

# К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации

**Б.С. Белов**✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru  
**Н.В. Муравьева**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru  
**Г.М. Тарасова**, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

## Резюме

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения с высокой заболеваемостью и смертностью. В современной ревматологии несомненно внимания заслуживает проблема HBV 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). Учитывая ожидаемое дальнейшее увеличение использования ГИБП и новых пероральных таргетных БПВП (ингибиторов Янус-киназы) при лечении ревматических заболеваний, ревматологам следует знать о потенциальном риске, рекомендациях по скринингу и возможностях профилактики и мониторинга HBV-реактивации (HBV-r). Большинство литературных данных о HBV-r получены из гематологии и онкологии, где используются комбинации препаратов с более высоким иммуносупрессивным потенциалом, обычно в течение короткого периода времени (месяцы). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью применительно к ревматическим заболеваниям, где интенсивность иммуносупрессии ниже, а продолжительность терапии дольше (несколько лет). В последние годы была предпринята попытка стратификации риска HBV-r в соответствии с серологическим статусом пациента, а также типом и продолжительностью используемого иммуносупрессивного лечения. На основании вышеуказанных факторов Американская гастроэнтерологическая ассоциация классифицировала риск HBV-r как низкий (<1%), умеренный (1–10%) и высокий (>10%). Однако появление новых препаратов и большая продолжительность их применения при ревматических заболеваниях, где обычно нет установленных сроков прекращения лечения, требуют дополнительных пояснений в отношении рекомендаций по курации и мониторингу HBV-r. В настоящей статье представлены дополнительные данные о риске HBV-r у пациентов с ИВРЗ при лечении различными БПВП и ГИБП, подчеркнута значимость скринингового обследования для выявления HBV-инфекции перед планируемой иммуносупрессивной терапией и освещены вопросы, связанные с тактикой назначения противовирусной профилактики и мониторингом состояния этих больных.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, иммуносупрессивная терапия, хронический вирусный гепатит В, реактивация, профилактика

**Для цитирования:** 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. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-98-106.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues

**Boris S. Belov**✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru  
**Natalia V. Muravyeva**, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru  
**Galina M. Tarasova**, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

Infection caused by hepatitis B virus (HBV) remains an important global public health problem with high morbidity and mortality. In modern rheumatology the problem of HBV as a comorbid infection deserves undoubted attention, especially in immune inflammatory rheumatic diseases (IIRD). This fact makes it necessary to modify the treatment tactics of patients receiving modern antirheumatic therapy, including basic anti-inflammatory (BAID) and genetically engineered biological drugs (GEBD). Given the expected further increase in the use of GEBD and new oral targeted BAID (Janus kinase inhibitors) in the treatment of rheumatic diseases, rheumatologists should be aware of the potential risk, recommendations for screening and opportunities for prevention and monitoring of HBV-reactivation (HBV-r). Most of the literature on HBV-r has been obtained from haematology and oncology, which uses combinations of drugs with higher immunosuppressive potential, usually for a short period of time (months). This data should be interpreted with caution in regard to rheumatic diseases, where immunosuppression intensity is lower and therapy duration is longer (several years). In recent years, an attempt has been made to stratify the HBV-r risk according to the patient's serological status and the type and duration of immunosuppressive treatment used. Based on the above factors, the American Gastroenterological Association has classified the risk of HBV-r as low (<1%), moderate (1-10%) and high (>10%). However, appearance of new drugs and longer duration of their use in rheumatic diseases, where

there are usually no established timeframes for discontinuation of treatment, require additional explanation of the recommendations on the curation and monitoring of HBV-r. This article presents modern data on HBV-r risk in patients with HBV during treatment with various BAID and GEBD, emphasizes the importance of screening examination for HBV-infection before the planned immunosuppressive therapy and highlights issues related to the tactics of prescribing antiviral prophylaxis and monitoring of these patients condition.

**Keywords:** rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, chronic viral hepatitis B, reactivation, prophylaxis

**For citation:** Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M. Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):98–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-98-106.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно треть населения Земли имеет 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].

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

В соответствии с современной номенклатурой, принятой Европейским обществом по изучению печени (EASL) в 2017 г., в ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют 5 фаз, характеризующихся присутствием или отсутствием HBeAg – маркера репликации вируса в крови больного, степенью активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и уровнем виремии (концентрацией ДНК HBV в сыворотке крови), а также гистологической картиной заболевания [2]. 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. Подробная характеристика указанных фаз представлена в доступных русскоязычных источниках<sup>1</sup> [3].

## РЕАКТИВАЦИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ (HBV-Р) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Курация больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. Своеобразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «австралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрес-

сивную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации, которая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием АлТ, отражающим острое печеночно-клеточное повреждение. В настоящее время предложены следующие критерии HBV-р: увеличение уровня виремии на 2 десятичных логарифма от исходного или появление ДНК-HBV в концентрации > 100 МЕ/мл у пациента с исходно неопределяемой виремией<sup>2</sup>. При этом выделяют два варианта реактивации: обострение хронической HBV-инфекции и реактивация перенесенной ранее HBV-инфекции (повторное появление в крови HBsAg). Тяжесть и исходы реактивации HBV-инфекции варьируют от бессимптомного повышения вирусной нагрузки и активности печеночных ферментов (главным образом АлТ и АсТ) до развития фульминантной печеночной недостаточности с летальным исходом. В патогенезе HBV-р основное значение придается усилению репликативной активности вируса в условиях иммуносупрессии, повышенной продукции белковых антигенов, которые в т. ч. 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 активности гепатита. Клинические признаки обострения гепатита, как правило, появляются спустя 1–11 нед. после роста виремии, у ряда больных отмечается бессимптомное течение реактивации. Кроме того, у части больных ДНК HBV может снижаться и даже не обнаруживаться в период увеличения активности АлТ в сыворотке. Поэтому мониторинг ДНК HBV проводится в динамике высокочувствительными ПЦР-методами. Таким образом, оценка вирусной нагрузки и активности АлТ сыворотки в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге HBV-р. Биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз с другими причинами ее поражения и выявить гистологические признаки гепатита В. В большинстве случаев HBV-р развивается вслед за прекращением иммуносупрессивной терапии, однако может появиться и во время лечения.

<sup>1</sup> Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. Режим доступа: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20#p4876>.

<sup>2</sup> American Association for the Study of Liver Diseases Emerging Trends Conference, Reactivation of Hepatitis B; March 21–22, 2013. Arlington, VA; 2013.

## ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ НВУ-ИНФЕКЦИИ

Риск развития НВУ-р зависит от исходного статуса больного ИВРЗ, вирусной нагрузки, принадлежности иммуносупрессивного препарата к определенной группе и его дозы, а также применения противовирусной профилактики. Частота НВУ-р у больных ИВРЗ с хронической НВУ-инфекцией и неактивным НВsAg-носительством колеблется от 9,1 до 75%, в то время как при перенесенной/разрешившейся инфекции этот показатель составляет 0–16,7% [4–7].

В последние годы была предпринята попытка стратификации риска НВУ-р в соответствии с серологическим статусом пациента, а также типом и продолжительностью используемого иммуносупрессивного лечения. В 2015 г. Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association – AGA) опубликовала рекомендации по профилактике и лечению НВУ-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИВРЗ). В зависимости от исходного НВУ-статуса и планируемой иммуносупрессивной терапии выделены группы с высоким (>10%), умеренным (1–10%) и низким (<1%) риском развития НВУ-р [8]. В то же время большинство данных о НВУ-р получены у пациентов гематологического и онкологического профиля, где обычно используются комбинации препаратов с более высоким иммуносупрессивным потенциалом и, как правило, в течение короткого периода времени (месяцы). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью применительно к ИВРЗ, при лечении которых выраженность иммуносупрессии ниже, а продолжительность терапии больше (годы). К тому же разработка и внедрение новых препаратов для лечения ИВРЗ в последние годы требуют дополнительных пояснений в отношении рекомендаций по курации и мониторингу НВУ-р [9].

Ниже будут представлены данные о рисках НВУ-р по отдельным группам препаратов, применяемых у больных ИВРЗ.

### Глюкокортикоиды

Связь НВУ-р с применением глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с НВУ-инфекцией известна еще с 1970-х гг., при этом частота ее значительно варьирует (4–50%). Предполагаемый патофизиологический механизм, по-видимому, имеет два аспекта: а) ГК подавляют цитотоксическую функцию Т-клеток, тем самым уменьшая иммунную реакцию хозяина на вирус, б) ГК напрямую стимулируют репликацию ДНК НВУ путем активации ГК-чувствительного транскрипционного регуляторного элемента в геноме НВУ [8, 10]. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что даже короткие курсы лечения ГК в высокой дозировке при хронической НВУ-инфекции могут привести к НВУ-р [8, 11]. Риск НВУ-р был выше среди пациентов, получавших системные ГК, при длительном их применении (как минимум в течение 3 мес.) в средних и высоких (>20 мг/сут) дозах [12]. Пациенты с хронической НВУ-инфекцией и ИВРЗ также

подвергаются риску возникновения НВУ-р и обострения гепатита при лечении ГК. У этих пациентов при отсутствии противовирусной профилактики и применении ГК в сочетании с БПВП и ГИБП относительный риск (ОР) был зафиксирован на уровне 5,1 [13]. Риск НВУ-р повышался в зависимости от НВУ-статуса пациента (хронический гепатит или неактивное носительство), применяемой дозы ГК [14, 15] и при непрерывном пероральном применении ГК по сравнению с внутривенной пульс-терапией [16, 17].

Для пациентов с разрешившейся НВУ-инфекцией риск НВУ-р при лечении ГК, по-видимому, ниже, чем при хронической НВУ-инфекции. В ретроспективном китайском исследовании, выполненном на большой когорте больных с разрешившейся НВУ-инфекцией, которые получали как минимум одну дозу системных ГК по различным показаниям, частота серореверсии НВsAg составила 1,8% через 1 год и 5,5% через 10 лет. Максимальная суточная доза ГК > 20 мг в пересчете на преднизолон и длительность лечения > 4 нед. были независимыми факторами риска обострения гепатита, но не серореверсии НВsAg [18]. В то же время данные о подобных исследованиях в регионах с меньшей распространенностью НВУ-инфекции отсутствуют.

