

Вирус гепатита В и ревматические болезни

Белов Б.С.¹, Абдурахманов Д.Т.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:
Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 13.02.2020



Белов Б.С. –
заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук



Абдурахманов Д.Т. –
профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Характеристика вируса гепатита В.
2. Фазы хронической HBV-инфекции.
3. Реактивация HBV-инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.
4. Скрининг и профилактика реактивации HBV-инфекции в ревматологии.

Вирус гепатита В (HBV) часто встречается и ассоциируется с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), что обуславливает необходимость модификации как противовирусной, так и антиревматической терапии. В обзоре представлены основные сведения о структуре HBV, течении хронической HBV-инфекции, профилактике реактивации HBV у больных ИВРЗ, которые получают иммуносупрессивную терапию.
Ключевые слова: ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия; хронический вирусный гепатит В; реактивация; профилактика.

Для ссылки: Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):207–213.

HEPATITIS B VIRUS AND RHEUMATIC DISEASES Belov B.S.¹, Abdurakhmanov D.T.²

Hepatitis B virus (HBV) is often found and associated with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs), necessitating the modification of both antiviral and antirheumatic therapies. The review provides basic information about the structure of HBV, the course of chronic HBV infection, and the prevention of HBV reactivation in patients with IMIRDs who receive immunosuppressive therapy.

Keywords: rheumatic diseases; immunosuppressive therapy; chronic viral hepatitis B; reactivation; prevention.

For reference: Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):207–213 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-207-213

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в настоящее время представляют серьезную медико-биологическую и социальную проблему для всего человечества. Основными причинами, определяющими их актуальность, являются: а) высокая заболеваемость; б) нередкое развитие цирроза и первичного рака печени и, как следствие, нарастание летальности; в) значительные экономические потери, обусловленные необходимостью выделения огромных средств на лечение и профилактику этих инфекций.

В современной ревматологии проблема ХВГ, как и инфекционной патологии в целом, представляется весьма значимой. Хорошо известно о наличии так называемых «внепеченочных» (клинических и лабораторных) проявлений ХВГ, которые развиваются в 20–70% случаев и часто встречаются в ревматологической практике (артрит/артралгии, васкулит, феномен Рейно, синдром Шёгрена, криоглобулинемия, наличие ревматоидного фактора и антиядерных антител в сыворотке крови и др.).

С другой стороны, несомненного внимания заслуживает проблема ХВГ как коморбидной инфекции, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Указанное обстоятельство обуславливает необходимость модификации тактики лечения пациентов, получающих современную антиревматическую терапию, включая базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При этом возникает необходимость внесения определенных коррективов в схемы применения противовирусных препаратов, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью.

В настоящей лекции будут представлены современные данные о значении хронической коморбидной инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), у больных ИВРЗ.

Вирус гепатита В

Приблизительно треть населения Земли имеют маркеры перенесенной HBV-инфекции, и около 300 млн человек из них — маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания [1].

HBV относится к ДНК-содержащим вирусам из семейства *Hepadnaviridae*. Оболочка его состоит из фосфолипидного двойного слоя, в который погружены частицы поверхностного антигена, состоящие из нескольких сотен молекул белка, гликопротеидов и липопротеидов. Внутри HBV находится нуклеокапсид или ядро (core), имеющее форму икосаэдра, содержащее геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. ДНК HBV включает 4 гена, представленных ниже [2].

S-ген кодирует поверхностный («австралийский») антиген оболочки — HBsAg. *C-ген* (*core-ген*) кодирует белок нуклеокапсида — так называемый сердцевинный Ag (HBcAg). В *core*-гене выделяют *pre-core*-зону, кодирующую *pre-core*-полипептид, который модифицируется в растворимую форму, и секретируемый в кровь белок — HBeAg (маркер репликации вируса). Инфицирование *pre-core*-мутантным HBV приводит к снижению или полному прекращению продукции HBeAg. Селекция HBeAg-негативных штаммов влечет за собой трансформацию HBeAg-позитивной формы хронического гепатита В (ХГВ) в HBeAg-негативную. *Ген Р* кодирует ДНК-полимеразу HBV. *Ген Х* кодирует белок, играющий важную роль в развитии первичного рака печени у HBV-носителей.

