

# ПЕРЕДОВАЯ

## Ревматоидный артрит и гепатотропные инфекции. В чем суть проблемы?

*Р.М.Балабанова*

*ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Для ревматологии в последние годы особенно актуальными стали проблемы, возникающие на стыке нескольких медицинских специальностей: ревматологии и кардиологии, в связи с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, укорачивающих продолжительность жизни пациентов на 10-15 лет; ревматологии и эндокринологии в связи с проблемой метаболических нарушений и остеопороза; ревматологии и гастроэнтерологии из-за частоты серьезных лекарственных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных.

Не менее важной представляется проблема возникновения или активации инфекции при ревматических заболеваниях, в частности, гепатотропных вирусов, занимающих одно из лидирующих мест по распространенности в популяции. Высокая инфицированность населения вирусами гепатита делает значительным риск развития хронических вирусных заболеваний печени и у больных ревматоидным артритом (РА), наиболее распространенным аутоиммунным ревматическим заболеванием.

К настоящему времени известно более 10 вирусов, вызывающих гепатиты (ВГ): ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД, ВГЕ, ВГЕ, ВГГ, а также герпесвирусы – цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.

Способность к хронизации в виде персистенции и латентно (в течение нескольких десятков лет) протекающей инфекции доказана для ВГВ, ВГС. Персистенция инфекции помимо специфических изменений в печени, таких как фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, вызывает развитие внепеченочной патологии, в основе которой лежит депозиция иммунных комплексов, что сближает клинику гепатитов с клиникой РА, нередко вызывая затруднения в постановке диагноза и еще большие – в тактике ведения больных, особенно при комбинации двух заболеваний.

Заражение вирусными гепатитами В и С проис-

ходит через биологические жидкости инфицированного человека. Поэтому в группу риска входят лица с частым парентеральным введением препаратов, реципиенты крови и ее составляющих, а также дети, рожденные от HCV- РНК или HBV-ДНК позитивных матерей.

Особую опасность представляет гепатит С в связи с тем, что большинство инфицированных считают себя здоровыми из-за отсутствия клиники гепатита (желтушного периода), являясь при этом потенциальными источниками инфекции.

Парентеральный путь заражения HCV и HBV обусловлен тем, что эти вирусы инфицируют не только клетки печени, но и мононуклеары периферической крови, костного мозга. Причем ДНК HBV сохраняется в мононуклеарах в течение 70 мес. после разрешения острой фазы инфекции [1, 2].

Наличие вирусной ДНК в мононуклеарах даже при ее отсутствии в клетках печени является риском развития реинфекции. Семь пациентов, находившихся на гемодиализе, в 54% случаев при HBS Ag негативности выявляли способность к транскрипции ДНК HBV в мононуклеарах периферической крови [3].

Возможна вертикальная передача вируса, о чем свидетельствует тот факт, что у 30% новорожденных от HBS Ag «+» матерей находят в мононуклеарах HBV ДНК [4]. Указывают на то, что активация инфекции может быть спровоцирована вакцинацией против гепатита В [3, 4, 5].

Особого внимания заслуживает гепатит С, вирус которого в качестве причины гепатита был идентифицирован лишь в 1975 г., а рекомбинантная технология для определения РНК вируса была разработана Choo et al. через 10 лет – в 1989 г. [8]. Вирусом гепатита С инфицировано около 3% популяции. Он является главной причиной трансплантации печени, печеночно-опосредованной летальности. Как указывалось выше, особенностью этой инфекции является асимптоматичное течение, в результате чего 77-85% острой формы гепатита переходит в хроническую с персистенцией вируса не только в клетках печени, но и внепеченочно.

В качестве причин персистенции HCV указывают на экстенсивную мутацию генома вируса

как до презентации антигена, так и при репликации вируса, а также ингибицию вирусом внутриклеточной сигнализации продукции интерферона и других противовирусных защитных барьеров хозяина.

Для гепатотропных вирусов характерен практически тот же репертуар иммунных нарушений, что и для РА, хотя имеются и некоторые особенности.