Таким образом, с учетом руководства AGA и рекомендаций экспертов суточные дозы ГК > 20 мг в преднизолоновом эквиваленте при продолжительности лечения > 4 нед. следует рассматривать в качестве факторов как минимум умеренного риска НВУ-р и служащих основанием для противовирусной профилактики у НВsAg-позитивных пациентов [8, 19]. Для пациентов с разрешившейся НВУ-инфекцией риск НВУ-р низкий, поэтому профилактическое лечение не проводят, а осуществляют тщательный мониторинг биомаркеров.

### Стандартные БПВП (сБПВП)

Метотрексат (МТ) ассоциируется с прямой острой (гепатит) и – реже – с хронической (фиброз) гепатотоксичностью. Однако при надлежащем скрининге перед началом лечения и регулярном мониторинге эти события сегодня наблюдаются редко. В результате ретроспективного анализа пациентов с ревматическими заболеваниями из тайской популяции, получавших лечение МТ в среднем в течение 9,9 лет, случаев НВУ-р или обострений гепатита не выявлено [20]. В аналогичном исследовании с использованием национальной базы данных здравоохранения Тайваня применение МТ не повышало риск развития цирроза печени [21].

Что касается других сБПВП, таких как лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (ССЗ), гидроксихлорохин (ГХ) и азатиоприн (АЗА), случаи НВУ-р при их применении крайне редки, и эти препараты в целом следует считать безопасными [8]. В проспективном исследовании, включавшем 211 пациентов с РА и хронической НВУ-инфекцией, которые получали МТ, ЛЕФ, ССЗ или ГХ без противовирусной профилактики, НВУ-р развилась только у 4 (1,8%), однако все четверо больных также получали ГК, следовательно, точный вклад вышеуказанных препаратов в риск НВУ-р

остаётся неясным [22]. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями и разрешившейся HBV-инфекцией, принимавших участие в большом проспективном многоцентровом исследовании, применение МТ не было связано с повышенным риском HBV-р (OR = 0,4) [23].

В целом МТ и другие СБВП следует рассматривать как терапию низкого риска HBV-р у пациентов как с хронической, так и с разрешившейся HBV-инфекцией. Тем не менее при лечении препаратами с потенциальным прямым гепатотоксическим эффектом (МТ, ЛЕФ) необходимо предпринимать соответствующие меры предосторожности и осуществлять строгий мониторинг соответствующих биомаркеров.

### Микофенолата мофетил

Ранние данные *in vitro* показали ингибирующее влияние микофенолата мофетила (ММФ) на репликацию нескольких вирусов, включая HBV [24, 25], тогда как в клинических исследованиях у реципиентов трансплантатов солидных органов подобного действия препарата не выявлено [26, 27]. По данным выполненного на Тайване крупного ретроспективного исследования, включавшего больных СКВ с хронической или разрешившейся HBV-инфекцией, ММФ не являлся фактором риска для HBV-р [28].

Принимая во внимание имеющиеся данные, можно сделать вывод, что применение ММФ имеет низкий риск HBV-р аналогично другим СБВП.

### Циклофосфамид

Циклофосфамид (ЦФ) – содержащие схемы обладают наиболее высоким риском HBV-р у пациентов онкогематологического профиля. Однако в этих ситуациях ЦФ вводят в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами, способными вызвать HBV-р (например, доксорубин). По этой причине иммуносупрессивный статус онкогематологических больных некорректно сопоставлять с таковым у ревматологических пациентов, получавших ЦФ. В ревматологии в большинстве случаев ЦФ назначают вместе с ГК для индукции ремиссии у пациентов с тяжелыми формами СКВ и системных васкулитов. Полагают, что при хронической HBV-инфекции показано профилактическое противовирусное лечение, однако данных по ведению ревматических пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, которых планируется лечить с помощью ЦФ-содержащих схем, недостаточно. В исследовании германских авторов среди 84 больных различными ИВРЗ и разрешившейся HBV-инфекцией было зарегистрировано восемь случаев HBV-р, но только один произошел у пациента, получавшего ЦФ по поводу гранулематоза с полиангиитом [29].

W. Lin et al. наблюдали когорту из 195 пациентов с СКВ с хронической (n = 38) или разрешившейся (n = 157) HBV-инфекцией, которые получали терапию ГК и различными иммунодепрессантами, включая ЦФ [28]. Среди 34 пациентов с хронической HBV-инфекцией, не получавших противовирусную профилактику, HBV-р отмечена у 15 (44%), тогда как при разрешившейся инфекции сероверсия HBsAg наблюдалась только у 3 (1,9%). В то же

время, по данным многомерного анализа, применение ЦФ не было связано с повышенным риском HBV-р.

