

Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему

Г. И. Гриднева, Б. С. Белов, Е. С. Аронова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Инфекция вызванная вирусом гепатита В (HBV), относится к ряду наиболее распространенных гемоконтактных инфекций. Особый жизненный цикл вируса гепатита В, течение инфекции, часто скрытое, высокий риск развития жизнеугрожающих состояний, таких как фульминантный гепатит и гепатоцеллюлярная карцинома, заставляют проявлять особую осторожность при выборе лечебной тактики в отношении больных ревматического профиля, поскольку подавляющее большинство используемых в ревматологической практике препаратов обладают иммунодепрессивными свойствами. В настоящем обзоре обновлена информация о рисках реактивации HBV-инфекции при лечении применяющимися в настоящее время антиревматическими препаратами, рассмотрены сложные для курации варианты хронического гепатита В с дельта-агентом и внепеченочными проявлениями, в частности, тромбоцитопенией. Наиболее систематизированный и последовательный подход к ранжированию риска реактивации HBV-инфекции (низкий [менее 1 %], умеренный [1–10 %] и высокий [более 10 %]) в соответствии с серологическим статусом пациента, а также типом и продолжительностью используемого иммуносупрессивного лечения предложен Американской гастроэнтерологической ассоциацией. Авторами предпринята попытка унифицировать актуальные литературные данные согласно этой классификации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания, иммуносупрессивная терапия, антиревматические препараты, хронический вирусный гепатит В, скрининг, реактивация, профилактика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Государственное задание № 1021051503137–7. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: Modern view on problem

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

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Infection caused by hepatitis B virus (HBV) is one of the most common hemocontact infections. The special life cycle of the hepatitis B virus, the course of infection, often hidden, and the high risk of developing life-threatening conditions, such as fulminant hepatitis and hepatocellular carcinoma, make it necessary to exercise special caution when choosing therapeutic tactics for rheumatological patients, since the vast majority of drugs used in rheumatological practice have immunosuppressive properties. This review updates information on the risks of reactivation of HBV infection in the treatment of currently used antirheumatic drugs, considers difficult to curate variants of chronic hepatitis B with delta agent and extrahepatic manifestations, in particular, thrombocytopenia. The most systematic and consistent approach to ranking the risk of reactivation of HBV infection (low [less than 1 %], moderate [1–10 %] and high [higher than 10 %]), in accordance with the serological status of the patient, as well as the type and duration of immunosuppressive treatment used, is proposed by the American Gastroenterological Association. The authors have attempted to unify the current literature data according to this classification.

KEYWORDS: rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, antirheumatic drugs, chronic viral hepatitis B, screening, reactivation, prophylaxis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

The article was prepared as part of the research work of the V. A. Nasonova». State task No. 1021051503137–7. All authors took part in developing the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Актуальность

Хронический гепатит В (ХГВ) – заболевание, в основе которого лежит поражение печени вирусом гепатита В (HBV), продолжающееся более 6 месяцев, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [1]. Инфекция HBV является одной из самых распространенных в мире [2]. По оценкам ВОЗ, в 2019 году в мире насчитывалось 296 млн человек, живущих с ХГВ, при этом ежегодно происходит около 1,5 млн новых случаев инфицирования. В течение 2019 года от ХГВ умерло 820 тыс. человек, главным образом в результате цирроза

печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), то есть первичного рака печени [3]. Социальная значимость HBV-инфекции обусловлена сложностью своевременной точной диагностики и определения фазы заболевания, нередко тяжелым течением и высокой частотой осложнений, наиболее грозными из которых являются цирроз печени и ГЦК [4].

Характеристика вируса гепатита В

HBV является ДНК-содержащим вирусом, высококонтагиозным и устойчивым к действию факторов окружающей среды. Геном образует неполная (с разрывом одной цепи) кольцевая двухнитевая молекула ДНК. Его репликация

происходит путем обратной транскрипции внутри гепатоцитов хозяина. Вирус имеет сложное строение, включая двухцепочечную ДНК (частица Дейна) и четыре антигена: поверхностный (HBsAg); сердцевинный – ядерный, или коровский (HBcAg); антиген инфекционности (HBeAg) и HBxAg [5–9]. HBxAg играет особую роль в развитии первичной ГЦК. Кроме того, Х-белок также может активировать репликацию других вирусов, например ВИЧ и HTLV-1, и определяет негативную роль ХГВ при ко- и суперинфицировании больных с ВИЧ-инфекцией, обуславливая ухудшение клинического течения и прогноза заболевания [10]. HBsAg входит в состав оболочки вируса и циркулирует в крови инфицированного в виде сферической и веретенообразной форм. HBcAg находится в центре частиц Дейна (собственно вируса) и обнаруживается только в гепатоцитах инфицированного человека. HBeAg также связан с ядром вируса и может циркулировать в крови инфицированного.

Особый случай: HBV с дельта-агентом

Вирус гепатита дельта – уникальный вирус, репликация которого в организме человека зависит от присутствия вируса-помощника – HBV [11]. Одновременное инфицирование вирусами гепатитов В и D (HDV) может привести к развитию острой HBV/HDV – коинфекции, поражение HDV пациента с хронической HBV инфекцией – к острой дельта (супер-) инфекции. По сравнению с острым гепатитом В, при острой коинфекции HBV/HDV отмечается более тяжелое течение и частое развитие фульминантных форм. При HBV/HDV – суперинфекции у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, часто регистрируются тяжелая и фульминантная формы заболевания, отмечается высокая вероятность неблагоприятного прогноза – летального исхода или формирования хронического гепатита (примерно у 80 % пациентов) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени. Развитие суперинфекции проявляется обострением первоначально благоприятно протекающего ХГВ [1]. Распространение HDV, вероятно, можно практически полностью предотвратить среди населения индустриальных стран, но он попадает в Западную Европу с иммигрантами, прибывающими из эндемичных районов, главным образом из Румынии, Турции, республик бывшего Советского Союза и Северной Африки [12]. Так, в исследовании А. Servant Delmas и соавт., проведенном среди доноров крови во Франции, показан рост распространенности HBV/HDV, связанный с миграцией населения из эндемичных стран [13]. Именно РНК-содержащий HDV ассоциируется с развитием аутоиммунного гепатита, ассоциированного с LKM-3 антителами *de novo* [14].

Фазы хронической HBV-инфекции.