Известно, что HCV индуцирует выработку различных провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), влияющий на продукцию трансформирующего фактора роста бета, экспрессия которого тесно коррелирует с гистологическими признаками активности процесса в печени. Характерен для этой инфекции широкий спектр антител, среди которых наиболее часты антитела к гладкой мускулатуре, антиядерные антитела, реже встречаются антипеченочно-почечные микросомальные антитела I типа. Особенностью HCV инфекции является криоглобулинемия, частое развитие В клеточной лимфомы, что объясняют наличием на В лимфоцитах главного HCV рецептора CD 81, с которым тесно ассоциированы специфические В клеточные протеины CD 21 и CD 19, первый из которых является рецептором для С3а фрагмента комплемента, а второй – активирует сигнальный путь внутри клетки. Активация В лимфоцитов под влиянием вирусных антигенов приводит к моноклональной гаммапатии и развитию не Ходжкинской лимфомы, риск развития которой в 3,5 раз выше при HCV, чем в популяции.

Аутоиммунные нарушения при хронических гепатитах характеризуются повышенной продукцией В-лимфоцитарного активирующего фактора, что сближает их с ревматическими заболеваниями, протекающими с клиникой васкулита, артрита, АФС, криоглобулинемическим синдромом [6].

Хроническая стимуляция В лимфоцитов приводит к гиперпродукции антител, образованию циркулирующих криопреципитирующих иммунных комплексов, состоящих, как правило, из антигенов вируса, анти- HCV поликлональных иммуноглобулинов и моноклональных Ig M. Система печеночных и селезеночных макрофагов больных хронической HCV инфекцией не в состоянии элиминировать иммунные комплексы, что приводит к развитию системного процесса.

Установлена связь некоторых форм гломерулонефрита (ГН) с хронической инфекцией HCV и/или HBV. Основным типом поражения почек при HCV инфекции является криоглобулинемический (КГ) мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), развивающийся ~ у 80% больных с клиникой КГ васкулита. Использование моноклональных антител позволило выявить в ткани почек структурные белки вируса HCV. Морфологическими критериями неблагоприятного прогноза при КГ МКГН являются массивные внутрикапиллярные (внутрипросветные) тромбы и острый васкулит почечных артерий [7].

Авторы указывают на высокий уровень смешанной КГ, РФ, снижение С4 и С3 компонентов компонента, выявление различных аутоантител (АНФ, к гладкой мускулатуре, антимиохондриальных, антифосфолипидных, антител к тиреоглобулину).

Ведущее место в патогенезе ГН, ассоциированного с HBV, придают HBsAg, HBeAg, HBcAg, причем, если роль первых двух доказана, то роль последнего не до конца ясна.

Иммунным комплексам придают основное значение и при HBV ассоциированной IgA-нефропатии. Получены данные о репликации HBV в ткани почек. При HBV ГН выявлена низкая активность HBsAg-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, резкое снижение уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2) и продукции интерферона (ИФН) CD 4+ Th1 лимфоцитами и высокая секреция ИЛ-10 Th2 лимфоцитами [7].

Хроническая HCV инфекция характеризуется различными внепеченочными проявлениями у 40-74% больных, нередко без симптомов поражения печени. Среди внепеченочной симптоматики наиболее часто встречающейся является смешанная криоглобулинемия (СК), клиническая симптоматика которой проявляется от среднего размера пальпируемой пурпуры с артралгиями и усталостью до тяжелого язвенно-некротического васкулита с полинейропатией и вовлечением внутренних органов – кишечника, легких, почек, что значительно утяжеляет прогноз болезни.

Имеются данные о цитопатическом эффекте HCV на островковые клетки поджелудочной железы, что, вероятно, может служить одной из причин развития инсулинрезистентности у больных хроническими гепатитами, наряду с действием цитокинов – ФНО $\alpha$ , ИЛ-6,  $\gamma$ -ИФН. Инсулинрезистентность в результате приводит к отложению жира в клетках печени.

Для HCV инфекции характерно наличие у 25% больных специфических антител к ткани щитовидной железы с развитием ее дисфункции.

