

Ю.В. Муравьев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ruContact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Хронические вирусные гепатиты — глобальная проблема здравоохранения, являющаяся важной причиной смертности населения [1]. Среди них вирусный гепатит В (ВГВ) — наиболее распространенная хроническая вирусная инфекция, основная причина цирроза печени и печеночно-клеточной карциномы [2–4]. Ежегодно диагностируется более 300 тыс. случаев рака печени и столько же случаев желудочно-кишечных кровотечений и асцита, обусловленных ВГВ [5]. Согласно данным ВОЗ, около 350 млн людей в мире живут с ВГВ, а на территории России распространенность хронического инфицирования ВГВ составляет 2–7% населения [6]. Отечественные статистические данные свидетельствуют о том, что официально регистрируемая в России за последнюю декаду прошлого века заболеваемость ВГВ выросла более чем в 2,5 раза, достигнув в 2000 г. показателя 42,1 на 100 тыс. населения [7]. ВГВ развивается вследствие инфицирования ДНК-содержащим вирусом семейства гепаднавирусов. Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном (HBsAg), ранее именовавшимся «австралийским». Нуклеокапсид возбудителя содержит сердцевинный (core) антиген (HBeAg); близкий к нему антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретируемую растворимую часть HBsAg; ДНК и ферменты — ДНК-полимеразу и протеинкиназу, а также Х-протеин. Каждый из антигенов ВГВ вызывает гуморальный иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих антител (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBe) [8]. В настоящее время общепринятыми являются следующие определения, относящиеся к ВГВ [9]:

- *Острый гепатит В* — острое повреждение печени, развивающееся в течение до 6 мес после заражения и проходящее в течение 6 мес после первых симптомов, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg, повышением уровней аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, повышением IgM анти-HBe.

- *Хронический гепатит В* — хроническое некротическое поражение печени, обусловленное ВГВ, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg >6 мес, ДНК ВГВ (>105 генокопий/мл), повышение уровней АЛТ/АСТ сохраняется. Морфология биоптата печени (некротический счет ≥4), HBeAg+.

- *Неактивное носительство HBsAg* — хроническое инфицирование ВГВ, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg >6 мес, отсутствием HBeAg и наличием анти-HBe, нормальными уровнями АЛТ/АСТ (в течение года), ДНК ВГВ <105 генокопий/мл (в течение года). Морфология биоптата печени — отсутствие или минимальные изменения (некротический счет <4).

- *Разрешившаяся инфекция ВГВ* — характеризуется отсутствием в сыворотке крови HBsAg, ДНК ВГВ, нормальным уровнем АЛТ; в анамнезе острый или хронический гепатит В, или анти-HBe+/анти-HBs±.

- *Скрытая инфекция (носительство) ВГВ* — характеризуется отсутствием в сыворотке HBsAg, наличием ДНК ВГВ и анти-HBe±, анти-HBs±.

Учитывая распространенность хронического инфицирования ВГВ, а большинство этих случаев связано с нормальными показателями АЛТ, неактивным носительством ВГВ или асимптоматическим носительством ВГВ с анти-HBe+ состоянием и низкой вирусной обремененностью, не следует забывать о риске реактивации. Реактивация у таких ВГВ-носителей нечастая, но возрастает при иммуносупрессивной терапии до 14% — у HBsAg- и 70% — у HBsAg+ [10, 11]. Поэтому возникает естественный вопрос о безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных, хронически инфицированных ВГВ.

На первых этапах применение ГИБП, в первую очередь инфликсимаба, связывали с развитием серьезных инфекций [12]. Обзор, специально посвященный инфекциям и лечению ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), был опубликован около 5 лет назад [13]. Рассматривались разные аспекты повышения чувствительности к различным инфекциям в результате применения этих ингибиторов. Однако безопасность лечения ингибиторами ФНО α при хронической вирусной инфекции и, в частности, у хронических носителей ВГВ даже не обсуждалась. Только в 2003 г. был описан случай развития острого гепатита у больного — носителя HBsAg в результате реактивации ВГВ через 16 мес лечения инфликсимабом [14]; тогда было выдвинуто предположение, что ингибция ФНО α усиливает возможность репликации вирусов вследствие избавления хозяина от антивирусной защиты. Поэтому до назначения инфликсимаба рекомендовалось сделать серологические анализы для исключения ВГВ. Если иммуносупрессивные препараты планировалось назначить больному РА, имеющему хроническую инфекцию ВГВ, предлагалось тщательно контролировать функцию печени и уровень полимеразы ДНК ВГВ.