Таким образом, риск HBV-р для ЦФ-содержащих схем в ревматологии является высоким у HBsAg-положительных пациентов, но у больных с разрешившейся HBV-инфекцией он довольно низок. По мнению С. Koutsianas et al., противовирусную профилактику следует назначать только больным 1-й группы. Современные данные не поддерживают необходимость противовирусной профилактики для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией перед назначением ЦФ-содержащих схем [9].

## ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

### Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α)

ФНО-α является важным медиатором активации врожденного ответа макроорганизма против HBV-инфекции, заключающегося в дестабилизации нуклеокапсидов вируса в гепатоцитах и торможении репликации ДНК HBV [30]. Показано, что низкие концентрации ФНО-α ассоциируются со снижением действия цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов против HBV, а нейтрализация ФНО-α может способствовать HBV-р [31].

Риск HBV-р у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих иФНО-α, хорошо известен и описан в ряде публикаций. Показатели HBV-р у этих пациентов при отсутствии противовирусной профилактики составляют от 7,1 до 75% [13, 32–38]. Большинство случаев HBV-р проявлялись обострением гепатита и, как правило, развивались в течение первого года лечения иФНО-α. Терапия аналогами нуклеозидов или нуклеотидов при HBV-р обычно приводила к быстрому контролю репликации HBV и улучшению функции печени. Превентивное противовирусное лечение влекло за собой значительное снижение частоты HBV-р у этих больных [39].

Риск HBV-р был более низким у получавших иФНО-α пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией [32–34, 37, 40, 41]. По данным метаанализа, частота HBV-р в указанной категории больных составила 1,7% [42]. В проспективном многоцентровом итальянском исследовании [43], включавшем 146 пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, получавших иФНО-α в течение в среднем 56 мес., случаев HBV-р не обнаружено.

Следовательно, применение иФНО-α у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией (HBsAg +) значительно повышает риск HBV-р. Для этих больных рекомендуется проведение профилактики с использованием новых противовирусных средств (энтекавир, тенофовир). У пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р довольно низок, и при ведении этих пациентов представляется достаточным тщательный мониторинг, включающий содержание аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и – в случае их повышения – срочное определение ДНК HBV.

### АнтиВ-клеточные препараты

Показано, что феномен В-клеточной деплеции сопровождается снижением титров антител к HBsAg (анти-HBs),

что может привести к нарастанию вирусной нагрузки, повышая, таким образом, вероятность развития HBV-p [44].

В настоящее время хорошо известно о высоком риске HBV-p у HBsAg-позитивных больных при лечении ритуксимабом (РТМ). Так, при отсутствии противовирусной профилактики у пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих схемы, содержащие РТМ, частота HBV-p достигала 53%, значительно снижаясь при применении ламивудина или энтекавира [45–47]. Несмотря на то что эти данные получены при наблюдении за пациентами, страдавшими онкологическими и гематологическими заболеваниями, предполагается, что больные ИВРЗ с хронической HBV-инфекцией, также подвергаются высокому риску HBV-p при назначении РТМ. Более того, при ревматических заболеваниях следует учитывать длительность иммуносупрессии при выборе средства для противовирусной профилактики, поскольку имеются случаи ускользания антивирусного действия при использовании препаратов с низким генетическим барьером (например, ламивудина) [48]. Поэтому таким пациентам необходимо назначать противовирусные препараты третьего поколения с высоким генетическим барьером развития резистентности (энтекавир, тенофовир).

В отличие от других ГИБП, применение РТМ у пациентов с разрешившейся инфекцией также ассоциировалось с высокими показателями HBV-p [45, 49–53]. По данным R. Perrillo et al., базовая оценка риска HBV-p в указанной группе пациентов составила 16,9%, но она была основана на результатах, полученных у больных гематологического и онкологического профиля [8]. Среди пациентов, страдавших ревматическими заболеваниями, уровень HBV-p при лечении РТМ был намного ниже (2%) [43, 54–58]. При этом большинство пациентов с HBV-p были из страны с высоким уровнем заболеваемости HBV (Тайвань) [58]. В настоящее время единого мнения по вопросу противовирусной профилактики перед назначением антиВ-клеточной терапии больным ИВРЗ с разрешившейся HBV-инфекцией нет. Одни авторы считают целесообразным превентивное применение противовирусных препаратов [59, 60], другие полагают, что для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией и неопределяемой исходной вирусной нагрузкой предпочтительной альтернативой является тщательный мониторинг аминотрансфераз, HBsAg и сывороточной ДНК HBV [9].

#### Абатацепт

Риск HBV-p для ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получающих лечение абатацептом (АБЦ), изучен только в небольших ретроспективных исследованиях. В работе P. Kim et al. [61], у четырех из восьми пациентов с HBsAg (+), которые не получали профилактики, HBV-p развилась в среднем через 10,5 мес. терапии АБЦ. В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании суммированы данные о 72 пациентах с РА и хронической или разрешившейся HBV-инфекцией, получавших АБЦ [62]. Все пациенты с хронической HBV-инфекцией получали противовирусную профилактику. Случаев HBV-p не было выявлено ни в одной группе.