Одним из главных внепеченочных проявлений гепатита является суставная патология, роль вирусов в развитии которой может реализоваться прямой инвазией в синовию, отложением иммунных комплексов либо опосредованно – вследствие иммунной дисрегуляции с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [8].

Выделяют 2 клинических подтипа HCV артрита: полиартикулярный (сходный с РА) с вовлечением мелких суставов и моно-олигоартикулярный с поражением средних и крупных суставов. Последний вариант имеет интермиттирующее течение и связан с развитием криоглобулинемической ортостатической пурпуры. По данным УЗИ исследования суставов признаки воспаления выявляются практически у всех больных с HCV артритом (96%) [9]. В отличие от РА при HCV артрите не отмечают увеличения СОЭ, артрит течет менее агрессивно (хотя

в 20-30% случаев развивается эрозивный процесс) и не выявляются антитела к цитруллинированному пептиду.

Наши собственные исследования свидетельствуют о глубоких нарушениях в иммунной системе больных РА с HCV/HBV инфекцией, что выражалось в глубоком угнетении функциональной способности системы комплемента, индуцированной продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН лейкоцитами периферической крови, высокими уровнями IgM РФ и циркулирующих иммунных комплексов. В этих случаях РА дебютировал, как правило, с крупных и средних суставов нижних конечностей с развитием затем системной картины заболевания с клиникой периферического васкулита [10].

В связи с общностью путей инфицирования высока частота сочетания HCV/HBV инфекции с другими гепатотропными вирусами. По данным клиники Е.М. Тареева, сочетанная инфекция HBV с HBsAg +HCV и/или HDV выявлена в 15% из 305 больных с хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии: частота ко-инфекции HCV/HBV составляла 7,9%, HBV/HDV-4,3%, HBV/HCV/HDV-3% [11].

Установлено, что на ранних этапах преобладает репликативная активность HBV, подавляющаяся затем HCV, что приводит к «скрытой» персистенции HBV. По данным Т.М.Игнатовой, среди больных с HCV в 51% случаев выявлялись маркеры HBV, в т.ч. 8%- HBsAg, 43%- HBcAg [11]. Причиной «скрытой» HBV инфекции при хроническом вирусном гепатите С считается межвирусное взаимодействие на молекулярном уровне. Клиническое и прогностическое значение этого факта недостаточно изучено, но имеются данные, что это способствует более высокой частоте развития цирроза печени и повышенному риску гепатоцеллюлярной карциномы.

Проведенный нами анализ 17679 историй болезни ГУ ИР РАМН за 5-летний период (2002-2007гг.) показал, что число больных, серологически позитивных по гепатиту В и С, было практически равным: 161 и 154 соответственно, ко-инфекция была у 3 пациентов.

У больных РА серопозитивность по HBV и HCV составила 0,6%. Парадоксальными оказались результаты у больных СКВ, где серопозитивность по HBV составила 11%, а по HCV-14%. (О.Н.Егорова, Р.М.Балабанова, неопубликованные данные).

Распространенность ВГ в популяции, сходство патогенетических механизмов и клинических проявлений ВГ и РА ставит, в первую очередь перед ревматологами, необходимость дифференциальной диагностики печеночной патологии при ревматических заболеваниях. Повышение уровня печеночных ферментов часто является результатом приема нестероидных и базисных противовоспалительных препаратов (НПВП и БПВП). Дозозависимое транзитное повышение уровня аминотрансфераз — частый побочный эффект основных БПВП, приме-

няемых для лечения РА, — метотрексата, лефлуномида, циклофосфана [12].

По данным М.У.Мок и соавт., у больных РА с хроническим вирусным гепатитом повышение уровня аминотрансфераз отмечено в 53% случаев при лечении плаквенилом, в 55,6%- сульфасалазином и не наблюдалось при парентеральном введении препаратов золота [13]. Последнее отмечено и нами при анализе переносимости БПВП больными РА с сопутствующей инфекцией HBV/HCV [14].

Изменение функциональных проб печени у больных РА даже при отсутствии в анамнезе сведений о перенесенном инфекционном гепатите может свидетельствовать в пользу хронической гепатотропной вирусной инфекции.