В этом же году описан случай молниеносного гепатита, развившегося у 28-летней больной с болезнью Стилла, хронической ВГВ-инфекцией (HBeAg-), с повышением уровня АЛТ/АСТ через 2 нед после второй инфузии инфликсимаба в дозе 3 мг/кг [15], в дальнейшем потребовалась трансплантация печени. Однако признаков реактивации не было обнаружено (ДНК ВГВ не определялась как до, так и после лечения инфликсимабом). В удаленной печени не было признаков хронического гепатита, и осталась не совсем понятной причина реакции — хроническая инфекция ВГВ или неблагоприятное действие лекарственного препарата? Спустя год опубликовано сообщение о больном анкилозирующим спондилитом (АС) и хронической инфекцией ВГВ (HBeAg-), предварительно получавшем в течение года антивирусное лечение (ламивудин), а затем в течение года ламивудин и инфликсимаб. При этом реактивации ВГВ не отмечалось [16].

В действительности антивирусная активность ФНО α была обнаружена задолго до вышеописанных сообщений. ФНО α и лимфотоксин вначале были отнесены к белкам, продуцируемым соответственно активированными макрофагами и лимфоцитами. В связи с тем что ФНО α и лимфотоксин структурно родственны, связываются с одними и теми же рецепторами на клеточной поверхности и имеют одинаковую биологическую активность, их стали описывать как ФНО α и ФНО β соответственно. Они обладают антивирусной активностью и синергизмом с интерферонами в индукции резистентности как к РНК-, так и к ДНК-вирусной инфекции в разных типах клеток. Эти эффекты ФНО не связаны с индукцией синтеза интерферона. Инфицированные вирусом клетки селективно разрушаются ФНО, и эта активность усиливается интерфероном γ (ИНФ γ). Продукция ФНО, в свою очередь, индуцируется вирусами, что указывает на важность ФНО в физиологическом антивирусном ответе [17].

Специально изучено влияние ингибиторов ФНО α на возможность реактивации ВГВ у неактивных носителей HBsAg по медицинским картам 103 больных (59 — АС, 41 — ревматоидным артритом — РА, 2 — ювенильным РА и 1 — псориатическим артритом), получавших эти препараты. 8 больных были неактивными носителями HBsAg, у всех были нормальными показатели функции печени и отсутствовала виремия ВГВ. В период лечения реактивация гепатита В наблюдалась у 1 больного. После третьей инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг, к 6-й неделе, функциональные пробы печени были нормальными. К 14-й неделе уровни АСТ и АЛТ в крови повысились до 457 и 1054 Ед/л соответственно, а полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявила повышение ДНК ВГВ. Лечение инфликсимабом было остановлено и назначена антивирусная терапия (энтекавир). Спустя 3 мес функциональные пробы печени нормализовались. Авторы считают необходимым профилактическое применение антивирусных препаратов у носителей ВГВ даже при нормальной функции печени или отсутствии обремененности ВГВ [18]. Опубликовано описание 4 больных АС. Повышение виремии наблюдалось у 2 больных после добавления ингибитора ФНО α к метотрексату, после применения ламивудина все показатели нормализовались. У 2 других больных ламивудин был назначен одновременно с ингибитором ФНО α , и ни у одного не было виремии. Феномен «ускользания» потребовал перехода на другой антивирусный препарат у 1 больного после 4 лет лечения последовательно тремя ингибиторами ФНО α . Авторы считают необходимым обычное тестирование на ВГВ до начала лечения и затем у ВГВ-позитивных контролирование степени обремененности вирусом. Антивирусные препараты можно использовать для профилактики, и их следует давать, если вирусная обремененность повышается в период лечения антагонистами ФНО α . У больных на антивирусной терапии необходимо продолжить контроль обремененности вирусом, поскольку спустя несколько лет может возникнуть феномен «ускользания» [19].