Скрытая HBV-инфекция

Иммунный ответ хозяина играет первостепенную роль в борьбе с HBV-инфекцией. После инфицирования HBV высвобождение антигенных веществ стимулирует выработку В-клетками различных антител, таких как антитела к поверхностному антигену HBV (анти-HBs), антитела к ядерному

антигену HBV (анти-HBc) и антитела к антигенам оболочки HBV (анти-HBe). Они являются важными контрольными показателями для клинической диагностики стадии инфекции HBV. Однако среди этих антител только анти-HBs обладают защитным действием. Помимо выработки нейтрализующих антител, В-клетки также выполняют функцию презентации антигена, которая может представлять антигены CD4⁺ Т-клеткам для оказания противовирусного действия. CD4⁺ Т-клетки могут дифференцироваться в Т-хелперы разных подтипов при антигенной стимуляции HBV. Эти клетки играют косвенную противовирусную роль, регулируя функцию вирусоспецифических CD8⁺ Т-клеток и В-клеток. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) выполняют наиболее существенную «противовирусную» роль в иммунном ответе. С одной стороны, ЦТЛ непосредственно уничтожают инфицированные гепатоциты, секретируя такие вещества, как грануломицин В и перфорин, способствующие лизису клеток. С другой стороны, ЦТЛ секретируют специфические цитокины, в том числе IFN-γ и фактор некроза опухоли α (TNF-α), с помощью которых достигается эффект элиминации вируса при отсутствии лизиса клеток. В нормальных условиях большинство взрослых со здоровой иммунной функцией могут элиминировать вирус за счет координации врожденного и адаптивного иммунных ответов с возможным приобретением устойчивости к повторному заражению HBV. Однако при HBV-инфекции функция Т-CD8⁺ – клеток истощается при комбинированном действии множества факторов, что является одной из основных причин хронической инфекции [15].

Выделяют естественное течение HBV-инфекции, которое представляет собой смену пяти фаз, различающихся по наличию или отсутствию в сыворотке крови HBeAg, уровню вирусной нагрузки, концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологической картине [9]. Фазы могут сменять друг друга как последовательно, так и в произвольном порядке (табл. 1).

У некоторых лиц выявляют изолированные анти-HBs (без HBsAg и анти-HBs) в сыворотке крови, что может иметь место в следующих случаях:

- при хронической HBV-инфекции, когда титр HBsAg опускается ниже уровня чувствительности тест-систем;
- при инфицировании мутантным штаммом вируса с измененным HBsAg, который не выявляется стандартными тест-системами (но при этом выявляют ДНК HBV, особенно при исследовании биоптата печени), или коинфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или вирусом гепатита С, которые могут подавлять репликацию HBV;
- после перенесенной HBV-инфекции в случае снижения уровня анти-HBs меньше порогового, который может повыситься после введения одной дозы вакцины против вирусного гепатита В;
- при ложноположительной реакции, особенно у лиц из регионов с низкой распространенностью инфекции и не входящих в группу риска по гепатиту В. Эти индивидуумы отвечают на вакцинацию против гепатита В подобно тем, у кого нет никаких маркеров данной инфекции;
- в раннем периоде острого гепатита В, как правило, вместе с анти-HBs IgM [16].

Таблица 1
Фазы естественного течения гепатита В [9]

Фаза	HBeAg	ДНК HBV	АЛТ	Гистология	Особенности
1*	Положительный	Очень высокий	Норма (≤ 40 МЕ/л)	Некротическое воспаление или фиброз печени выражены минимально или отсутствуют	У лиц, инфицированных перинатально, ассоциируется с сохраненной HBV-специфичной функцией Т-клеток. Высокая контагиозность
2	Положительный, у большинства больных возможна сероконверсия HBeAg	Высокий	Повышен	Умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения и признаки быстропрогрессирующего фиброза	Чаще встречается у лиц, инфицированных во взрослом возрасте
3**	Отрицательный	> 2000 МЕ/мл $< 20\,000$ МЕ/мл	Норма	Минимальные воспалительно-некротические изменения и слабовыраженные проявления фиброза	Анти-HBe (+), Элиминация HBsAg и сероконверсия с формированием анти-HBs могут развиваться спонтанно
4	Отрицательный	Повышена	Повышена	Воспалительно-некротические изменения и фиброз	Анти-HBe (+)
5***	Отрицательный	Не определяется	Норма	ДНК HBV, в том числе ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), может часто обнаруживаться в ткани печени	HBsAg (-), анти-HBc(+), анти-HBs (+/-)

Примечания: * – ранее называемая фазой иммунотолерантности; ** – ранее называемая фазой неактивного носительства, *** – фаза латентной инфекции.

В недавней работе с участием 27 больных с впервые установленным диагнозом РА и выявленным HBV показано, что в этой группе, по сравнению с данными национального сероэпидемиологического HBV-исследования, были более низкие показатели позитивности HBeAg (11,1 и 35,2% соответственно; $p = 0,003$) и ДНК-позитивности HBV (37,0 и 63,9% соответственно, $p = 0,007$). Авторы заключили, что причиной данного феномена может быть особый статус интерферона I, а также повышенная активность CD 8⁺ Т-клеток и В-клеток у больных РА [17].

Терапия HBV направлена в первую очередь на сероконверсию HBsAg. Исчезновение HBsAg до начала цирроза печени снижает риск его развития, а также уменьшает вероятность возникновения декомпенсации и ГЦК, что ведет к улучшению прогноза. Показано, что количественное снижение HBsAg до неопределяемых значений было более медленным у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих генно-инженерную биологическую и противовирусную терапию, по сравнению с контролем, что подтверждает негативное влияние данной терапии на естественное течение хронической HBV-инфекции [18].

Разрешение HBV-инфекции проявляется исчезновением ДНК HBV из сыворотки, сероконверсией HBsAg и полной нормализацией АЛТ. Однако это не означает элиминацию вируса. В течение многих лет в дальнейшем наблюдается как иммунологический ответ, так и выявление ДНК HBV в сыворотке, периферических мононуклеарных клетках и печени. Излечение может быть констатировано лишь при отсутствии ДНК HBV в печени, во всех остальных случаях речь идет о скрытой инфекции HBV (скрHBV). СкрHBV определяется как наличие способной к репликации ДНК HBV (то есть эписомальной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК HBV (кзкДНК) в крови и (или) в гепатоцитах людей с отрицательным результатом теста на HBsAg. [19, 20].