Учитывая высокую частоту латентно протекающих и, следовательно, выявляющихся на стадии тяжелых осложнений форм хронического гепатита, актуальность выявления маркеров вирусной инфекции при РА, особенно леченном иммуносупрессивными препаратами, представляется достаточно важной.

На скрининговом этапе диагностического поиска определенная роль принадлежит клиническим и биохимическим признакам. Клинические проявления хронического гепатита (слабость, повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, тошнота, вздутие живота, неопределенные боли в верхней половине живота и/или правом подреберье), согласно нашим данным, отмечены у 67% больных РА с гепатитом С и у 43% с гепатитом В [15]. Следует обратить внимание на данные УЗИ печени — не только гепато-спленомегалию, но и изменение структуры печеночной паренхимы, особенно у лиц молодого возраста без клиники метаболического синдрома.

Наиболее информативными лабораторными показателями функции печени являются аланин — аспартат аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза. Следует помнить, что при хроническом течении гепатита эти показатели могут быть в течение длительного времени на нормальном уровне, чередуясь с кратковременным их повышением.

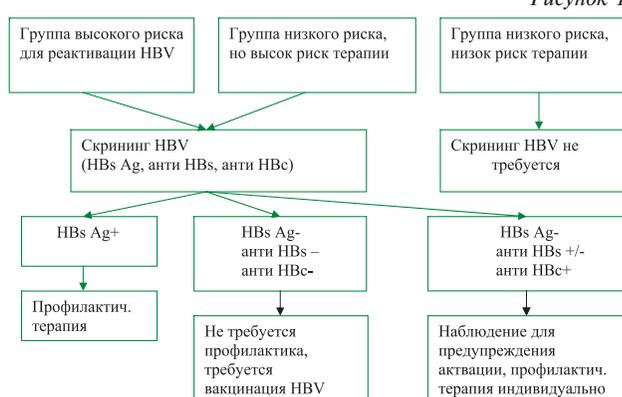
Среди иммунологических показателей необходимо обращать внимание на высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов и IgM РФ. Особую актуальность приобретает вирусологическое обследование пациентов с определением маркеров вирусов в сыворотке крови и ткани печени с помощью иммуноферментного, радиоиммунного, вестерн-блот методов, методов молекулярной гибридизации и полимеразной цепной реакции.

По нашим данным, определение HBcог суммарных, анти HBsAg, анти-В-ог IgM, анти HCV IgM, ДНК HBV, РНК HCV позволило повысить частоту выявления вируса гепатита В на 8,1%, а гепатита С на 4,1% [15].

Однако до настоящего времени нет консенсуса в отношении скрининговой стратегии диагностики

вирусных гепатитов, их обострений, в том числе при иммуносупрессивной терапии. На основании анализа данных о больных, получавших химиотерапию или трансплантацию органов, у которых реактивация HBV была обнаружена в 14-72% случаев, L.N.Calabrese и соавт. создали алгоритм, позволяющий в определенной степени предупредить реактивацию вируса гепатита В [16]. В группу высокого риска включены пациенты, получающие метотрексат, лефлуномид, высокие дозы глюкокортикоидов, анти-ФНО $\alpha$  препараты и другие биологические агенты (ритуксимаб) (рис.1).

Рисунок 1



Авторы выдвигают тезис «скрининг пациентов с высоким риском – более эффективная стратегия, чем универсальный скрининг».

В качестве скрининга рекомендуется использовать серологический профиль, включающий HBs Ag, анти HBs и анти HBc.

Целый комплекс проблем возникает при выборе тактики лечения больных РА с гепатотропной хронической инфекцией в связи с необходимостью длительного применения БПВП, обладающих гепатотоксичностью, иммуносупрессией, провоцирующей активацию латентно текущей инфекции, отсутствием доказательных сведений о влиянии биологических агентов на функцию печени и активацию HBV и HCV инфекции, отсутствие стандартов для применения противовирусных препаратов и методов профилактики инфекции (вакцинация против гепатита В).

