-инфекцией, что по-видимому, связано с различным возрастом в исследованных подгруппах.

Наличие гепатита вирусной или неустановленной этиологии сопровождается частым обнаружением патологии почек в виде нефрита, что в группе больных системным склерозом зарегистрировано только в 16,7 % случаев. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [10]. ХПН и амилоидоз как исходы хронического гломерулонефрита диагностировали в 16,7 % случаев в подгруппе больных с системным склерозом без гепатита, что не встречалось при СС в сочетании с хроническим гепатитом С.

Системная красная волчанка в сочетании с гепатитом С

Результаты исследований частоты выявления HCV-инфекции при системной красной волчанке по данным литературы противоречивы. Подчеркивается, что при их оценке нужно быть очень осторожным, поскольку при СКВ могут регистрироваться разнообразные типы антител, не имеющих патогенетического значения [5]. Так, J. Fonseca и соавт. выявили антитела к HCV у 12 % больных СКВ, однако только у одного из 5 в течение была подтверждена при использовании полимеразной цепной реакции [3].

Больные СКВ (39 пациентов) были подразделены на подгруппы СКВ С – 7 человек, СКВ ХГ-5, СКВ без гепатита 27 пациентов. Возможными путями инфицирования вирусом гепатита С в исследуемой группе больных СКВ являлись оперативные вмешательства – 16,7 %, экстракорпоральные процедуры – 10%, парентеральное применение наркотиков – 7,1%. В 29,7 % причина заболевания не была установлена. У 24,1 % пациентов с СКВ С были анамнестические указания на перенесенный вирусный гепатит С.

В подгруппах больных СКВ ХГ в сравнении с СКВ без гепатита, была достоверная разница в возрасте пациентов: $42,2 \pm 7,1$ лет при СКВ ХГ против $30,1 \pm 2,7$ лет при СКВ. При СКВ без гепатита в сравнении с СКВ, протекающей с гепатитом С (СКВ С), прослеживалась четкая тенденция в различии по длительности заболевания. При СКВ С $4,71 \pm 1,21$ года; СКВ без гепатита (СКВ) – $7,71 \pm 1,39$ лет, то есть гепатит С чаще встречался при небольшой длительности СКВ, а иногда в дебюте заболевания. Данные по возрасту в исследованных группах идентичны: СКВ $30,1 \pm 2,7$ года; СКВ С – $28,0 \pm 3,5$ лет. Продолжительность ХГС при СКВ составила $1,8 \pm 0,58$ года. В подгруппе СКВ ХГС заметно реже диагностируется люпус-нефрит, что согласуется с данными литературы [9].

В подгруппе СКВ С поражение сердечно-сосудистой системы протекало в основном по типу миокардиодистрофии, реже кардита, как правило, без артериальной гипертензии. Наличие гепатита при СКВ сопровождалось более низкой активностью системной красной волчанки и, соответственно, менее агрессивной терапией ГКС. В исследуемой группе больных СКВ С не зарегистрировано синдрома Иценко-Кушинга, в то же время при СКВ без гепатита синдром Иценко-Кушинга отмечен в 7,1% случаев.

Больные с сочетанной патологией (СКВ С) не отмечали утренней скованности, которая имела место у пациентов СКВ без гепатита. Синдром Рейно достоверно чаще отмечен при ревматических заболеваниях по сравнению с пациентами с ХГС $s_2 = 6,13$, $p=0,013$. При СКВ С синдром Рейно зарегистрирован в 14,3% случаев, при СКВ ХГ-16,7% и в 21,4% при СКВ без гепатита.

Поражение гастродуоденальной системы при СКВ в сочетании с гепатитом С характеризовалось развитием гастродуоденита в 13,7 % наблюдений, при СКВ в целом, данный показатель не превышал 3,7 %. Наличие гепатита при СКВ приводило к увеличению жалоб на тошноту у 16,7% больных.