Было показано, что ДНК HBV при скрHBV обнаруживается в сыворотке или плазме только периодически и, как правило, в низких концентрациях, обычно менее 200 МЕ/мл (около 1000 копий на 1 мл) [21]. С молекулярной точки зрения, скрHBV характеризуется стабиль-

ностью и долговременной персистенцией кзкДНК в ядре инфицированных гепатоцитов при сильном подавлении общей активности репликации и экспрессии вирусных белков, чему способствуют защитные механизмы хозяина. Наличие способной к репликации ДНК HBV и длительный период полураспада гепатоцитов обуславливают то, что однажды начавшаяся инфекция HBV может продолжаться всю жизнь, даже при достижении эффективного иммунного контроля. В этих случаях отсутствие HBsAg уравнивается наличием HBcAg и положительным иммунологическим ответом против него – анти-HBc [22]. Обнаружение анти-HBc в качестве суррогатного маркера скрHBV полезно, когда тест на ДНК HBV недоступен или есть подозрение на интермиттирующую вирусемию. Следует помнить, что отрицательный результат анти-HBc еще не означает отсутствие инфекции (такая ситуация трактуется как полностью серонегативная HBV-инфекция) [22].

Таким образом, пациентов со скрытой HBV-инфекцией можно разделить на две группы: серопозитивные (80–99% анти-HBc [+] и [или] анти-HBs [+]) и серонегативные (1–20% анти-HBc [-] и анти-HBs [-]). У пациентов с серопозитивным скрHBV уровень антител к HBV постепенно снижается, поскольку в печени эписомальная кзкДНК HBV существует в виде хроматинизированной вирусной мини-хромосомы, а гепатоциты имеют очень длительный период полужизни и презентация ДНК HBV с течением времени происходит все реже. Для больных, у которых подозревается скрHBV, необходимо предусмотреть анализ на ДНК HBV, особенно в случае терапии иммуносупрессантами. При вирусемии их следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов. Кроме того, подгруппа людей со скрHBV часто инфицирована вариантами HBVs, несущими мутации в гене S (S-ускользающие мутации), что приводит к продукции модифицированного HBsAg, который не распознается некоторыми коммерческими реактивами. Уровни циркулирующей ДНК HBV у этих людей могут быть сопоставимы с таковыми у HBsAg-положительных лиц [22].

Препараты для лечения ХГВ

Клиническими рекомендациями по лечению ХГВ рассмотрены и наиболее часто применяются препараты интерферона альфа, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ламивудин, как аналог нуклеозида гуанозина энтекавир и нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы тенофовир.

Лицам, не имеющим РЗ, показано применение препаратов интерферона альфа. *Интерферон альфа* представляет собой семейство различных низкомолекулярных белков, которые синтезируются фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами в ответ на вирусную и антигенную стимуляцию. Нередки случаи индукции иммуновоспалительных РЗ при лечении препаратами этой группы [23], поэтому ревматологическим пациентам они противопоказаны.

Ламивудин характеризуется низким барьером резистентности, поэтому в настоящее время при выборе лечения для пациентов, которым планируется иммуносупрессивная терапия, предпочтение рекомендуется отдавать препаратам с высоким барьером резистентности – энтекавиру или тенофовиру [23]. Телбивудин также характеризуется низким барьером резистентности и в настоящее время применяется все реже. Адеметионин, глицирризиновая кислота, фосфолипиды, орнитин, урсодезоксихолевая кислота применяются с целью лечения и профилактики токсического поражения печени.

HBV у пациентов с РЗ

Ведение больных РЗ в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы, частота хронической HBV-инфекции у больных воспалительными заболеваниями суставов варьирует от 0,4 до 10,7% в Европе и от 0,4 до 37,8% – в странах Азии. Маркеры перенесенной (past) или разрешившейся (resolved) HBV-инфекции встречаются чаще – в 7,3–26,3% случаев в Европе и в 8,5–68,8% случаев в Азии [14–25]. Среди больных ревматоидным артритом (РА) распространенность HBV составляет, по данным итальянских авторов, 4,7%, а среди больных с воспалительными заболеваниями кишечника – 3,0% [23]. В недавно опубликованной работе у больных РЗ, по сравнению с контролем, положительные результаты исследований на HBsAg и HBeAg встречались значимо реже ($p < 0,001$ и $p < 0,050$ соответственно), тогда как частота позитивных результатов анти-HBs и их концентрация были значимо выше ($p < 0,001$ и $p < 0,010$ соответственно). Среди больных РЗ уровень анти-HBs в целом был ниже ($p < 0,001$), в этой группе наибольшее значение анти-HBs определялось у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), позитивным по HLA-B27 ($p < 0,001$). Сделан вывод о том, что пациенты с РЗ имели преимущество в иммунологическом контроле HBV, однако в данной работе не приведены уровни ДНК HBV в группе сравнения, что заставляет с осторожностью интерпретировать полученные данные [24]. Согласно данным А. Е. Каратеева и соавт., среди больных РЗ, поступивших в стационар НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой в 2011–2014 годах, позитивность по HBsAg определялась у 0,03% [25].

Реактивация HBV-инфекции при лечении РЗ

Проблема реактивации HBV (HBV-р) в настоящее время вызывает живой интерес, поскольку иммуносупрессивная терапия широко применяется у пациентов ревматологического профиля. Наиболее часто встречающимся определением HBV-р является увеличение репликации HBV не менее чем на 1 десятичный логарифм копий на 1 мл или повторное выявление ДНК HBV у лиц без вiremии на момент начала приема иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [26]. В 2015 году Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) опубликовала рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая РЗ) [27]. В зависимости от исходного HBV-статуса и планируемой иммуносупрессивной терапии выделены группы с высоким (выше 10%), умеренным (1–10%) и низким (менее 1%) риском HBV-р. Указанные рекомендации в модифицированном и дополненном виде представлены в *таблице 2*.

Помимо факта применения терапии высокого риска, важным является лекарственный анамнез, а именно те случаи, когда пациент был переключен с одного ГИБП на другой. Подобные наблюдения продемонстрированы в работе P. S. Kim и соавт. [41], описавших случаи HBV-р у больных, леченных АБА, ранее получавших иФНО- α .