По существующим стандартам, терапию РА следует начинать с НПВП, однако нет единого мнения, какой класс НПВП использовать у больных с HBV/HCV инфекцией. Большая часть авторов склоняются в пользу коксибов, учитывая их высокую безопасность в отношении гепатотоксичности. В то же время индометацин, относящийся к группе НПВП с высокой токсичностью, оказывал *in vitro* ингибирующее влияние на репликацию ретровирусной HIV инфекции [17]. Относительно безопасен в отношении активации вирусной репликации и сульфасалазин.

Интересны данные в отношении антиретровирусной активности гидроксихлорохина в дозе 800 мг/

сут, которая по эффективности была близка действию противовирусного препарата зидовудина [16].

Из приведенных [17, 18] данных о терапии пяти пациентов РА с HBV инфекцией метотрексатом (MTX) в дозе 7,5 -15 мг/нед в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (до 15 мг/сут) следует, что у всех развилось обострение гепатита В и, несмотря на прекращение терапии MTX и подключение противовирусных препаратов, плазмафереза, трое пациентов скончались. В одном случае оказалась успешной трансплантация печени, во втором – курс лечения ламивудином. Последний оказал позитивное действие и в случае лечения РА MTX в комбинации с инфликсимабом [18].

Глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, плазмаферез могут повысить вирусную нагрузку и обострить течение гепатита. По мнению большинства авторов, терапия гломерулонефрита при HBV или HCV глюкокортикоидами или иммуносупрессорами может спровоцировать обострение процесса [19].

Остается открытым вопрос об использовании генноинженерных препаратов ИФН. С одной стороны, они применяются для лечения вирусных гепатитов, особенно пегилированные формы, с другой стороны, могут вызвать развитие волчаночноподобного синдрома. Нам больше импонирует схема комбинированной терапии пегилированным ИФН-ом и рибавирином или ламивудином. Сероконверсия, полученная на этой терапии, позволила добиться позитивного клинического результата у 80% больных с HCV 2 и 3 генотипа и 46% -1 генотипа [3].

По всей видимости, необходимо обозначить показания для использования как  $\alpha$ -ИФН, так и  $\gamma$ -ИФН при РА с HBV/HCV инфекцией, эффективность которых в сочетании с MTX при РА была неоднократно доказана в наших ранних работах [20, 21, 22].

Имеются данные о том, что на эффективность ИФН-терапии негативно влияет уровень ФНО $\alpha$  и, следовательно, блокаторы ФНО $\alpha$  могут повысить эффект противовирусной терапии [23]. На основании результатов II фазы РКИ этанерцепта у больных с хроническим гепатитом С не выявили повышенного риска гепатотоксичности препарата при подключении его к стандартной противовирусной терапии ИФН-ом и рибавирином и даже, напротив, у этих больных было меньше осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с группой плацебо + противовирусная терапия. Более того, у больных, получавших этанерцепт, снизился уровень РНК HCV на 63% против 32% в группе плацебо через 6 мес. терапии [24].

Биологические агенты, интенсивно и экстенсивно внедряющиеся в практику ревматологов, безусловно, являются высокоэффективными и патогенетически обоснованными для лечения РА препаратами, но не лишены побочных эффектов, в частности, транзиторного повышения печеночных

ферментов. Что касается их влияния на течение HBV/HCV инфекций, то таких данных мало и они противоречивы.

Как указывалось выше, течение как острого, так и хронического вирусного гепатита сопровождается высоким уровнем сывороточного и печеночного ФНО $\alpha$  и экспрессией его p75-рецептора. Казалось бы, анти ФНО $\alpha$  терапия должна оказывать позитивное действие на течение гепатита, но в единичных сообщениях указывается на обратный эффект, особенно при гепатите В, в то же время применение анти ФНО $\alpha$  с противовирусными препаратами не вызывало активации инфекции.

Международная конференция по консенсусу терапии больных с гепатитом В предлагает проводить противовирусную терапию ламивудином за 2-4 недели до начала иммуносупрессивной терапии. Остается не выясненным вопрос о длительности противовирусной терапии в случае практически пожизненной необходимости лечения иммуносупрессорами, как это должно быть при РА [16].