Другие исследователи, проведя ретроспективный анализ 480 амбулаторных больных, обнаружили 6 значимых случаев: 2 больных РА с хроническим ВГВ, 1 — АС с хроническим ВГВ и 3 больных РА с хроническим гепатитом С, из которых 5 получали этанерцепт, 1 — инфликсимаб, 2 — адалимумаб после недостаточного эффекта этанерцепта. Больные хроническим ВГВ получали ламивудин. Ни в одном случае не отмечалось повышения пече-

ночных аминотрансфераз или виремии [20]. Это дает основания считать, что применение ингибиторов ФНО α (в сочетании с ламивудином при наличии сопутствующей инфекции ВГВ) безопасно в плане влияния на уровень сывороточных аминотрансфераз и/или виремии.

Учитывая ограниченное количество данных о том, что ингибиторы ФНО α могут способствовать неконтролируемой репликации вируса гепатита В, уточнена роль ФНО α в контроле инфицирования ВГВ. Сообщено о 13 больных, леченных ингибиторами ФНО α на фоне хронического инфицирования ВГВ: 11 получали инфликсимаб, 2 — этанерцепт. Некоторым больным назначался антивирусный препарат ламивудин до, во время или после начала лечения. Клинические проявления реактивации ВГВ обычно наблюдались через месяц после третьего введения инфликсимаба. Этанерцепт не вызывал подобной реактивации. Это различие обусловлено фармакологическими свойствами препаратов. Авторы считают, что при хроническом инфицировании ВГВ ингибиторы ФНО α следует применять с осторожностью [21]. Итальянские ученые описали 3 своих больных и идентифицировали в литературе 24 больных: 2 имели активный ВГВ, 23 были неактивными носителями HBsAg и 2 — скрытыми носителями. При применении ингибиторов ФНО α неактивные носители HBsAg, получившие профилактическое лечение ламивудином, имели минимальный риск появления определяемой ДНК ВГВ ($p=0,02$) или реактивации вируса ($p=0,046$) по сравнению с лицами, не получившими профилактики ламивудином. У 3 больных, прекративших лечение ингибиторами ФНО α , профилактика ламивудином также была прекращена спустя 12 мес без обострения гепатита. В литературе были описаны 2 случая реактивации у скрытых носителей (HBsAg-, анти-HBs+, анти-HBc+). Делается заключение о том, что следует избегать применения ингибиторов ФНО α у больных с активной репликацией ВГВ и с осторожностью назначать их неактивным носителям HBsAg, у которых высокий риск реактивации вируса может быть уменьшен профилактическим назначением ламивудина длительно (до 12 мес) после прекращения лечения ингибиторами ФНО α .

Скрытые носители имеют низкий, но значимый риск реактивации вируса, поэтому таких больных следует тщательно контролировать [22]. Больным ВГВ следует оценивать серологический статус (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe). При гепатите В HBsAg начинает определяться через 6—10 нед после заражения. Содержание анти-HBs (протективные антитела к поверхностному антигену) повышается через 4—6 мес, когда уровень HBsAg падает. IgM анти-HBc (маркирует репликацию вируса и активность процесса в печени) появляется сразу после обнаружения HBeAg и в период обострения хронического гепатита, определяется еще 6—24 мес, после чего в течение ряда лет определяется IgG анти-HBc как маркер перенесенной инфекции. HBeAg выявляется практически одновременно с HBsAg, свидетельствуя о репликации вируса и высокой вероятности хронического поражения печени. Клиренс HBeAg связан с сероконверсией в анти-HBe, что означает полное завершение инфекционного процесса [23]. До настоящего времени считалось, что обнаружение в сыроворотке крови HbsAg (обязательный признак) через 6 мес после заражения позволяет говорить о хронической инфекции ВГВ, а исчезновение HBsAg и появление антител к нему — признак прекращения инфекции, имеющей следующие стадии [24]:

1. Иммунологическая толерантность — наблюдается репликация вируса в клетках печени, что сопровождается высокой концентрацией ДНК ВГВ, HBsAg и HBeAg. Поражения печени при этом еще не наблюдается, о чем свидетельствуют нормальные показатели сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ).

2. Иммунный клиренс — проявляется симптомами активного гепатита, обусловленного иммунным лизисом инфицированных гепатоцитов, что сопровождается высокими значениями аминотрансфераз и появлением IgM анти-HBc.