В целом можно сказать, что ингибирование В-клеток ассоциировано с высоким риском HBV-р, а ингибирование Т-клеток, скорее, – с низким или умеренным риском. Несмотря на то что ФНО- α напрямую ингибирует репликацию HBV, в крупных исследованиях было показано, что применение иФНО- α ассоциировано с умеренным риском HBV-р, в пять раз более низким, чем при лечении тоцилизумабом [22]. Накапливаются данные о случаях HBV-р среди больных, получающих УСТ, причем в подавляющем большинстве случаев эти пациенты не получали профилактического лечения. Опубликован случай 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-р [42]. В отчете о случае пациента с ХГВ, получавшего одновременно иксекизумаб и энтекавир, не отмечено HBV-р после 18 месяцев лечения [43]. В другом отчете показано, что у пациента с разрешившейся HBV не зафиксировано HBV-р во время последующего наблюдения во время терапии иксекизумабом по поводу тяжелого псориаза [44]. Учитывая, что данные о риске HBV-р у пациентов, получавших иксекизумаб или бродалумаб, все еще ограничены, необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками.

В патогенезе HBV-р основное значение придают усилению репликативной активности вируса в условиях иммуносупрессии, повышенной продукции белковых антигенов, которые в том числе экспрессируются на поверхности гепатоцитов. После прекращения или перерыва в иммуносупрессивной терапии наблюдается восстановление иммунной системы (синдром иммунного рикошета), которая осуществляет массивный лизис вирус-инфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению гепатита [16]. Кроме того, лечение ГИБП приводит к потере защитных антител к поверхностному антигену HBV (анти-HBs), что значительно увеличивает риск реактивации HBV [45]. Исследования показали, что анти-HBs могут снижаться

Таблица 2
Группы риска HBV-p [27–38, в модификации]

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-p
Группа высокого риска (> 10%)	<p>Анти-В – клеточные препараты: ритуксимаб*, офатумумаб, обинтузумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: 30–60% • HBsAg- / анти-НВс+: >10% <p>Лефлуноמיד</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+ или анти-НВс-: высокий риск, противопоказан • HBsAg-: нет данных <p>Тоцилизумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+: 3 из 3, не получавших профилактики; 0 из 4, получавших профилактику • HBsAg- / анти-НВс+: 1,6–8,0% <p>Секукинумаб</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: 27,3% (без профилактического лечения) <p>Тофацитиниб</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: 33–50% (без профилактического лечения. По другим данным, HBV-p у больных с HBsAg+ составляет 100%) • HBsAg- / анти-НВс+: 3,1% <p>ГК-терапия ≥ 4 недель и доза более 20 мг в день</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: > 10% <p>Циклофосфамид</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: > 10% • HBsAg- / анти-НВс+: 1,9%
Группа умеренного риска (1–10%)	<p>иФНО-α: ЭТЦ, АДА, ЦЗП, ИНФ</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: 1–10% • HBsAg- / анти-НВс+: 1% <p>АБА, УСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: 1–10% • HBsAg- / анти-НВс+: 1,1% • Барicitиниб** • HBsAg- / анти-НВс+: 1,8%
Группа низкого риска	<p>Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: < 1% • HBsAg- / анти-НВс+: < 1% <p>ГК внутрисуставно</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg+ / анти-НВс+: < 1% • HBsAg- / анти-НВс+: < 1% <p>Терапия ГК ≥ 4 недели (низкие дозы)***, состояние после пульс-терапии ГК</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg- / анти-НВс+: < 1% • Микофенолата мофетил • HBsAg- / анти-НВс+ (единичные публикации)
Данные отсутствуют или ограничены	<p>Апремиласт Риск HBV-p при долгосрочном лечении сопоставим с плацебо [39]</p> <p>Анакинра</p> <p>Гуселькумаб (наблюдение 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-p)</p> <p>Иксекизумаб (описание двух случаев длительного лечения без HBV-p)</p>

Примечание: ГК – глюкокортикоиды, иФНО-α – ингибитор ФНО-α, ЭТЦ – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаба пэгол, АБА – абатацепт, УСТ – устекинумаб; * – в случае предшествующей терапии АДА частота HBV-p составляет 100% [40]; ** – данные четырех завершённых испытаний III фазы и одного продолжающегося длительного исследования (2890 пациентов получили по крайней мере одну дозу барицитиниба в III фазе); 215 пациентов со статусом HBsAg- / анти-НВс+; *** – низкая суточная доза ГК в пересчете на преднизолон ≤ 20 мг.

до неопределяемых уровней во время иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов с низким исходным титром этих антител [46, 47].

Частота исчезновения анти-НВс составляла около 2,7% на человека в год во время лечения ГИБП. При одномерном анализе, помимо более низкого исходного титра анти-НВс (OR = 0,93; 95% ДИ: 0,89–0,97), больные значимо чаще, чем в контрольной группе, страдали сахарным диабетом (OR = 4,76; 95% ДИ: 1,48–15,30) и хронической болезнью почек (OR = 14,00; 95% ДИ: 2,22–88,23). Факторами риска, по-

прежнему значимо связанными с потерей анти-НВс при многофакторном анализе, были более низкий исходный титр анти-НВс (скорректированный коэффициент риска равен 0,93; 95% ДИ: 0,88–0,97) и хроническое заболевание почек (скорректированный коэффициент риска равен 45,68; 95% ДИ: 2,39–871,5) [45]. М. Н. Chen и соавт. подтвердили высокую частоту HBV-p при лечении РТМ и АБА. В течение 67828 человеко-месяцев наблюдения у 27 (5,5%) пациентов после лечения этими ГИБП развилась реконверсия HBsAg (рк HBsAg). Пациенты с рк HBsAg, по сравнению с больными без таковой, были старше, имели более низкую частоту позитивности по анти-НВс и более низкие исходные уровни анти-НВс. В многофакторном анализе РТМ, АБА и исходный отрицательный результат на анти-НВс были независимыми факторами риска для рк HBsAg (скорректированный OR = 87,76; 95% ДИ: 11,50–669,73; $p < 0,001$; скорректированный OR = 60,57; 95% ДИ: 6,99–525,15; $p < 0,001$; скорректированный OR = 5,15; 95% ДИ: 2,21–12,02; $p < 0,001$ соответственно) [48].