Растворимые рецепторы ФНО $\alpha$  (этанерцепт) у больных РА повышают реактивность периферических Т клеток к различным вирусным антигенам со значительным увеличением продукции  $\gamma$ -ИНФ, предполагая Th1 ответ [25]. Таким образом, несмотря на то, что блокада ФНО $\alpha$  угнетает отдельные компоненты иммунного нативного и приобретенного иммунитета, возможно, одновременно она стимулирует противовирусную защиту за счет повышения реактивности периферических Т-клеток.

Полагаем, что необходимы исследования комбинированной терапии анти ФНО $\alpha$  агентами и противовирусными препаратами у больных РА с HBV/HCV инфекцией, прежде чем рекомендовать ее для широкой практики.

По имеющимся публикациям, активация HCV инфекции на биологической терапии не отмечается. Тем не менее все пациенты, которым предполагается назначение биологических агентов, должны пройти скрининговое обследование на наличие HBV и HCV.

Новые надежды на лечение больных РА с HCV, осложненным криоглобулинемическим васкулитом и нефропатией, дает ритуксимаб (анти CD20+), эффект которого основан на селективной деплеции IgM продуцирующих В-клеток и, таким образом, снижении криопреципитирующих иммунных комплексов, в состав которых помимо HCV IgG входит IgM РФ [26, 27].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pontisso P., Poon M.C., Tioiiais P. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. *Br. Med. J.*, 1984, 288, 1563-1566
2. Romet-Lemonne J.P., El-Fassi E., Haseltine W. et al. Infection of bone marrow cells by hepatitis B virus. *Lancet*, 1983, 2, 732
3. Gatta A., Giannini C., Lampertico P. et al. Hepatotropic viruses: new in sight in pathogenesis and treatment. *Clin. Expert. Rheumat.*, 2008, 26, 1, S33-38
4. Московская И.А., Карпова З.С., Наумова Е.А. и др. Перинатальный гепатит В и С – проблемы диагностики, лечения, профилактики. *РМЖ*,

Данные анализа 13 статей, в которых представлены результаты лечения 57 больных с криоглобулинемическим васкулитом (КГВ), свидетельствуют о том, что при HCV-КГВ лучший эффект получен в том случае, если больные получали анти CD20 препарат после проведенной противовирусной терапии пегилированным ИНФ и рибоварином. Такая тактика также уменьшала число побочных эффектов и ограничивала HCV виремию [28].

Обсуждается возможность использовать циклоспорин А (ЦСА) у больных РА с HCV, действие которого заключается в ингибировании циклофилина В, но не циклонейрина, ответственного за иммуносупрессию ЦСА. Анти HCV эффект ЦСА в сочетании с ИНФ $\alpha$  был подтвержден как *in vitro*, так и *in vivo* [29].

По данным А. Antonelli и соавт., лечение 22 пациентов РА с HCV инфекцией (3 из которых были со смешанной криоглобулинемией) ЦСА в дозе 3мг/кг/день в течение 9 мес. оказалось эффективным не только в отношении клинических проявлений, но и в снижении виремии на 61% [30]. У 6 больных из этой группы, получавших комбинацию ЦСА с анти ФНО $\alpha$ , через полгода виремия снизилась на 64%. Несмотря на развитие у 8 пациентов побочных эффектов (артериальная гипертензия, гиперкреатинемия), прерывания терапии не потребовалось.

Цель настоящего обзора – показать, что вирусная HBV/HCV инфекция не только становится причиной гепатита и цирроза, что также важно для ревматологов, так как требует особого внимания к выбору НПВП и БПВП, но и то, что эти инфекции участвуют в патогенезе большого числа аутоиммунных ревматических проявлений – артрита, васкулита, гломерулонефрита и ряда других, часто приводя (особенно HCV) к развитию В-клеточных лимфом. Лечение глюкокортикоидами и иммуносупрессантами ревматических заболеваний с HBV/HCV хронической инфекцией ухудшает течение последних. В то же время для включения противовирусных препаратов в этих случаях показания не разработаны, как и для использования биологических агентов, за исключением ритуксимаба, который показал эффективность и безопасность при криоглобулинемическом васкулите и лимфопролиферативных осложнениях при ревматических заболеваниях. Для решения этих проблем нужна единая программа по изучению особенностей клиники и терапии ревматических заболеваний с сопутствующей HBV/HCV инфекцией.