3. Интеграция встраивания генома вируса в геном человека — проявляется неактивным носительством HBsAg, нормальными показателями сывороточных аминотрансфераз, что не означает полного выздоровления. Недавние исследования показали, что ДНК ВГВ часто определяется у больных хроническим заболеванием печени, негативных по HbsAg, но имеющих антитела к сердцевинному антигену — анти-HBc [25–27].

Впервые реактивация ВГВ была описана у 20 больных с лимфопролиферативными заболеваниями еще в 1975 г. [28]. В настоящее время это хорошо известное осложнение у больных с хронической инфекцией ВГВ, получающих химиопрепараты для лечения рака. Проявления ее колеблются от безжелтушных асимптоматичных до потенциально угрожающих жизни, прогрессивно декомпенсирующихся гепатитов. С увеличением числа случаев применения цитотоксических препаратов реактивация становится значимой клинической проблемой [29, 30]. В первых сообщениях диагноз реактивации ВГВ основывался на определении HBsAg и титра анти-HBVs, что дало основания для выделения двух отдельных сценариев реактивации ВГВ:

1) нарастание титра HBsAg у HBsAg+;

2) у HBsAg-, но анти-HBVs+ происходит сероконверсия — отмечается падение титра анти-HBVs, связанное с появлением HBsAg [28].

После того как стал доступен анализ ДНК ВГВ, реактивацию ВГВ стали определять по повышению титров ДНК ВГВ [11]. Использование метода ПЦР позволило выявлять даже небольшой уровень виремии. Степень виремии считается высокой при выявлении $>10^8$ генокопий/мл (>350 пкг/мл) в сыворотке крови; умеренной — при 10^6 – 10^8 генокопий/мл (3,5–350 пкг/мл); низкой — при 10^3 – 10^6 генокопий/мл (0,0035–3,5 пкг/мл) и очень низкой — при <1000 генокопий/мл [24]. В последнее время стали выделять латентную инфекцию ВГВ: наличие признаков репликации вируса (ДНК ВГВ в крови) и отсутствия HBsAg в сыворотке крови. С учетом вышеизложенного обсуждается вопрос о достаточности определения HBsAg как единственного маркера скрининга инфекции ВГВ [31], поскольку клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови еще не доказывают отсутствие вируса [32–34].

Ряд исследователей показали, что повышение ДНК ВГВ предшествует повышению уровня АЛТ за 2–3 нед, и ко времени развития гепатита В уровень ДНК ВГВ падает до неопределяемого уровня. Поэтому для ранней диагностики ВГВ необходимо одновременное мониторирование показателей ДНК ВГВ и АЛТ [35]. Предложен даже алгоритм для выявления хронического ВГВ и предупреждения его реактивации. Больные с высоким риском реактивации (родившиеся в эндемичных областях, применяющие инъекционные препараты, гомосексуалисты, больные на диализе, ВИЧ-инфицированные, домочадцы и сексуальные партнеры лиц с хронической инфекцией ВГВ), а также больные с

низким риском, но получающие такие препараты, как метотрексат, лефлуномид, высокие дозы ГК, ингибиторы ФНО α , другие ГИБП (например, ритуксимаб), должны проходить скрининг на ВГВ (HBsAg, анти-HBsAg, анти-HBc). При обнаружении HBsAg проводится профилактическое лечение; если не обнаруживаются HBsAg, анти-HBsAg и анти-HBc, то профилактическое лечение не проводится, но обсуждается необходимость вакцинации ВГВ; при обнаружении HBsAg-, анти-HBsAg± и анти-HBc+ проводится регулярный контроль для исключения реактивации и индивидуально решается вопрос о прививке [36].