Проблема HBV-p на фоне применения высоких доз ГК хорошо освещена как в зарубежной, так и отечественной литературе [49]. ГК, назначаемые в высоких дозах, имеют иммуносупрессивное действие за счет ингибирования цитотоксической функции Т-клеток путем подавления иммунных ответов хозяина против вируса [50]. Кроме того, ГК могут активировать ГК-чувствительные регуляторные элементы транскрипции, содержащиеся в геноме HBV, что приводит к увеличению репликации вируса [51]. На протяжении последних 2 лет отмечен значительный интерес к проблеме HBV-p при назначении ГК в дозе 20 мг в сутки и более, опубликованы ряд работ, в том числе на достаточно большом материале [52, 53]. В нескольких публикациях задокументировано время от назначения ГК в дозе 20–60 мг до реактивации HBV: 1–5 месяцев для HBsAg-положительных пациентов, а также 6 и 10 месяцев для двух HBsAg-отрицательных больных [54–58].

Показано также, что прием ГК в целом может ассоциироваться с HBV-p. Используя многофакторный логистический регрессионный анализ, W. T. Lin *et al.* сообщили, что преднизолон в дозе более 5 мг в день был независимым предиктором HBV-p у пациентов с СКВ [37]. Однако вопрос применения HBV-p при лечении ГК в низкой дозе больных прочими РЗ требует дальнейшего изучения. Ингибитор фосфодиэстеразы апремиласт, который применяется для лечения псориаза и псориатического артрита, по данным немногочисленных исследований, не приводит к HBV-p [59], кроме того, он обладает антифибротическим действием за счет ингибирования профибротических факторов, таких как TGF-β [60], что может быть использовано для борьбы с фиброзом печени [61].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, лефлуноמיד (ЛЕФ), сульфасалазин, гидроксихлорохин и азатиоприн, относятся в целом к терапии низкого риска HBV-p [62]. В то же время, по данным Y. Q. Mo и соавт., при наличии HBsAg терапия ЛЕФ должна быть отнесена к группе высокого риска [63].

Скрининг и профилактика HBV-p в ревматологии

Скрининговое обследование для выявления HBV необходимо выполнять всем пациентам с РЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, включая ГК,

стандартные и таргетные БПВП, а также ГИБП. Показателем к проведению скрининга являются такие факторы риска HBV-инфекции, как «внутривенная» наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты, ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домочадцы, потребность в гемодиализе, прибытие из регионов с высокой (2% и более) распространенностью HBV-инфекции. Дети пациентов, имеющих подобные факторы риска и медицинские работники, работающие с биологическими жидкостями больных, также должны пройти скрининговое тестирование [65]. Показано, что для больных с P3 применимы те же принципы скрининга, что и для больных без P3. Определение HBs Ag превосходит анти-HBc при скрининге в отношении параметров специфичности [66]. Как правило, HBV-p не наблюдается у пациентов со скрHBV и титром анти-HBs выше 100 МЕ/мл. Поэтому следует уделять внимание пациентам с низкими титрами анти-HBs. С другой стороны, хотя наличие данных антител может не предотвратить HBV-p, мониторингирование их титра будет полезно, учитывая, что сероконверсия анти-HBs может быть предиктором HBV-p [67].

Американская ассоциация изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) рекомендует скрининг на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs до начала иммуносупрессивной лекарственной терапии [68]. Канадская ассоциация ревматологов (CRA) также рекомендует скрининг на содержание HBV до начала терапии ГИБП [69]. При этом ACR не рекомендует скрининг на HBV до начала лечения иммунодепрессантами, если у пациента HBV-инфекция не диагностирована ранее [70]. И все же, несмотря на известный риск серьезного заболевания и возможность профилактики, в реальной практике скрининг на HBV не всегда проводится до начала иммуносупрессивной терапии [71]. В недавно выполненном ретроспективном исследовании, включившем взрослых больных P3, леченных тофацитинибом ($n = 391$) или тоцилизумабом ($n = 678$), проведение полного скрининга на HBV зарегистрировано в 24 и 29% случаев соответственно, частичного – в 50 и 45% соответственно, скрининг не проводился в 26% в обеих группах. При этом проведение полного скрининга ассоциировалось с отсутствием предшествующей иммуносупрессивной терапии [72].

В соответствии с современными рекомендациями, всем HBsAg-положительным пациентам с P3, которым планируется иммуносупрессивная терапия, необходимо опреде-

ление вирусной нагрузки и функциональных печеночных тестов с последующим направлением к специалисту-гепатологу для диагностики фазы HBV-инфекции. При наличии ХГВ (повышение уровня АЛТ, HBV ДНК более 2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) пациенту с P3 показана противовирусная терапия аналогами нуклеозидов или нуклеотидов. В целом профессиональные рекомендации предписывают профилактику HBV, обычно энтекавиром или тенофовиром, всем кандидатам на иммуносупрессивную терапию, имеющим ХГВ, за исключением пациентов, получающих терапию низкого риска (например, метотрексат), внутрисуставные ГК или пероральные ГК в течение менее недели [9, 29, 68, 73]. HBsAg-положительным пациентам, получающим ГК более 20 мг в преднизолоновом эквиваленте в течение более 4 недель, как и прочим пациентам из группы умеренного и высокого риска (табл. 2) также следует проводить профилактическое лечение. Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV отражена в таблице 3.

Противовирусную профилактику следует начинать за 4 недели до и продолжать в течение 6–12 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии, а в случае применения препаратов высокого риска – 12–18 месяцев. При перенесенной или разрешившейся инфекции (HBsAg-/анти-HBc+), согласно мнению экспертов AGA, пациенты, получающие высокоэффективную иммуносупрессию (в первую очередь анти-B-клеточную терапию), должны проводить профилактику HBV. Для пациентов с разрешившимся HBV, получающих лечение иФНО- α , другими ингибиторами цитокинов или умеренными или высокими дозами ГК в течение ≥ 4 недель, AGA также рекомендует профилактическое лечение. Учитывая, что серореверсия HBsAg может привести к фатальному острому гепатиту, противовирусную терапию следует начинать немедленно при регистрации серореверсии, независимо от уровня АЛТ. Пациентов с разрешившимся HBV рекомендуется лечить так же, как и пациентов с HBsAg (+), если базовый уровень ДНК HBV в сыворотке положительный. AGA относит пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, которые лечатся традиционными иммунодепрессантами (например, метотрексатом), низкими дозами ГК в течение ≥ 4 недель, внутрисуставными ГК или любой дозой пероральных ГК в течение ≤ 1 недели, к группе низкого риска (менее 1%) в отношении HBV-p, и не рекомендует профилактику [75].