Против каждого HBV-антигена в макроорганизме вырабатываются антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ХГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

Фазы хронической HBV-инфекции

В соответствии с современной номенклатурой, принятой Европейским обществом по изучению печени (EASL) в 2017 г., в ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют пять фаз, характеризующихся присутствием или отсутствием в крови большого HBeAg, степенью активности аланиаминотрансферазы (АЛТ) и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания [3]. Соответственно фазам течения хронической

HBV-инфекции диагноз у пациента формулируется в конкретный момент времени. При этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую. В то же время последовательность фаз не всегда является обязательной.

Фаза 1: HBeAg-положительная хроническая HBV-инфекция, ранее называвшаяся «иммунотолерантной фазой», характеризуется наличием в сыворотке HBeAg, очень высоким уровнем ДНК HBV и нормальными показателями АЛТ (≤ 40 МЕ/л). Некротическое воспаление или фиброз печени выражены минимально или отсутствуют. Эта фаза является наиболее частой и продолжительной у лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с сохраненной HBV-специфичной функцией Т-клеток. Спонтанное исчезновение HBeAg на этой стадии встречается редко. Вследствие высокого уровня ДНК HBV эти пациенты являются высококонтагиозными.

Фаза 2: HBeAg-положительный ХГВ характеризуется наличием HBeAg в сыворотке, высоким уровнем ДНК HBV и повышенной активностью АЛТ. В печени наблюдаются умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения и признаки быстро прогрессирующего фиброза. Эта фаза чаще встречается у лиц, инфицированных во взрослом возрасте. У большинства больных могут наблюдаться сероконверсия HBeAg, снижение уровня виремии и переход в HBeAg-негативную фазу инфекции.

Фаза 3: HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция, ранее называемая фазой «неактивного носительства», характеризуется наличием сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe), неопределяемым или низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК HBV и нормальными показателями АЛТ. В некоторых случаях наблюдаются повышение уровня ДНК HBV > 2000 МЕ/мл (как правило, не выше 20 000 МЕ/мл) при стойко нормальной активности АЛТ, минимальные воспалительно-некротические изменения и слабо выраженные проявления фиброза. Элиминация HBsAg и сероконверсия с формированием анти-HBs могут развиваться спонтанно у 1–3% больных в год.

Фаза 4: HBeAg-негативный ХГВ характеризуется отсутствием HBeAg и наличием анти-HBe в сыворотке крови с умеренным или высоким уровнем сывороточной ДНК HBV (часто ниже, чем у HBeAg-положительных пациентов), а также повышенной активностью АЛТ. При гистологическом исследовании ткани печени выявляют воспалительно-некротические изменения и фиброз. Длительные спонтанные ремиссии при HBeAg-негативном ХГВ наблюдаются редко.

Фаза 5: HBsAg-отрицательная фаза. В этой фазе HBsAg в сыворотке не определяется, присутствуют антитела к HBcAg (анти-HBc) и, возможно, к HBsAg (анти-HBs). Эта фаза также известна как «латентная HBV-инфекция». В редких случаях отсутствие HBsAg может быть связано с чувствительностью методики, используемой для его выявления. Активность АЛТ находится в пределах нормальных величин и, как правило, имеет место неопределяемый уровень виремии. При этом ДНК HBV, в том числе ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), может часто обнаруживаться в ткани печени. Элиминация HBsAg до начала цирроза печени снижает риск его развития, а также уменьшает вероятность возникновения декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что ведет к улучшению прогноза. В случае развития цирроза печени сохраняется высокий риск ГЦК, поэтому для своевременного

выявления последней необходимо длительное наблюдение. У таких пациентов иммуносупрессия может привести к реактивации HBV (HBV-р).

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 ко-инфекции 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 люди 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.