В 2004 г. Food and Drug Administration (США) впервые сообщили о возможной связи между развитием молниеносного гепатита и применением ГИБП другого, нежели инфликсимаб, класса — ритуксимаба, вызывающего глубокую и долговременную деплецию В-клеток [37]. После внедрения в клиническую практику ритуксимаба число случаев реактивации ВГВ стало нарастать [38]. Ретроспективный анализ больных, получавших ритуксимаб, показал, что острые повреждения печени, сопровождающиеся значительным повышением уровня ферментов печени; изменениями морфологической картины печеночных биоптатов, характерными для гепатита или некроза печени; печеночной энцефалопатией; или обнаружение активной репликации ДНК с помощью ПЦР отмечаются у 25% HBsAg- и анти-HBsAg+ больных [39]. Все это делает необходимой длительную профилактику антивирусными препаратами HBsAg- больных из-за риска отсроченной реактивации, обусловленной ритуксимабом [40]. В-клетки, действуя как антигенпредставляющие клетки, начинают специфический цитотоксический ответ Т-лимфоцитов при инфекции ВГВ [41]. Японские ученые, учитывая часто наблюдаемую реактивацию ВГВ при неходжкинской лимфоме, провели анализ за период с 1997 по 2007 г., разослав опросники в 7 институтов г. Хоккайдо. Было установлено, что реактивация ВГВ была связана с применением ритуксимаба как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими химиопрепаратами. Из 829 больных HBsAg был обнаружен у 50, причем 25 из них получали ритуксимаб (5 — в виде монотерапии) [42].

Большинство случаев реактивации, обусловленной ритуксимабом, описывались при хроническом или неактивном носительстве ВГВ (т. е. у HBsAg+ больных), в то время как реактивация излеченного гепатита В (т. е. у HBsAg- больных) отмечалась только в исключительных случаях [43–50]. При возникновении реактивации риск молниеносного гепатита такой же, как у HBsAg+ больных. Глубокая и длительная деплеция В-клеток может быть риском реактивации ВГВ [51].

Реактивация ВГВ — нарастающая проблема у получающих ритуксимаб больных. После применения ритуксимаба рекомендуется длительное профилактическое антивирусное лечение как HBsAg+, так и HBsAg- больных [40]. Пациентов, которым планируется анти-В- или анти-Т-клеточная терапия, рекомендуется скринировать для исключения хронического инфицирования ВГВ. Однако последние (опубликованные в 2008 г.) рекомендации Американской коллегии ревматологов по применению при РА небиологических и биологических БПВП позволяют назначать блокаторы ФНО α и ритуксимаб больным с хронической инфекцией ВГВ, как получающим, так и не получающим антивирусное лечение (табл. 2 рекомендаций). Наличие хронической инфекции ВГВ (Child-Pugh — Чайлда-Пью класс А) не является основанием для прекращения лечения этими препаратами

ми, и только выраженная патология печени (Чайлда-Пью классы В и С) является противопоказанием для лечения ГИБП. При этом базовое исследование перед назначением любого ГИБП не включает тестирование на ВГВ (табл. 4 рекомендаций). В то же время при наличии факторов риска развития гепатита В рекомендуется вакцинация [52].

Итак, вышеизложенные факты подтверждают, что длительное применение иммуносупрессивных препаратов может способствовать активации латентной инфекции с развитием тяжелого поражения печени, поэтому перед назначением подобных препаратов необходимо вирусологическое обследование, а при выявлении латентной инфекции ВГВ следует проводить постоянный контроль уровня вирусемии (количественное определение уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических тестов (активность АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и содержание фракций билирубина) в ходе лечения.

Всего несколько месяцев назад опубликовано сообщение о реактивации ВГВ у больной РА, лечившейся этанерцептом. У носительницы ВГВ, не распознанной прежде, обнаружено выраженное нарушение биохимических показателей функции печени вскоре после начала лечения. Состояние значительно улучшилось в результате применения ламивудина. Авторы считают, что в регионах с высокой встречаемостью ВГВ чрезвычайно важно контролировать уровень вирусемии и проводить профилактическое антивирусное лечение для того, чтобы избежать серьезных осложнений реактивации ВГВ в период применения ГИБП [53].

Справедливости ради следует отметить, что X выпуск отечественного Федерального руководства по использованию лекарственных средств рекомендует в качестве базового исследования перед назначением инфликсимаба и адалимумаба провести серологические тесты на гепатиты В, С и на ВИЧ [54], к ритуксимабу это пока не относится. Совсем недавно опубликованы результаты ретроспективного анализа медицинских карт 11 больных РА: у 3 человек был хронический ВГВ и у 8 — хронический ВГС. 7 больных продолжали лечение одним ингибитором ФНО α , 4 — был назначен второй препарат в связи с неэффективностью первого. Только у 1 больного отмечалось 4-кратное увеличение вирусемии по сравнению с базовыми показателями, у остальных этот показатель повышался незначительно. В конце исследования показатели АЛТ и АСТ были в пределах верхней границы нормы. Делается заключение о том, что ингибиторы ФНО α вызывают у больных ВГВ и ВГС транзитное повышение уровня трансаминаз, но в целом безопасны. При этом подчеркивается, что в обеих группах больных обязательным является частый контроль сывороточных трансаминаз и уровня вирусемии [55]. Сообщения о реактивации ВГВ, связанной с применением ритуксимаба, не прекращаются [56, 57]. В XI выпуске отечественного Федерального руководства по использованию лекарственных средств базовое исследование перед назначением ритуксимаба уже включает серологические тесты на гепатиты В, С и на ВИЧ [58]. Наличие хронической инфекции ВГВ