Таблица 3
Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV [74]

HBV-статус		HBsAg	Анти-HBs	HBеAg	Анти- HBе	Анти-HBc	АЛТ	HBV ДНК сыворотки	HBV ДНК в печени
Хроническая инфекция	HBеAg+	+	–	+	–	+	↑	↑↑	+
	HBеAg–	+	–	–	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство		+	–	–	+	+	N	–/↑	+
Перенесенная (past) инфекция		–	±	–	±	+	N	–/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция		–	±	–	±	±	N	–	+
Скрытая инфекция		–	±	–	±	±	N	–/↑	+
Поствакцинальный статус		–	+	–	–	–	N	–	–

Примечание: N – норма, + – наличие, – – отсутствие, ± – возможное наличие, ↑ – повышение, ↑↑ – выраженное повышение, –/↑ – незначительное повышение.

Во время лечения антиревматическими препаратами необходим регулярный мониторинг уровня вирусемии и активности АЛТ каждые 4–12 недель. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении ритуксимабом рекомендуется мониторинг титра анти-HBs, так как их снижение или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и развития HBV-р. Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg– / анти-HBc– / анти-HBs–), рекомендуют вакцинацию против гепатита В, особенно при наличии факторов риска, описанных выше. Пациентам, в прошлом вакцинированным против гепатита В (HBsAg– / анти-HBc– / анти-HBs+) и имеющим титры анти-HBs выше 10 МЕ/мл, профилактики не назначают [16].

Внепеченочные поражения при HBV-инфекции в практике ревматолога

Хроническая HBV-инфекция приносит в течение установленного ревматического заболевания новые симптомы, а также способна усугублять течение имеющихся патологических процессов. По разным данным, частота артралгии и миалгии при HBV регистрируется с частотой 3–53 %, кожной пурпуры и артрита – менее 2 % случаев [76, 77]. Ревматологические маски, к которым, помимо перечисленных, относится также нейропатия, рассматриваются в рамках внепеченочных аутоиммунных проявлений ХГВ и наблюдаются в среднем почти в 20 % случаев [78]. Принято считать, что патогенез ревматических проявлений ХГВ обусловлен в основном иммунокомплексным механизмом с поражением мелких сосудов кожи, периферических нервов, синовиальной оболочки, реже – реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, синдром Шегрена). Как правило, эти проявления коррелируют с репликативной активностью вируса, в меньшей степени – с активностью печеночного процесса (уровнем АЛТ, аспартатамино-трансферазы – АСТ) и в большинстве случаев отвечают на противовирусную терапию. Так, по данным С. Н. Tung *et al.*, при мультифакторном анализе данных за 15 лет наблюдения риск развития синдрома Шегрена был значительно ниже в когорте пациентов, получавших противовирусное лечение (15-летняя кумулятивная заболеваемость равна 2,4%; 95 % ДИ: 1,4–3,7%), нежели в когорте без такового (7,1%; 95 % ДИ: 2,5–15,2%) [79]. У пациентов с HBV необходимо сохранять настороженность в связи с высоким риском развития не только ГЦК, но и онкопатологии другой локализации, в первую очередь рака желудка [78].

Одной из непростых задач, встречающихся клиницисту при курации пациента с HBV, является тромбоцитопения. Это нарушение может быть обусловлено течением основного заболевания (например, СКВ) или лекарственной терапией, но чаще является следствием собственно HBV-инфекции. Проведено несколько когортных исследований, сосредоточенных на HBV-ассоциированной тромбоцитопении. Распространенность тромбоцитопении (ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) составила 6,35 % среди пациентов, преимущественно мужчин, с HBV без онкологического анамнеза, при этом важным фактором риска являлась гипербилирубинемия [79]. При сравнении уровня тромбоцитов здоровых добровольцев и HBsAg-позитивных лиц без клинических признаков HBV-инфекции показано, что частота тромбоцитопении была выше во второй группе (1,9

и 11,2 на 1000 человеко-лет соответственно) [80]. Патологическая тромбоцитопения при хроническом заболевании печени сложна и многофакторна [81, 82]. Механизмы включают опосредованный антитромбоцитарными антителами Fc-зависимый фагоцитоз, опосредованный Т-клетками иммунный ответ, секвестрацию селезенки, вирусную супрессию продукции мегакариоцитов, недостаточную продукцию тромбопоэтина и взаимодействие цитокинов [84–88].

Заключение

Наличие коморбидной HBV-инфекции у пациента с ревматическим заболеванием требует пристального внимания и тщательного контроля, привлечения профильных специалистов (инфекциониста, гепатолога, гематолога), регулярного мониторинга, позволяющего избежать реактивации инфекции. Эти меры дают возможность надежно контролировать активность как ревматического заболевания, так и инфекционного процесса, что в конечном итоге способствует повышению качества жизни пациента. По данным литературы, полный скрининг на HBV-инфекцию ассоциируется с отсутствием предшествующей иммуносупрессивной терапии, что может свидетельствовать о недостаточной настороженности в отношении возможности HBV-р.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2014; 3: 58–88. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2014; 24 (3): 58–88 (In Russ.).
2. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun; 3 (6): 383–403. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
3. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ от 9 июля 2021 г. Доступно на сайте: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Hepatitis B. Fact sheet of WHO. 9 July 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
4. WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper—recommendations. *Vaccine.* 2010; 28 (3): 589–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.110.
5. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 (Suppl 1): 3–10. DOI: 10.1055/s-2004-828672.
6. Biondo MI, Germano V, Pietrosanti M, et al. Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumor necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies. *Eur J Intern Med.* 2014; 25 (5): 482–484. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.11.014.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [Internet]. London: NICE; 2013. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/guidance-hepatitis-bchronic-pdf>
8. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Юшук, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Infectious diseases: national guidelines. Ed. N.D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov. 2nd ed., revised, and additional M.: GEOTAR-Media, 2019.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67 (2): 370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
10. Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2013. 47 с. Chulanov V.P. Epidemiological and clinical significance of the genetic heterogeneity of hepatitis A and B viruses: Abstract of the thesis. diss. ... Dr. Med. Sciences. Moscow, 2013. 47 p.
11. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol.* 2009; 50 (5): 1043–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.004.
12. Исаева О.В., Кюрегян К.К. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (2): 72–79. Isaeva O.V., Kuregyan K.K. Viral hepatitis delta: An underestimated threat. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2019; 8 (2): 72–79 (in Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
13. Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol.* 2014; 59 (2): 126–128. DOI: 10.1016/j.jcvi.2013.11.016.
14. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Autoimmun.* 2001; 16 (3): 275–85. DOI: 10.1006/jaut.2000.0488.