В исследованных подгруппах выявлены достоверны различия по уровню аминотрансфераз. Так, при СКВ АЛТ и АСТ были соответственно $24,6 \pm 5,49$ ед. и $19,1 \pm 2,7$ ед., а при СКВ С полученные данные были в три раза выше: $77,3 \pm 18,5$ (АЛТ) и $65,3 \pm 16,2$ (АСТ). Несмотря на наличие вирусного гепатита, не было повышения уровня билирубина в исследуемой подгруппе. При СКВ С был достоверно повышен уровень ЩФ: при СКВ – $72,1 \pm 13,2$ ед., при СКВ С – $124,0 \pm 6,3$ ед. Следовательно, ХГС при СКВ протекает с субклиническим холестаазом, однако не приводящим к развитию желтухи. Уровень ЩФ в подгруппе СКВ ХГ был в 4 раза выше, чем при СКВ ($p < 0,05$). Не было различий в лабораторных данных в подгруппах СКВ С и СКВ ХГ. В подгруппе СКВ С в сравнении с СКВ без гепатита достоверно различался лишь уровень гемоглобина. При СКВ он составил $99,0 \pm 7,9$ г/л.

При СКВ С уровень гемоглобина был $121,0 \pm 5,9$ г/л, что может быть связано с меньшей, чем в основной группе, продолжительностью и активностью заболевания.

Таким образом, наличие гепатита при СКВ может изменять характер клинических проявлений как в сторону доброкачественности течения ревматической патологии, так и в сторону утяжеления, что в большей степени связано с возрастом больных СКВ при инфицировании вирусом гепатита С. Сочетанная патология в зрелом возрасте протекает более благоприятно.

Клинические проявления при первичном синдроме Шегрена (ПСШ) в сочетании с ХГС

В настоящее время особая роль HCV-инфекции в патогенезе патологии экзокринных желез не вызывает сомнений. Тропизм HCV-инфекции к слюнным железам обсуждается на основании достаточно высокой частоты выявления лимфоцитарного сиалоденита и возможностью обнаружения HCV-РНК в нативной слюне. По литературным данным, у больных с HCV-инфекцией морфологические признаки ПСШ выявляются в 14 – 77% случаев [8].

При криоглобулинемии, ассоциированной с HCV, часто обнаруживаются признаки сухого синдрома и сиалоденит, что послужило стимулом для более активных поисков доказательств существования связи между HCV-инфекцией и признаками первичного синдрома Шегрена. Оказалось, что частота обнаружения признаков HCV-инфекции у больных с ПСШ доходит до 19 % [4]. Как и при других состояниях, у больных с ПСШ, имеющих признаки инфицированности HCV, чаще обнаруживаются ревматоидный фактор и криоглобулины [7].

В исследуемую группу больных с ПСШ вошло 13 пациентов, из которых 3 были с гепатитом С и 3 с хроническим не вирусным гепатитом. При изолированном течении ПСШ без верифицированного гепатита С пациенты отмечали слабость, наличие тяжести в правом подреберье в 25 % случаев, утренней скованности в суставах у 10 % пациентов. В нескольких случаях фиксировалась лихорадка до субфебрильных значений. В исследуемой группе пациентов не зарегистрировано поражения верхних отделов ЖКТ.

Клинико-лабораторные признаки поражения печени определялись у 87% больных с синдромом Шегрена, инфицированных ВГС (в сравнении с 8 – 16 % пациентов без признаков наличия HCV-инфекции). Верификация хронического гепатита С, как правило, совпадала с выявлением ксерофтальмии и ксеростомии у абсолютного большинства пациентов ПСШ С, когда частота выявления ксеростомии и ксерофтальмии при изолированном течении ПСШ составляла от 62,5% до 87,5% случаев.

Частота обнаружения герпетической инфекции при первичном синдроме Шегрена в сочетании с вирусным гепатитом С составляла 33,3 %, что выше, чем при изолированном течении первичного синдрома Шегрена – 12,5 %.