в целом рассматривается как противопоказание для назначения ингибиторов ФНО α [59]. Недавно проведенное исследование подтвердило, что при активной репликации ВГВ назначения ингибиторов ФНО α следует избегать и с осторожностью применять у неактивных носителей HBsAg. Последним, в связи с высоким риском реактивации вируса, целесообразно назначение профилактического антивирусного лечения. В случае прекращения лечения ингибиторами ФНО α у HBsAg+ больных профилактическое антивирусное лечение желательно продолжить в течение года. Скрытое носительство ВГВ имеет хотя и низкий, но существенный риск реактивации вируса, поэтому таких больных следует наблюдать с особой тщательностью [60].

Обсуждается необходимость пересмотра рекомендаций относительно ВГВ.

Согласно следующей версии скрининг должен включать определение:

- HBsAg, чтобы установить наличие хронической инфекции.
- Анти-HBs, чтобы установить необходимость вакцинации.
- Анти-HBc, чтобы установить скрытое носительство [61].

Планируется также консультация гастроэнтеролога или гепатолога для уточнения контрольных исследований и профилактического лечения больных хроническим ВГВ.

Два десятилетия назад было установлено, что интерлейкин 6 (ИЛ 6) имеет значение в развитии хронического ВГВ и может способствовать, по крайней мере частично, элиминации ВГВ [62]. Поэтому весьма неожиданным оказалось сообщение (правда, единичное) о безопасном применении гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ 6 (тоцилизумаба) у больной РА — носителя ВГВ [63]. Причем сами авторы считают этот случай исключительным [64]. Недавно в эксперименте было установлено, что ИЛ 6 значительно подавляет репликацию ВГВ [65].

Совсем недавно Американской коллегией ревматологов проведено специальное исследование, показавшее обоснованность повышения знаний ревматологов относительно риска реактивации ВГВ и ее предупреждения среди больных, получающих иммуносупрессанты [66]. На EULAR-2010 представлены материалы, поддерживающие профилактическое применение антивирусных препаратов ревматологическими больными с неактивным ВГВ, кому планируется назначение ГИБП, даже если у них нормальная функция печени и отсутствует вирусемия [67].

Таким образом, заболевания печени, обусловленные хронической инфекцией ВГВ, вызывают озабоченность из-за риска реактивации гепатита, связанного с применением иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов. Поэтому необходимы длительные проспективные наблюдения, которые позволят ответить на вопросы о безопасном применении этих самых современных лекарственных препаратов при ревматоидном артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:991–1008.
2. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1998;5:13–7.
3. Шуппан Д. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2001;4:72–4.
4. Beasley R.P. Hepatitis B virus: the major etiology for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942–56.
5. Lai C.L., Ratziu V., Yuen M.F., Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089–94.
6. World Health Organization, Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2000). WHO Web site 2000.