15. Rehermann B, Lau D, Hoofnagle JH, Chisari FV. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1655–1665.
16. Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 207–213.
- Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58 (2): 207–213 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995–4484–2020–207–213.
17. Jia Y, Zhang J, Mo L et al. Low positivity rates for HBeAg and HBV DNA in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2022; 22 (1): 570. DOI: 10.1186/s12879-022-07536-7.
18. Koutsianas C, Hadziyannis E, Thomas K, et al. Kinetics of quantitative hepatitis B surface antigen in patients with rheumatic disease and chronic hepatitis B receiving biologic agents. *J Viral Hepat.* 2021; 28 (12): 1710–1718. DOI: 10.1111/jvh.13610.
19. Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007; 45: 277–85. DOI: 10.1002/hep.21529.
20. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019; 71 (2): 397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.
21. Torbensohn M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 479–86. DOI: 10.1016/S1473-3099 (02)00345-6.
22. Gremese E, Gasbarini A, Ferraccioli G. HBV and targeted synthetic (ts)DMARDs: what have we learned from bDMARDs and tsDMARDs? *RMD Open.* 2020; 6 (1): e001171. DOI: 10.1136/mdopen-2020-001171.
23. Ridola L, Zullo A, Laganà B, et al. Hepatitis B (HBV) reactivation in patients receiving biologic therapy for chronic inflammatory diseases in clinical practice. *Ann Ist Super Sanita.* 2021; 57 (3): 244–248. DOI: 10.4415/ANN_21_03_08.
24. Ye J, Xie P, Zhou Z et al. Protective Role of Rheumatic Diseases Against Hepatitis B Virus Infection and Human Leukocyte Antigen B27 Highlighted. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 814423. DOI: 10.3389/fmed.2022.814423.
25. Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Турган А.В. и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 318–323.
- Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. *Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54 (3): 318–323 (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995–4484–2016–318–323.
26. H. A. Torres, M. Davila. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9 (3): 156–66. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.1.
27. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 221–44. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.
28. Xuan D, Yu Y, Shao L et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy: a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol.* 2014; 33: 577–86. DOI: 10.1007/s10067-013-2450-9.
29. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American gastroenterological association guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148: 215–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
30. Chen Y-M, Huang W-N, Wu Y-D, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 780–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211322.
31. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in the rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020; 6: e001095. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
32. Wu YL, Ke J, Zhang BY, Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J Clin Cases.* 2022; Jan 7; 10 (1): 12–22. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i1.12.
33. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24 (11): 1362–1369. DOI: 10.1111/1756-185X.14217.
34. Lin YC, Chen YJ, Lee SW et al. Long-Term Safety in HBsAg-Negative, HBeAg-Positive Patients with Rheumatic Diseases Receiving Maintained Steroid Therapy after Pulse Therapy. *J Clin Med.* 2021; 10 (15): 3296. DOI: 10.3390/jcm10153296.
35. Chiu HY, Hui RC, Huang YH et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 829–834. DOI: 10.2340/000115555-2989.
36. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci.* 2021; 66 (11): 4026–4034. DOI: 10.1007/s10620-020-06725-1.
37. Lin W. T., Chen Y. M., Chen D. Y. et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus.* 2018; 27 (1): 66–75. DOI: 10.1177/0961203317711009.
38. Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12: 1759720X20912646. DOI: 10.1177/1759720X20912646.
39. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (6): 979–985. DOI: 10.1517/14740338.2015.1031743.
40. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH et al. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-/HBeAg+ Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 2456. DOI: 10.1038/s41598-020-59406-4.
41. Kim PS, Ho GY, Prete PE, et al. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1265–8. DOI: 10.1002/acr.21654.
42. Duncan JR, Orlowski TJ, Elewski BE. Safety of guselkumab in hepatitis B virus infection. *Dermatol Online J.* 2019; 25 (10): 13030/q147h636x.
43. Koike Y, Fujiki Y, Higuchi M et al. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Rep.* 2019; 5: 150–152. DOI: 10.1016/j.jidcr.2018.11.016.
44. Lora V, Graceffa D, De Felice C, et al. Treatment of severe psoriasis with ixekizumab in a liver transplant recipient with concomitant hepatitis B virus infection. *Dermatol Ther.* 2019; 32: e12909. DOI: 10.1111/dth.12909.
45. Hung MH, Tien YC, Chiu YM. Risk factors for losing hepatitis B virus surface antibody in patients with HBV surface antigen negative/surface antibody positive serostatus receiving biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: a nested case-control study. *Adv Rheumatol.* 2021; 61 (1): 22. DOI: 10.1186/s42358-021-00173-9.
46. Tien YC, Yen HH, Li CF et al. Changes in hepatitis B virus surface antibody titer and risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative / HBeAg-positive patients undergoing biologic therapy for rheumatic diseases: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 246. DOI: 10.1186/s13075-018-1748-z.
47. Pei SN, Ma MC, Wang MC, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol.* 2012; 91: 1007–12. DOI: 10.1007/s00277-012-1405-6.
48. Chen MH, Lee IC, Chen MH et al. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (11): 1393–1399. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220774.
49. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации. Медицинский совет. 2020; (19): 98–106.
- Belov B. S., Muravyeva N. V., Tarasova G. M. Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues. *Medical Council.* 2020; (19): 98–106. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-98-106
50. Guo L, Wang D, Ouyang X, et al. Recent Advances in HBV Reactivation Research. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 26; 2018: 2931402. DOI: 10.1155/2018/2931402.
51. Taves MD, Ashwell JD. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21 (4): 233–243. DOI: 10.1038/s41577-020-00464-0.
52. Gwak G-Y, Koh KC, Kim H-Y. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25: 888–889.
53. Zhong Z, Liao W, Dai L, et al. Average corticosteroid dose and risk for HBV reactivation and hepatitis flare in patients with resolved hepatitis B infection. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (4): 584–591. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221650.
54. Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. *J Hepatol.* 2020; 72 (1): 57–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.023.
55. Xuan D, Yu Y, Shao L, et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol.* 2014; 33 (4): 577–86. DOI: 10.1007/s10067-013-2450-9.
56. Zanati SA, Locarnini SA, Dowling JP, et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre-surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. *J Clin Virol.* 2004; 31 (1): 53–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.02.013.
57. Nakanishi K, Ishikawa M, Nakauchi M, et al. Antibody to hepatitis B e positive hepatitis induced by withdrawal of steroid therapy for polymyositis: response to interferon-alpha and cyclosporin A. *Intern Med.* 1998; 37 (6): 519–22. DOI: 10.2169/intermalmedicine.37.519.
58. Cheng J, Li JB, Sun QL, Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2011; 38 (1): 181–2. DOI: 10.3899/jrheum.100692.
59. Hatano M., Mimura T., Shimada A., et al. Hepatitis B virus reactivation with corticosteroid therapy in patients with adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 2 (3): e00071. DOI: 10.1002/edm.271.
60. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J Hepatol.* 2015; 7 (7): 954–67. DOI: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
61. Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives. *Curr Med Chem.* 2017; 24 (28): 3054–3067. DOI: 10.2174/0929867324666170530093902.
62. Zhou Q, Zhang Q, Wang K et al. Anti-rheumatic drug-induced hepatitis B virus reactivation and preventive strategies for hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res.* 2022; 178: 106181. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106181.
63. Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2012; 31 (8): 1169–1175. DOI: 10.1007/s10067-012-1988-2.
64. Mo YQ, Liang AQ, Ma JD, et al. Discontinuation of antiviral prophylaxis correlates with high prevalence of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatoid arthritis patients with HBV carrier state: a real-world clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 449.
65. Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011; 54: 1044A.
66. Abdel-Noor R, Watany M, Abd-El Salam S, et al. Is Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Enough Alone as a Screening Test for HBV Infection in Rheumatic Disease Patients Before Starting Immunosuppressive Therapies? A Cross-sectional Study. *Infect Disord Drug Targets.* 2020; 20 (6): 878–883. DOI: 10.2174/1871526519666191212094141.
67. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B Reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22 (2): 219–37. DOI: 10.3350/cmh.2016.0024.
68. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67: 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
69. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012; 39: 1559–82.

70. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis: ACR RA treatment recommendations. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan; 68 (1): 1–26. DOI: 10.1002/art.39480.
71. Schmajuk G, Li J, Evans M, et al. RISE registry reveals potential gaps in medication safety for new users of biologics and targeted synthetic DMARDs. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (6): 1542–1548. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.003.
72. Mohareb AM, Patel NJ, Fu X, et al. Screening for Hepatitis B Virus Prior to Initiating Tocilizumab and Tofacitinib in Patients with Rheumatic Diseases: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2022; 49: 104–9. DOI: 10.3899/jrheum.210257.
73. Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10: 1–98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
74. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32 (6): 767–80. DOI: 10.1016/j.berh.2019.03.008.
75. Akiyama S, Cotter TG, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (19): 2312–2324. DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2312.
76. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35 (1): 125–37. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.03.006.
77. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic disease: A prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (Suppl 2): 281. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5467.
78. Cacoub B, Saadoun D, Bourliere M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol*. 2005; 43: 764–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.029.
79. Tung CH, Li CY, Chen YC, Chen YC. Association between nucleos(t)ide analogue therapy for hepatitis B and Sjögren's syndrome: 15-year analysis of the national database of Taiwan. *J Viral Hepat*. 2021; 28 (5): 809–816. DOI: 10.1111/jvh.13481.
80. Wongtrakul W, Charoenngam N, Ponvilawan B et al. Hepatitis B virus infection and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021 Jul 9. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02946-6.
81. Huang CE, Chang JJ, Wu YY, et al. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Biomed J*. 2021 Sep 8; S2319-4170 (21) 00113-X. DOI: 10.1016/j.bj.2021.09.001.
82. Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, et al. Hepatitis B infection is associated with an increased incidence of thrombocytopenia in healthy adults without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017; 24 (3): 253–258. DOI: 10.1111/jvh.12642.
83. Stasi R, Chia LW, Kalkur P, et al. Pathobiology and treatment of hepatitis virus-related thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009; 1 (3): e2009023. DOI: 10.4084/MJHID.2009.023.
84. Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019; 14 (5): 183–186. DOI: 10.1002/clid.860.
85. Huang CE, Chen YY, Chang JJ, et al. Thrombopoietic cytokines in patients with hepatitis C virus-associated immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2017; 22 (1): 54–60. DOI: 10.1080/10245332.2016.1204493.
86. Christodoulou D, Katsanos K, Zervou E, et al. Platelet IgG antibodies are significantly increased in chronic liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2011; 24 (1): 47–52.
87. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 May; 54 (5): 894–900. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.018.
88. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017 Feb 9; 6 (2): 16. DOI: 10.3390/jcm6020016.

Статья поступила / Received 05.11.22

Получена после рецензирования / Revised 11.11.22

Принята к публикации / Accepted 13.11.22

Сведения об авторах

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. Researcher ID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. Researcher ID: AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN: 8993-5795. Scopus Author ID: 55913403200. ORCID: 0000-0002-1833-5357

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Гриднева Галина Игоревна. E-mail: gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит*. 2022; (29): 20–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-20-28>.

About authors

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher at Laboratory for Comorbid Infections and Vaccine Prevention. Researcher ID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Belov Boris S., DM Sci (habil.), head of Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Aronova Evgenia S., PhD Med, researcher at Laboratory for Comorbid Infections and Vaccine Prevention. Researcher ID: AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN: 8993-5795. Scopus Author ID: 55913403200. ORCID: 0000-0002-1833-5357

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Gridneva Galina I. E-mail: gigridneva@mail.ru

For citation: Gridneva G. I., Belov B. S., Aronova E. S. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: Modern view on problem. *Medical alphabet*. 2022; (29): 20–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-20-28>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2022-29-28-35

Сравнительная оценка влияния различных средств базисной и генно-инженерной биологической терапии на клиническое течение, скорость развития остеодеструктивных изменений, качество жизни и состояние стрессоустойчивости больных ревматоидным артритом (открытое наблюдательное исследование)

В. И. Мазуров¹, И. Б. Беляева¹, Е. А. Трофимов¹, И. В. Октябрьская², Р. Р. Самигуллина¹, А. Л. Чудинов^{1,2}, О. В. Инамова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние различных средств базисной и генно-инженерной биологической терапии (инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб), применяемых в качестве средств первой, второй и третьей линий в комбинации с метотрексатом на клиническое течение, качество жизни (КЖ), показатели стрессоустойчивости и эволюцию суставных эрозий и синовита у больных ревматоидным артритом (РА) в течение 12 месяцев наблюдения. **Материал и методы.** Данная работа представляет собой открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности различных средств базисной и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у больных ранним активным РА, находящихся в регистре СЗГМУ имени И. И. Мечникова