В исследовании W. Fukuda et al. [23] среди получавших АБЦ 24 больных с разрешившейся HBV-инфекцией зарегистрировано три случая HBV-p (12,5%), но все они проявлялись небольшим повышением вирусной нагрузки без явных признаков гепатита и не требовали применения противовирусных препаратов. В проспективном исследовании M. Barone et al. [43] в группе из девяти пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией, получавших АБЦ, не наблюдалось ни одного случая HBV-p. С учетом большого количества пациентов, получавших АБЦ с момента его внедрения в широкую клиническую практику, случаи HBV-p при разрешившейся HBV-инфекции наблюдались редко, особенно в географических регионах с более низкой распространенностью данной инфекции, таких как Европа и США.

Суммируя указанные данные, можно предположить, что у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией, получавших лечение АБЦ, существует необходимость в противовирусной профилактике. В отношении разрешившейся HBV-инфекции безопасной альтернативой представляется тщательный мониторинг.

#### Ингибиторы интерлейкина-6

Имеется несколько небольших исследований и описаний случаев развития HBV-p при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ) пациентов с хронической HBV-инфекцией без противовирусной профилактики [13, 63–66]. Во всех работах назначение противовирусных препаратов предотвращало HBV-p у этих больных. У ревматологических пациентов с разрешившейся инфекцией HBV-p встречается редко [43, 67] и проявляется только в виде преходящей HBV-виремии [23, 68].

Таким образом, при планировании терапии ТЦЗ, равно и другими ингибиторами ИЛ-6, противовирусная профилактика требуется для HBsAg-положительных пациентов, тогда как для больных с разрешившейся инфекцией вполне достаточен мониторинг содержания аминотрансфераз (с определением ДНК HBV в случае повышения АсТ или АлТ).

#### Ингибиторы интерлейкина-17 (секукинумаб, иксекизумаб)

Ингибиторы ИЛ-17 одобрены для лечения псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита. Данные относительно HBV-p-потенциала этих препаратов весьма малочисленны, поскольку пациенты с HBV-инфекцией были исключены из контролируемых клинических испытаний III фазы.

Риск HBV-p при лечении секукинумабом изучали в многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 49 тайваньских пациентов с псориазом и хронической или разрешившейся HBV-инфекцией. Среди пациентов с хронической HBV-инфекцией при отсутствии противовирусной профилактики у 27% (6/22) развилась HBV-p, проявлявшаяся повышением вирусной нагрузки без обострения гепатита, в то время как соответствующий показатель у пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией составил 4% (1/24) [69].

### Ингибиторы интерлейкинов-12/23 (устекинумаб)

В исследовании H.-Y. Chiu et al. [70] устекинумаб по поводу псориаза получали 11 пациентов с хронической HBV-инфекцией и 3 – с разрешившейся инфекцией. HBV-р наблюдалась у двух из семи пациентов с хронической HBV-инфекцией, которые не получали противовирусную профилактику; в обоих случаях HBV-р была умеренной и проявлялась только вирусологически без повышения биохимических показателей. В аналогичном исследовании, проведенном S.-W. Ting et al. [71] в группе из 54 пациентов с псориазом, которых лечили устекинумабом, частота HBV-р составила 17% для пациентов с хронической HBV-инфекцией и 1,5% – с разрешившейся инфекцией.

Основываясь на вышеуказанных данных, рекомендации по профилактике и мониторингу HBV-р для ингибиторов ИЛ-17 и -12/23 аналогичны таковым для иФНО- $\alpha$  [9].

### Ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)

Данные о HBV-р-потенциале этих препаратов также малочисленны из-за того, что на этапах клинических испытаний наличие признаков хронической или разрешившейся HBV-инфекции являлось критерием исключения.

Попытка изучить риск HBV-р при лечении ингибитором JAK была предпринята в двух недавних исследованиях. При ретроспективном анализе тайваньской когорты из 116 больных РА, получавших тофацитиниб (ТОФА), у 6 (5%) была хроническая и у 75 (65%) разрешившаяся HBV-инфекция [72]. У двух HBsAg-позитивных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА HBV-р не наблюдали. Среди четырех HBsAg-позитивных пациентов, не получавших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-р (через 6 и 12 мес. терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГК (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HBsAg+/анти-HBc-) HBV-р не отмечено.

M. Harigai et al. изучали безопасность барицитиниба (БАРИ) у больных РА с перенесенной HBV-инфекцией в ходе апостериорного (post hoc) анализа клинических испытаний [73]. Было включено 269 пациентов, 255 из которых имели статус анти-HBc+/анти-HBs+ и 14 – анти-HBc+/анти-HBs-. В первой группе семь (3%) пациентов имели определяемую исходную вирусную нагрузку (медиана 256 МЕ/мл), во второй группе один больной (7%) имел незначительную исходную HBV-вирусную нагрузку (36 МЕ/мл). Из указанных восьми пациентов с определяемой исходной вирусной ДНК HBV половина прекратила прием БАРИ и трое из них получали противовирусные препараты. Другие четверо пациентов продолжали прием БАРИ без противовирусных препаратов. Ни у одного из этих больных не было клинической или биохимической HBV-р.