Внепеченочные ревматические поражения при вирусном гепатите В

Около 10–20% случаев острого гепатита В характеризуются появлением в продромальном периоде лихорадки, артралгии и/или артрита, уртикарной кожной сыпи и лимфаденопатии (так называемая «сывороточная болезнь»), которые имеют спонтанное обратное развитие при появлении желтухи и элиминации вируса. У пациентов с хронической HBV-инфекцией, по разным данным, частота артралгии варьирует от 3 до 53%, миалгии — от 3 до 53%, кожной пурпуры и артрита — составляет менее 2% случаев [4, 5]. Так называемые «ревматические маски», главным образом артралгии, артрит, невропатия, кожная пурпура, рассматриваются в рамках внепеченочных аутоиммунных проявлений ХГВ и наблюдаются в среднем почти в 20% случаев [6]. В патогенезе ревматических проявлений ХГВ рассматриваются преимущественно иммунокомплексный механизм с поражением мелких сосудов кожи, периферических нервов, синовиальной оболочки, реже — реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, синдром Шёгрена). Неспецифические ревматические проявления ХГВ, как правило, коррелируют с репликативной активностью вируса (уровень ДНК-HBV в сыворотке крови), в меньшей степени — с активностью печеночного процесса (уровнем АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ) и, в большинстве случаев, отвечают на противовирусную терапию.

Вирус-индуцированные ревматические заболевания

Достаточно редко (менее чем в 1% случаев) вирус HBV ассоциируется с развитием ревматического заболевания. Доказана роль вируса в развитии до 20–30% всех случаев узелкового полиартерита (УП) и криоглобулинемического васкулита (<5% всех случаев заболевания).

УП представляет собой некротизирующий васкулит артерий среднего и малого калибра с развитием тяжелых ишемических повреждений сердца, почек, периферической нервной системы, кишечника, головного мозга и других органов. Среди причин развития УП рассматривают вирусы, лекарства, бактерии, различные токсины.

HBV до недавнего времени рассматривался как основная причина развития УП (до 80% случаев). В настоящее время в странах с общим низким уровнем инфицированности населения HBV, например в США (за исключением Аляски), УП встречается редко. Во Франции доля HBV среди других причин УП за последние 30 лет снизилась с 34 до 8% [7]. Среди 122 случаев УП в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова этиологическая роль HBV была установлена почти в 55% случаев. В последние годы HBV-ассоциированный УП рассматривается как отдельная нозологическая форма с учетом особенностей клинической картины заболевания, прогноза и тактики лечения [8]. HBV-ассоциированный УП представляет собой своеобразную, чрезвычайно тяжелую форму течения продромальной стадии острого гепатита В, реже — ХГВ. Своевременная (до развития необратимых склеротических изменений в органах и тканях) успешная противовирусная терапия (энтекавир или тенофовир) в сочетании с иммуносупрессивной (преднизолон и цитостатики) и при необходимости экстракорпоральной (плазмаферез) терапией приводит к стойкой ремиссии и излечению.

Криоглобулинемический васкулит представляет собой поражение сосудов мелкого калибра вследствие отложения иммунных комплексов, содержащих антигены вирусов и антитела к ним, а также компонентов компонента (смешанные криоглобулины II типа). В первую очередь поражаются кожа, суставы, периферическая нервная система, почки, реже другие органы — легкие, сердце, кишечник, головной мозг. Основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии является вирус гепатита С (примерно 80% случаев), гораздо реже — HBV (2–4%) [9, 10]. Подавление репликативной активности вируса при лечении аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир) ассоциируется с ремиссией клинических проявлений HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, уменьшением титра или исчезновением криоглобулинов из сыворотки крови, нормализацией уровня ревматоидного фактора [11–13]. При тяжелом течении васкулита с развитием жизнеугрожающих осложнений (быстро прогрессирующий нефрит, легочный васкулит, коронарит, язвы и дигитальный некроз) дополнительно применяют иммуносупрессивную терапию.

Вирус гепатита В у больных ревматическими заболеваниями

Ведение больных ИВРЗ 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].

Реактивация HBV-инфекции

Иммуносупрессивная терапия, которая широко используется в лечении ИВРЗ, может привести к реактивации HBV-инфекции (HBV-р).

В настоящее время предложены следующие критерии HBV-р: увеличение уровня виремии на два десятичных логарифма от исходного или появление ДНК-HBV в концентрации >100 МЕ/мл у пациента с исходно неопределяемой виремией [26]. При этом выделяют два варианта HBV-р: обострение хронической HBV-инфекции и реактивация перенесенной ранее HBV-инфекции (повторное появление в крови HBsAg). Тяжесть и исходы HBV-р варьируют от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов (главным образом АЛТ и АСТ) до развития фульминантной печеночной недостаточности с летальным исходом.