7. Михайлов М.И. Гепатит В — проблема здравоохранения, которую можно решить. *Бюлл Вакцинация* 2001;6:5–8.
8. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени. Методическое пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. Под ред. В.Т. Ивашкина и Н.Д. Ющука. М., 2003;51 с.
9. Calabrese L.H., Zein N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65:983–9.
10. Mok M.Y., Ng W.L., Yuen M.F. et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:363–8.
11. Lok A.S.F., Liang R.H.S., Chiu E.K.W. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–8.
12. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
13. Ellerin T., Rubin R.H., Weinblatt M.E. Infections and antitumor necrosis factor alpha therapy. *Arthr Rheum* 2003;48:3013–22.
14. 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;62:686–7.
15. 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;30:1624–5.
16. Oniankitan O., Duvoux C., Challine D. et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107–9.
17. Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 1986;323:819–22.
18. Chung S.J., Kim J.K., Park M.C. et al. Reactivation of Hepatitis B Viral Infection in Inactive HBsAg Carriers Following Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Rheumatol* 2009 Oct 1. [Epub. ahead of print].
19. Wendling D., Di Martino V., Prati C. et al. Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *J Bone Spine* 2009;76:308–11.
20. Roux C.H., Brocq O., Breuil V. et al. Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006;45:1294–7.
21. Carroll M.B., Bond M.I. Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin. Arthr Rheum* 2008;38:208–17.
22. Zingarelli S., Frassi M., Bazzani C. et al. Use of Tumor Necrosis Factor- α -blocking Agents in Hepatitis B Virus-positive Patients: Reports of 3 Cases and Review of the Literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188–94.
23. Hatzakis A., Magiorkinis E., Haida C. HBV virological assessment. *J Hepat* 2006;44(Suppl. 1):71–6.
24. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002;6:31–7.
25. Kuhns M., McNamara A., Mason A. et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992;103:1649–56.
26. Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Gerber M.A. et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18:1313–8.
27. Michalak T.I., Pasquinelli C., Guilhot S., Chisari F.V. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994;93:2.
28. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J., Maddrey W.C. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105–12.
29. Yeo W., Chan P.K., Zhong S. et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299–307.
30. Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209–20.
31. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1997;4(Suppl. 1):11–20.
32. Brechot C., Degos F., Lugassy C. et al. Hepatitis B DNA virus in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270–6.
33. Huo T.I., Wu J.C., Lee P.C. et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231–6.
34. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488–95.
35. Yeo W., Chan P.K.S., Hui P. et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553–61.
36. Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65:983–9.
37. Kolk L.E., Baars J.W., Prins M.H., Oers M.H.J. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257–9.
38. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A. et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:599–608.
39. Hanbali A., Khaled Y., Ajrouche H. et al. Incidence of hepatitis B reactivation in association with rituximab therapy. *Blood* 2006;108:2766(abstr.).
40. Garcia-Rodriguez M.J., Canales M.A., Hernandez-Maraver D., Hernandez-Navarro F. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: An increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol* 2008;83:673–5.
41. Lazdina U., Alheim M., Nyström J. et al. Priming of cytotoxic T cell responses to exogenous hepatitis B virus core antigen is B cell dependent. *J Gen Virol* 2003;84:139–41.
42. Tsatsumi Y., Shigematsu A., Hashino S. et al. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol* 2009;88:375–7.
43. Mindikoglu A.L., Regev A., Schiff E.R. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: The disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076–81.
44. Dervite I., Hober D., Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001;344:68–9.
45. Westhoff T.H., Jochimsen F., Schmitt A. et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
46. Tsutsumi Y., Tanaka J., Kawamura T. et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004;83:58–60.
47. Law J.K., Ho J.K., Hoskins P.J. et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: Potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1085–9.
48. Sarrecchia C., Cappelli A., Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005;11:189–91.
49. Niscola P., Del Principe M.I., Maurillo L. et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia* 2005;19:1840–1.
50. Sera T., Hiasa Y., Michitaka K. et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45:721–4.
51. Umemura T., Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006;45:747–8.
52. Saag K.G., Teng G.G., Patcar N.M. et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;59:762–84.
53. Kuo S.-C., Lee H.-T., Chen W.S. et al. Deterioration of the liver biochemistry due to reactivation of chronic hepatitis B during etanercept treatment for rheumatoid arthritis. *BMJ Case Reports* 2009 [doi:10.1136/bcr.09.2008.0873].
54. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. X. М.: Эхо,

2009;896 с.

55. Li S., Kaur P.P., Chan V., Berney S. Use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. Clin Rheumatol 2009;28:787–91.
56. Pyrasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T. et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009;Oct 15 [Epub. ahead of print].
57. Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann Hematol 2009;Aug 21 [Epub. ahead of print].
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М.: Эхо,

2010;944 с.

59. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67:iii2–iii25.
60. Zingarelli S., Frassini M., Bazzani C. et al. Use of Tumor Necrosis Factor- α -blocking Agents in Hepatitis B Virus-positive Patients: Reports of 3 Cases and Review of the Literature. J Rheumatol 2009;36:1188–94.
61. Yazdany J., Calabrese L. Preventing Hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: is it time to revisit the guidelines? Arthr Care Res 2010;62:585–9.
62. Kakumu S., Shinagawa T., Ishikawa T. et al. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 1991;86:1804–8.
63. Nagashima T., Minota S. Long-term tocilizumab therapy in patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B.

Rheumatology 2008;47:1838–41.

64. Nagashima T., Minota S. Tocilizumab for rheumatoid arthritis with chronic hepatitis B virus infection without antiviral therapy. J Rheumatol 2010;37:5[doi:10.3899/jrheum.091220].
65. Kuo T., Hu Ch., Chen Y. et al. HBV replication is significantly reduced by IL-6. J Boimed Sci 2009;16:41[doi:10.1186/1423-0127-16-41].
66. Stine J.G., Khokhar O.S., Charalambopoulos J. et al. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. Arthr Care Res 2010;62:704–11.
67. Zisopoulos D., Eustathiou M., Dimitroulos T. et al. Biological agents in inactive HBSAg carriers with inflammatory arthritis: A role of prpphyllactic antiviral treatment. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):200.

Поступила 21.12.2009

Т.А. Лисицына¹, О.Ф. Серавина², Д.Ю. Вельтишев²

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,

²ФГУ Московский НИИ психиатрии Росздрава, Москва

НАРУШЕНИЯ СНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЗОЛПИДЕМ (САНВАЛ)

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына talisitsyna@rambler.ru

Contact: Tatyana Andreyevna Lisitsyna talisitsyna@rambler.ru

Введение

В настоящее время хорошо известно, что ревматические заболевания (РЗ) сопровождаются нарушениями сна [1]. При ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) проблемы со сном выявляют у большинства больных (54–70%) [1–3]. Из известных категорий расстройств сна, подтвержденных полисомнографическими исследованиями, при этих РЗ часто встречаются: фрагментарный сон, синдром обструктивного апноэ во сне, двигательные нарушения во сне, а именно синдром «беспокойных ног», а также нарколепсия у больных СКВ [1]. Отмечено, что нарушения сна при РЗ в большей степени связаны с высокой воспалительной активностью, выраженностью боли, депрессивными и астеническими расстройствами [4, 5]. В настоящее время широко обсуждается проблема взаимосвязи нарушений сна, депрессии, боли, депривации сна, а также активности РЗ с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [1, 5]. При этом одно из центральных мест в патогенезе нарушений сна у больных РА и СКВ отводится дисфункции нейроиммунной регуляции.

Нарушения сна существенно снижают качество жизни больных РЗ и осложняют течение болезни, поэтому поиск безопасных и эффективных методов их коррекции является одной из наиболее актуальных задач комплексного лечения.

Применение препаратов из группы небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов является одним из наиболее распространенных способов кратковременной терапии нарушений сна у больных РЗ.

К данной группе препаратов, в частности, относится Золпидем (Санвал), нашедший широкое применение в общей медицинской практике [6]. Высокая селективность к бензодиазепиновым рецепторам 1-го типа, вовлеченным в патогенез нарушений сна, а также короткий период полураспада определяют большую безопасность применения Золпидема по сравнению с бензодиазепиновыми гипнотиками [7]. В частности, было показано, что при лечении Золпидемом редко наблюдаются реакция отмены, зависимость и злоупотребление препаратом. Кроме того, отмечается меньшее число негативных эффектов, не связанных со сном, отсутствует миорелаксирующее и связанное с ним антиконвульсивное действие. Необходимо также сказать, что Золпидем в комплексной терапии с антидепрессантами эффективен для улучшения ночного сна на начальном, наиболее значимом, этапе лечения выраженных тревожно-депрессивных расстройств, характерных для РЗ. В настоящее время Золпидем признан одним из самых безопасных гипнотиков. Однако для исключения риска развития зависимости международные рекомендации ограничивают прием гипнотиков сроком в 2–4 нед [6, 8].

Препарат оказывает быстрый и устойчивый положительный эффект, не требующий повышения небольшой дозы 5–10 мг/сут. Этот эффект проявляется в увеличении продолжительности ночного сна, снижении числа ночных пробуждений, а также в улучшении качества утренних пробуждений с повышением дневной активности [6, 9, 10].