Как следует из указанных данных, профиль безопасности ингибиторов JAK в отношении HBV-р сходен с таковым для иФНО- $\alpha$ . Следовательно, вышеупомянутая стратегия профилактики HBV-р должна также использоваться в этой популяции пациентов.

### HBV-СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С ИВРЗ

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 с ИВРЗ, у которых имеются факторы риска HBV-инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением, а именно: 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 [39].

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

● **Таблица.** Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV [60]

● **Table.** Interpretation of screening data on HBV markers [60]

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBеAg	Анти- HBе	Анти-HBс	АлТ	HBV ДНК сыв.	HBV ДНК в печени
Хр. инфекция	+	-	+	-	+	↑	↑↑	+
Хр. инфекция	+	-	-	+	+	↑	↑	+
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.

## ПРОФИЛАКТИКА HBV-P

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. В случае ХГВ (повышение АлТ, HBV ДНК > 2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) пациент с ИВРЗ получает противовирусную терапию аналогами нуклеозидов или нуклеотидов (энтекавир или тенофовир) по общим правилам для иммунокомпетентных больных.

Для больных ИВРЗ, являющихся неактивными HBsAg-носителями (нормальный уровень АлТ, низкая или неопределяемая вирусная нагрузка, минимальное воспаление печени и отсутствие фиброза), точный риск HBV-p при различных схемах иммуносупрессивной терапии, включающей таргетные БПВП и ГИБП, определить сложно из-за отсутствия качественных проспективных данных. Однако, принимая во внимание большую (по сравнению с онкологией и/или гематологией) длительность терапии указанными препаратами у большинства больных ИВРЗ и неизвестный реальный риск HBV-p, полагают, что все такие пациенты должны получать длительную противовирусную профилактику вышеуказанными препаратами (энтекавир, тенофовир). В отдельных случаях, включающих краткосрочные курсы ГК-терапии (<1 мес.) или прием сБПВП (АЗА, ССЗ, ГХ), после консультации гепатолога можно отдать предпочтение тщательно и частому мониторингу уровней АлТ и HBV ДНК.

Вопросы противовирусной профилактики у ревматологических больных с разрешившейся HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-HBc+), получающих иммунодепрессанты, остаются в настоящее время полностью нерешенными. Так, в соответствии с существующими рекомендациями [3, 74] такие пациенты могут получать БПВП/ГИБП (кроме РТМ) без противовирусных препаратов. Последние назначают только при обнаружении HBsAg или ДНК HBV. В то же время целесообразность назначения противовирусной профилактики у больных ИВРЗ, получающих РТМ, нигде специально не оговаривается. С учетом накопленного во всем мире опыта применения РТМ в больших популяциях ревматических пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией С. Koutsianas et al. полагают, что риск РТМ-индуцированной HBV-p является низким и превентивная противовирусная терапия не требуется [9]. Тем не менее для этих больных сохраняет свою значимость исходный скрининг и тщательный мониторинг (каждые 3–6 мес.) показателей АлТ, HBsAg и ДНК HBV. При обнаружении ДНК HBV исходно или во время мониторинга, а также при серореверсии (HBsAg+) в период мониторинга назначают пероральные противовирусные препараты по общим принципам.

Превентивную противовирусную терапию, особенно при высокой исходной вирусной нагрузке, рекомендуют начинать за 1–2 нед. до инициации иммуносупрессивного лечения [75]. Если отсрочка начала лечения иммуносупрессорами не представляется возможной, противовирусные препараты должны быть назначены как можно скорее. Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня виремии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении РТМ рекомендуется мониторинг титра анти-HBs, т.к. их снижение или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и развития HBV-p.

Исходя из имеющихся в литературе данных о сроках прекращения профилактики, предлагается продолжить профилактическое лечение в течение не менее 6 мес. после окончания противоревматического лечения (12 мес. при лечении РТМ)<sup>3</sup> [74].

Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs-), рекомендуют вакцинацию против гепатита В, особенно если у этих пациентов имеются факторы риска данной инфекции, не связанные с основным заболеванием или его лечением (см. выше). У пациентов, в прошлом вакцинированных против гепатита В (HBsAg-/анти-HBc-/анти-HBs+) и имеющих титры анти-HBs > 10 МЕ/мл, профилактику не назначают.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ИВРЗ и HBV-инфекцией, получающих иммуносупрессивное лечение, HBV-p является потенциально тяжелым и опасным для жизни осложнением, о котором должны знать ревматологи. Риск развития HBV-p зависит от исходного HBV-статуса пациента и от применяемого терапевтического агента, причем наибольшая вероятность связана с ГИБП, в первую очередь антиВ-клеточными препаратами, и тБПВП. Первостепенное значение имеют скрининг на HBV до начала лечения и последующая стратификация риска, т.к. HBV-p является в значительной степени предотвращаемым осложнением с помощью как противовирусной профилактики, так и тщательного и регулярного мониторинга. Несомненно, ждут своего решения такие насущные для практики вопросы, как обоснованность профилактики в определенных группах риска, оптимальная частота мониторинга функции печени и вирусной нагрузки, а также потенциальное использование альтернативных биомаркеров для курации больных с HBV-p.