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 вирусинфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению гепатита.

Клинические признаки обострения гепатита, как правило, появляются спустя 1–11 нед после роста виремии, у ряда больных отмечается бессимптомное течение HBV-р. Кроме того, у части больных концентрация ДНК

HBV может снижаться и даже не обнаруживаться в период нарастания содержания АЛТ в сыворотке. Поэтому мониторинг ДНК HBV проводится в динамике высокочувствительными методами полимеразной цепной реакции. Таким образом, оценка вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки в динамике является ключевой в диагностике и мониторинге HBV-р. Безусловно, биопсия печени позволяет получить дополнительную важную информацию, провести дифференциальную диагностику с другими причинами ее поражения и выявить гистологические признаки ХГВ.

В большинстве случаев HBV-р развивается вслед за прекращением иммуносупрессивной терапии, однако может появиться и во время лечения. Случаи ее развития описаны для абсолютного большинства стандартных и таргетных БПВП, а также ГИБП, зарегистрированных в России. Так, большой резонанс вызвали опубликованные в 2003 г. первые описания случаев HBV-р с развитием фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии инфликсимабом (ИНФ) [27, 28]. Указанное обстоятельство связано с тем, что «мишенями» ГИБП являются ключевые компоненты иммунной защиты человека от инфекций, а именно: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, В- и Т-лимфоциты и др. В частности, показано, что ФНО α является важным медиатором активации врожденного ответа макроорганизма против HBV-инфекции, заключающегося в дестабилизации нуклеокапсидов вируса в гепатоцитах и торможении репликации ДНК HBV [29].

Частота и факторы риска реактивации HBV-инфекции

Риск HBV-р зависит от исходного статуса больного ИВРЗ, вирусной нагрузки, принадлежности иммуносупрессивного препарата к определенной группе и его дозы, а также применения противовирусной профилактики. Частота HBV-р у больных с хронической HBV-инфекцией и неактивным HBsAg-носительством колеблется от 9,1 до 75%, в то время как при перенесенной/разрешившейся инфекции этот показатель составляет 0–16,7% [14, 20, 24, 30].

По данным обзора, включавшего 257 пациентов, страдавших ревматическими, желудочно-кишечными и кожными аутоиммунными заболеваниями, частота HBV-р у HBsAg-носителей была в 7 раз выше по сравнению с таковой среди перенесших инфекцию в прошлом [31]. В метаанализе, выполненном американскими авторами, среди больных воспалительными артропатиями, получавших БПВП и ГИБП, HBV-р наблюдалась в 14,6 и 1,6% случаев при хронической и перенесенной ранее HBV-инфекции соответственно [32].

В 2015 г. Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) опубликовала рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИВРЗ) [33]. В зависимости от исходного HBV-статуса и планируемой иммуносупрессивной терапии выделены группы с высоким ($>10\%$), умеренным (1–10%) и низким ($<1\%$) риском HBV-р (табл. 1). Разумеется, по мере накопления данных клинических исследований этот список будет в дальнейшем корректироваться и пополняться новыми препаратами. Так, недавно был описан ряд случаев

Таблица 1 Группы риска HBV-р в соответствии с рекомендациями AGA (по [33], в модификации)

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-р
Группа высокого риска ($>10\%$)	Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб, офатумумаб - HBsAg+/анти-HBc+: 30–60% - HBsAg-/анти-HBc+: $>10\%$ ГК-терапия ≥ 4 нед - HBsAg+/анти-HBc+: $>10\%$ (умеренные/высокие дозы)*
Группа умеренного риска (1–10%)	иФНОα: ЭТЦ, АДА, ЦЗП, ИНФ - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% - HBsAg-/анти-HBc+: 1% АБА, УСТ - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% - HBsAg-/анти-HBc+: 1% ГК-терапия ≥ 4 нед - HBsAg+/анти-HBc+: 1–10% (низкие дозы)* - HBsAg-/анти-HBc+: 1–10% (умеренные/высокие дозы)*
Группа низкого риска ($<1\%$)	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат - HBsAg+/анти-HBc+: $<1\%$ - HBsAg-/анти-HBc+: $<<1\%$ ГК внутрисуставно - HBsAg+/анти-HBc+: $<<1\%$ - HBsAg-/анти-HBc+: $<<1\%$ Терапия ГК ≥ 4 нед - HBsAg-/анти-HBc+: $<1\%$ (низкие дозы)*

Примечания. ГК – глюкокортикоиды, иФНО α – ингибитор ФНО α , ЭТЦ – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаб пэггол, АБА – абатацепт, УСТ – устекинумаб; * – суточная доза ГК в пересчете на преднизолон: низкая (<10 мг), умеренная (10–20 мг), высокая (>20 мг).