Поражение почек в виде хронического гломерулонефрита при первичном синдроме Шегрена в сочетании с HCV-инфекцией установлено у 33,3 % пациентов, что достоверно выше, чем в подгруппе больных с ПСШ – 12,5 %.

В целом, несмотря на полученные свидетельства накопления HCV-положительных больных среди пациентов с ПСШ и лиц с сухим синдромом среди HCV-инфицированных больных, остается много связанных с этим вопросов. Прежде всего не исключено, что приведенные факты обусловлены простым совпадением двух довольно распространенных заболеваний. Неясно также, следует ли рассматривать больных с HCV-инфекцией и лимфоцитарным сиалоаденитом как пациентов со вторичным синдромом Шегрена. И, наконец, возможная роль HCV-инфекции в развитии ПСШ нуждается в дальнейшем обсуждении и доказательствах.

Согласно результатам проведенных исследований, наличие вирусного гепатита С при ревматической патологии приводит к более доброкачественному течению ревматоидного артрита и других системных заболеваний соединительной ткани.

Относительно благоприятное течение ревматической патологии на фоне гепатита С обусловлено снижением продукции аутоантител в печени, при этом активность репликации вируса гепатита С не соответствует уровню цитолиза, определяемому по величине АЛТ.

Полученные данные свидетельствуют о незначительной роли вируса гепатита С в генезе ревматических заболеваний, однако общие звенья патогенеза при обоих прогностически неблагоприятных заболеваниях способствуют частому выявлению перекрестных синдромов и препятствуют проведению классических схем терапии ревматоидного артрита и системных заболеваний соединительной ткани (СКВ, СС, ПСШ).

Литература

1. Лабораторно-инструментальная диагностика ревматических болезней: метод. рекомендации / БГМУ; сост. Н. А. Мартусевич. Минск: БГМУ, 2003. 27 с.
2. Ревматические болезни: руководство для врачей / под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. 520 с.
3. A complex case of hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus / J. Fonseca [et al.] // Clin. Rheumatol. 1999. Vol. 18, № 5. P. 414 – 416.
4. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome / D. Sene [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65, № 3. P. 394 – 397.
5. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome / M. Debandt [et al.] // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22, № 1. P. 56 – 61.

6. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis. Rheum.* 2005. Vol. 52, № 3. P. 722 – 732.
7. Cervoni, E. High prevalence of hepatitis C antibody and RNA in patients with Sjogren's syndrome / E. Cervoni // *Semin. Arthritis. Rheum.* 2000. Vol. 29, № 4. P. 266.
8. Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjogren's syndrome / C. Scott [et al.] // *Histopathology.* 1997. Vol. 30, № 1. P. 41 – 48.
9. Danesh, F. Lupus membranous glomerulonephritis mimicking hepatitis C-associated nephropathy / F. Danesh, P. Lynch, Y. Kanwar // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. Vol. 39, № 3. P. 19.
10. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis / A. Ascherio [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 334, № 5. P. 327 – 332.
11. Katz, J. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal diseases / J. Katz, G. Lichtenstein // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1998. Vol. 27, № 3. P. 533 – 562.
12. Killenberg, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C / P. Killenberg // *Semin. Gastrointest Dis.* 2000. Vol. 11, № 2. P. 62 – 68.
13. Parke, A. Hepatic disease, the gastrointestinal tract, and rheumatic disease / A. Parke, D. Parke // *Curr. Opin. Rheumatol.* 1994. Vol. 6, № 1. P. 85 – 94.
14. Risk factors for hepatitis C virus infection / Z. Mijailovic [et al.] // *Med. Pregl.* 2003. Vol. 56, № 11 – 12. P. 511 – 515.
15. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis / P. Wiland [et al.] // *Clin. Rheumatol.* 2004. Vol. 23, № 3. P. 193 – 198.
16. Walker, N. Liver abnormalities in rheumatic diseases / N. Walker, R. Zurier // *Clin. Liver Dis.* 2002. Vol. 6, № 4. P. 933 – 946.