- 2003, 11, 16, 909-913
5. Tajiri H., Miyoshi J., Funato Sh. et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, 20, 10-14
  6. Toubi E., Gordon S., Kessel A. et al. Elevated serum B-lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J. Autoim.*, 2006, 27(2), 134-139
  7. Козловская Л.В., Тэгай С.В., Малышко Е.Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусом гепатита В и С. *Cons. Med.*, 2002, 4, 7, 337-341
  8. Olivieri I., Palazzi C., Padula A. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003, 29, 111-122
  9. Iagnocco A., Coarig J., Mammarella A et al. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin. Expert. Rheumat.*, 2004, 22, 1, 43-48
  10. Балабанова Р.М., Шекишина Е.В., Козлов Л.В. Иммунологические нарушения у пациентов РА, ассоциированные с вирусами гепатита С и В и криоглобулинемией. *Тер.архив*, 2004, 76(11), 74-77
  11. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. *РЖГГИ*, 2002, 2, 20-28
  12. Ревматология. Национальное руководство 2008. ГЭОТАР-Москва, 290-331
  13. Mok M.Y., Ng W.L., Yuen M.F. et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in RA patients with virus hepatitis. *Clin. Expert. Rheumat.*, 2000, 18, 3, 363-368
  14. Балабанова Р.М., Вратских Е.В. Эффективность комплексной терапии ревматоидного артрита с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом С. *Научно-практич. ревматол.* 2003, 3, 74-77
  15. Шекишина Е.В., Балабанова Р.М. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. *Инфекц. антимикроб. тер.* 2003, 5, 3, 80-84
  16. Calabrese L.N., Zein N., Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C and B, and HIV infection. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63 (suppl. 11), ii18-24
  17. Walker U.A., Tyndall A., Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology*, 2008, 1, 1-8
  18. Calabrese L.N., Zein N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic disease: assessment and preventive strategies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 63, 8, 983-990
  19. Rocatello D., Fornasieri A., Giachino O. et al. Multicenter study on HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 49, 69-82
  20. Сейланов Л.С., Балабанова Р.М., Денисов Л.Н. Сравнительная эффективность реаферона и метотрексата при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 1990, 5, 41-44
  21. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз). Дисс. д.м.н., М., 1990, 1-238
  22. Ярилина А.А., Никонова М.Ф., Литвина М.Б., Балабанова Р.М. Влияние α2в интерферона in vivo и in vitro на функциональную активность Т-лимфоцитов больных ревматоидным артритом. *Тер. архив*, 2000, 5, 9-16
  23. Calabrese L.N., Zein N. Biologic agents and liver toxicity: an added concern of therapeutic opportunity? *Nature Clin. Pract. Rheum.*, 2007, 3, 8, 422-423
  24. Vassilopoulos D., Calabrese L.N. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic disease and co-existing chronic viral infections. *Curr. Opin. Rheum.*, 2007, 19, 619-625
  25. Berg L., Lampa J., Rodberg S. et al. Increased peripheral T-cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in RA after treatment with soluble TNF alpha receptors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 133-139
  26. Silverman G.J., Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arth. Rheum.*, 2003, 48, 1484-1492
  27. Zaja F., De Vita S., Mazzaro C. et al. Efficacy and safety of Rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 2003, 101, 3827-3834
  28. Cacoub P., Delluc A., Saadoun D. et al. Anti CD 20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 3, 283-287
  29. Galeazzi M., Bellisai F., Manganelli S. et al. Cyclosporine A for the treatment of autoimmune disorders in HCV infected patients. *Autoimmun. Rev.*, 2006, 5, 493-498
  30. Antonelli A., Ferry C., Galeazzi M et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin. Expert. Rheumat.*, 2008, 26, 1, 39-47