Таблица 2 Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV [37]

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBeAg	Анти- HBe	Анти-HBc	АЛТ	HBV ДНК сывороточный	HBV ДНК в печени
Хроническая инфекция								
HBeAg+	+	—	+	—	+	↑	↑↑	+
HBeAg-	+	—	—	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство	+	—	—	+	+	N	—/↑	+
Перенесенная (past) инфекция	—	±	—	±	+	N	—/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция	—	±	—	±	±	N	—	+
Скрытая инфекция	—	±	—	±	±	N	—/↑	+
Поствакцинальный статус	—	+	—	—	—	N	—	—

Примечания. N — норма, «+» — наличие, «—» — отсутствие, «±» — возможное наличие, «↑» — повышение, «↑↑» — выраженное повышение, «—/↑» — незначительное повышение.

HBV-р у больных РА и псориазом, которые получали тофацитиниб и секукинумаб без противовирусной профилактики [34, 35].

HBV-скрининг у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Скрининговое обследование для выявления HBV-инфекции необходимо выполнять всем пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, включая ГК, стандартные и «таргетные» БПВП, а также ГИБП. Сюда же относятся больные ИВРЗ, у которых имеются факторы риска HBV-инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением («внутривенная» наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты, наличие заболеваний, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домочадцы), больные, находящиеся на гемодиализе, пациенты, прибывшие из регионов с высокой распространенностью HBV-инфекции с частотой выявления HBsAg, составляющей 2%, и их дети, медицинские работники, работающие с биологическими жидкостями больных [36].

Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV представлена в табл. 2.

Профилактика реактивации HBV-инфекции

Ведение больных ИВРЗ с HBV-инфекцией определяется результатами скрининга. В соответствии с современными рекомендациями, всем HBsAg-положительным пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия, необходимо определение 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 >2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) пациенту с ИВРЗ показана противовирусная терапия аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир), которая проводится по общим правилам для иммунокомпетентных больных.

При хронической HBV-инфекции превентивная противовирусная терапия показана пациентам с ИВРЗ из групп высокого или умеренного риска HBV-р, соответственно рекомендациям AGA (см. табл. 1). В случае пере-

несенной/разрешившейся инфекции (HBsAg-/анти-HBc+) профилактическое назначение противовирусных препаратов рекомендуется только больным ИВРЗ, входящим в группу высокого риска, а также пациентам, получающим ГК в высоких и средних дозах в течение 4 нед и более.

Превентивную противовирусную терапию рекомендуют начинать за 4 нед до начала иммуносупрессивной терапии и продолжают в течение по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания (18 мес после прекращения терапии ритуксимабом). Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня виремии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. 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 если эти пациенты имеют факторы риска данной инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением (см. выше). Пациентам, в прошлом вакцинированным против гепатита В (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs+) и имеющим титры анти-HBs >10 МЕ/мл, профилактику не назначают.

Таким образом, проблема ХГВ в современной ревматологии по-прежнему остается актуальной как в научном, так и в практическом плане. Она еще содержит достаточное количество вопросов, ответы на которые только предстоит найти в будущем. Несомненно, что какой-либо прогресс в данном направлении может быть достигнут только при тесном сотрудничестве ревматологов и гепатологов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6
2. Юшук НД, Знойко ОО. Гепатит В. В кн.: Юшук НД, Венгеров ЮА, редакторы. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 616-36. [Yushchuk ND, Znojko OO. Hepatit V. In: Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. *Infekcionnye bolezni: Nacional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 616-36 (In Russ.)].
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
4. 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
5. 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
6. 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
7. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):616-26. doi: 10.1002/art.27240
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
9. Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nation-wide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2015;65:74-81. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008
10. Mazzaro C, Maso LD, Mauro E, et al. Survival and prognostic factors in mixed cryoglobulinemia: data from 246 cases. *Diseases*. 2018;6(2). pii: E35. doi: 10.3390/diseases6020035
11. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis*. 2016 Jul;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018
12. D'Amico E, Pace-Palitti V, Di Lembo E, Palazzi C. Successful treatment of hepatitis B virus infection and related cryoglobulinemic purpura with nucleoside/nucleotide analogues. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):155.
13. Viganò M, Martin P, Cappelletti M, Fabrizi F. HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with entecavir. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(1):65-73. doi: 10.1159/000355778
14. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R179. doi: 10.1186/ar2868
15. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1352-5. doi: 10.1136/ard.2009.127233
16. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130
17. Giardina AR, Ferraro D, Ciccia F, et al. No detection of occult HBV-DNA in patients with various rheumatic diseases treated with anti-TNF agents: a two-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1):25-30.
18. Biondo MI, Germano V, Pietrosanti M, et al. Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):482-4. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.014
19. Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients. *Drug Dev Res*. 2014 Nov;75 Suppl 1:S42-5. doi: 10.1002/ddr.21193
20. Kato M, Atsumi T, Kurita T, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2209-14. doi: 10.3899/jrheum.110289
21. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1719-25. doi: 10.1136/ard.2010.148783
22. 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;31:1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2
23. Ye H, Zhang XW, Mu R, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):119-23. doi: 10.1007/s10067-013-2385-1
24. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016 May;19(5):470-5. doi: 10.1111/1756-185X.12359
25. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: A multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1051-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209973
26. American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference, Reactivation of Hepatitis B; March 21–22, 2013. Arlington, VA; 2013.
27. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1624-5.
28. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7. doi: 10.1136/ard.62.7.686
29. Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor activates a conserved innate antiviral response to hepatitis B virus that destabilizes nucleocapsids and reduces nuclear viral DNA. *J Virol*. 2007;81(14):7351-62. doi: 10.1128/JVI.00554-07
30. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):831-6.
31. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov;90(6):359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
32. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):724-31. doi: 10.1002/acr.23346
33. 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 Jan;148(1):221-44.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038

34. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):780-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322
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 Oct 10;98(9):829-34. doi: 10.2340/00015555-2989
36. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Hepatitis B reactivation in rheumatic diseases: screening and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):133-49. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.012
37. 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

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Абдурахманов Д.Т. <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

Вопросы для самоконтроля

1. Какой показатель обязательно учитывается при характеристике фазы хронической HBV-инфекции?
А. СОЭ
Б. С-реактивный белок
В. Холестерин
Г. Уровень виремии
Д. Общий билирубин сыворотки
2. Что не является характерным для фазы латентной HBV-инфекции?
А. HBsAg-
Б. Анти-HBc+
В. Анти-HBs+
Г. Нормальный уровень АЛТ
Д. Не характерно все перечисленное
3. Какой показатель является ключевым в диагностике и мониторинге HBV-р?
А. СОЭ
Б. С-реактивный белок
В. Холестерин
Г. АЛТ
Д. Общий билирубин сыворотки
4. Интерпретируйте результаты скрининга на маркеры HBV.
4.1. HBsAg-, анти-HBs±, HBeAg-, анти-HBe±, анти-HBc+, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.2. HBsAg+, анти-HBs-, HBeAg+, анти-HBe-, анти-HBc+, АЛТ ↑, HBV ДНК сыв. ↑↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.3. HBsAg-, анти-HBs±, HBeAg-, анти-HBe±, анти-HBc±, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.4. HBsAg+, анти-HBs-, HBeAg-, анти-HBe+, анти-HBc+, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-/↑
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
4.5. HBsAg-, анти-HBs+, HBeAg-, анти-HBe-, анти-HBc-, АЛТ-N, HBV ДНК сыв.-
А. Хроническая инфекция
Б. Неактивное носительство
В. Перенесенная (past) инфекция
Г. Скрытая (латентная) инфекция
Д. Поствакцинальный статус
5. Укажите длительность превентивной противовирусной терапии после окончания лечения ритуксимабом.
А. 1 мес
Б. 2 мес
В. 8 мес
Г. 12 мес
Д. 18 мес

Ответы — на с. 237