Поступила / Received 02.10.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020  
Принята в печать / Accepted 28.10.2020

<sup>3</sup> Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. Режим доступа: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20#p4876>.

1. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):383–403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
3. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Омарова Х.Г. Современные аспекты хронического гепатита В. *Лечащий врач.* 2019;(5). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437301>. Shapiyeva N.T., Ponezheva Zh.B., Makashova V.V., Omarova Kh. G. Modern aspects of chronic hepatitis B. *Lechashchiy vrach.* 2019;(5). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/05/15437301>.
4. Charpin C., Guis S., Colson P., Borentain P., Mattéi J.P., Alcaraz 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.
5. Kato M., Atsumi T., Kurita T., Odani T., Fujieda Y., Otomo K. 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;38(10):2209–2214. doi: 10.3899/jrheum.110289.
6. Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K., Yoshio T., Iwamoto M., Minota S. et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(5):470–475. doi: 10.1111/1756-185X.12359.
7. Tien Y.C., Yen H.H., Chiu Y.M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):831–836. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375829>.
8. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221–244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.
9. 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.
10. Tur-Kaspa R., Shaul Y., Moore D.D., Burk R.D., Okret S., Poellinger L., Shafir D.A. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology.* 1988;167(2):630–633.
11. Perrillo R.P., Schiff E.R., Davis G.L., Bodenheimer H.C. Jr., Lindsay K., Payne J. et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1990;323(5):295–301. doi: 10.1056/NEJM199008023230503.
12. Kim T.W., Kim M.N., Kwon J.W., Kim K.M., Kim S.H., Kim W. et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology.* 2010;15(7):1092–1097. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01798.x.
13. Chen M.H., Chen M.H., Liu C.Y., Tsai C.Y., Huang D.F., Lin H.Y. et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis.* 2017;215(4):566–573. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
14. Yang C.H., Wu T.S., Chiu C.T. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157(3):587–590. doi: 10.1111/j.1365-2135.2007.08058.x.
15. Xuan D., Yu Y., Shao L., Wang J., Zhang W., Zou H. 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):577–586. doi: 10.1007/s10067-013-2450-9.
16. Braun-Moscovici Y., Braun M., Saadi T., Markovits D., Nahir M.A., Balbir-Gurman A. Safety of Corticosteroid Treatment in Rheumatologic Patients With Markers of Hepatitis B Viral Infection: Pilot Evaluation Study. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(7):364–368. doi: 10.1097/RHU.0000000000000434.
17. Wong G.L., Wong V.W., Yuen B.W., Tse Y.K., Yip T.C., Luk H.W. 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.
18. Hatano M., Mimura T., Shimada A., Noda M., Katayama S. Hepatitis B virus reactivation with corticosteroid therapy in patients with adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2(3):e00071. doi: 10.1002/edm.2.71.
19. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., Terrault N., Perrillo R.P., Hoofnagle J.H. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology.* 2015;61(2):703–711. doi: 10.1002/hep.27609.
20. Laohapand C., Aromdee E., Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int.* 2015;9(2):202–208. doi: 10.1007/s12072-014-9597-6.
21. Tang K.T., Hung W.T., Chen Y.H., Lin C.H., Chen D.Y. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2016;6:22387. doi: 10.1038/srep22387.
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(8):1169–1175. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2.
23. Fukuda W., Hanyu T., Katayama M., Mizuki S., Okada A., Miyata 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;76(6):1051–1056. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209973.
24. Gong Z.J., De Meyer S., Clarysse C., Verslype C., Neyts J., De Clercq E., Yap S.H. Mycophenolic acid, an immunosuppressive agent, inhibits HBV replication in vitro. *J Viral Hepat.* 1999;6(3):229–236. doi: 10.1046/j.1365-2893.1999.00163.x.
25. Ying C., De Clercq E., Neyts J. Ribavirin and mycophenolic acid potentiate the activity of guanine- and diaminopurine-based nucleoside analogues against hepatitis B virus. *Antiviral Res.* 2000;48(2):117–124. doi: 10.1016/S0166-3542(00)00121-2.
26. Maes B.D., van Pelt J.F., Peeters J.C., Nevens F., Evenepoel P., Kuypers D. et al. The effect of mycophenolate mofetil on hepatitis B viral load in stable renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Transplantation.* 2001;72(6):1165–1166. doi: 10.1097/00007890-200109270-00033.
27. Ben-Ari Z., Zemel R., Tur-Kaspa R. The addition of mycophenolate mofetil for suppressing hepatitis B virus replication in liver recipients who developed lamivudine resistance – no beneficial effect. *Transplantation.* 2001;71(1):154–156. doi: 10.1097/00007890-200101150-00026.
28. Lin W.T., Chen Y.M., Chen D.Y., Lan J.L., Chang C.S., Yeh H.Z., Yang S.S. 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.
29. Schwaneck E.C., Krone M., Kreissl-Kemmer S., Weißbrich B., Weiss J., Tony H.P. et al. Management of anti-HBc-positive patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs—a single-center analysis of 2054 patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):2963–2970. doi: 10.1007/s10067-018-4295-8.
30. Puro R., Schneider R.J. 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):7351–7362. doi: 10.1128/JVI.00554-07.
31. Carroll M.B., Forgione M.A. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1021–1029. doi: 10.1007/s10067-010-1523-2.
32. Vassilopoulos D., Apostolopoulou A., Hadziyannis E., Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Koskinas J. 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;69(7):1352–1355. doi: 10.1136/ard.2009.127233.
33. Pérez-Alvarez R., Díaz-Lagares C., García-Hernández F., Lopez-Roses L., Brito-Zerón P., Pérez-de-Lis M. et al. BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(6):359–371. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76.
34. Lan J.L., Chen Y.M., Hsieh Y.K., Chen Y.H., Hsieh C.W., Chen D.Y., Yang S.S. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1719–1725. doi: 10.1136/ard.2010.148783.
35. Zingarelli S., Frassi M., Bazzani C., Scarsi M., Puoti M., Airo P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1188–1194. doi: 10.3899/jrheum.081246.
36. Chung S.J., Kim J.K., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2416–2420. doi: 10.3899/jrheum.081324.
37. Tamori A., Koike T., Goto H., Wakitani S., Tada M., Morikawa H. et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556–564. doi: 10.1007/s00535-010-0367-5.
38. Ye H., Zhang X.W., Mu R., Fang L.K., Gu J.R., Lin J. et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection – analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(1):119–123. doi: 10.1007/s10067-013-2385-1.
39. Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D. Hepatitis B Reactivation in Rheumatic Diseases: Screening and Prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(1):133–149. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.012.
40. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621–627. doi: 10.1007/s10165-011-0458-z.
41. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F., Sakellariou G., Caprioli M., Montecucco C., Sarzi-Puttini P. 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;62(6):749–754. doi: 10.1002/acr.20130.
42. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):118–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111095>.
43. Barone M., Notarnicola A., Lopalco G., Viggiani M.T., Sebastiani F., Covelli M. et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology.* 2015;62(1):40–46. doi: 10.1002/hep.27716.

44. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, Tanaka J, Asaka M, Imamura M, Masauzi N. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(3):599–608. doi: 10.1517/14740338.4.3.599.
45. Hsu C, Hsiung C.A., Su J.J., Hwang W.S., Wang M.C., Lin S.F. et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(3):844–853. doi: 10.1002/hep.22106.
46. Lau G.K., Yiu H.H., Fong D.Y., Cheng H.C., Au W.Y., Lai L.S. et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742–1749. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.026.
47. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W. et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521–2530. doi: 10.1001/jama.2014.15704.
48. Pypasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T., Chatzimichailidou S., Triantafyllou A., Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):403–404. doi: 10.1007/s00296-009-1202-2.
49. Hui C.K., Cheung W.W., Zhang H.Y., Au W.Y., Yueng Y.H., Leung A.Y. et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59–68. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.015.
50. Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S. et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3736–3743. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7081.
51. Hsu C., Tsou H.H., Lin S.J., Wang M.C., Yao M., Hwang W.L. et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*. 2014;59(6):2092–2100. doi: 10.1002/hep.26718.
52. Koo Y.X., Tay M., Teh Y.E., Teng D., Tan D.S., Tan I.B. et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1219–1223. doi: 10.1007/s00277-011-1241-0.
53. Huang Y.H., Hsiao L.T., Hong Y.C., Chiou T.J., Yu Y.B., Gau J.P. et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5938.
54. Mitroulis I., Hatzara C., Kandili A., Hadziyannis E., Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):308–310. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202088.
55. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R.M., Furst D.E., Lacey S., Lehane P.B. Long-term Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1761–1766. doi: 10.3899/jrheum.150051.
56. Varisco V., Viganò M., Batticciotto A., Lampertico P., Marchesoni A., Gibertini P. et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *J Rheumatol*. 2016;43(5):869–874. doi: 10.3899/jrheum.151105.
57. Papalopoulos I., Fanouriakis A., Kougkas N., Flouri I., Sourvinos G., Bertsias G. et al. Liver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: an observational, controlled, long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):102–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850029>.
58. Tien Y.C., Yen H.H., Chiu Y.M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):831–836. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375829>.
59. Chen Y.M., Yang S.S., Chen D.Y. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):1–8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002.
60. Mok C.C. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):767–780. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.008.
61. Kim P.S., Ho G.Y., Prete P.E., Furst D.E. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1265–1268. doi: 10.1002/acr.21654.
62. Padovan M., Filippini M., Tincani A., Lanciano E., Bruschi E., Epis O. et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):738–743. doi: 10.1002/acr.22786.
63. Nagashima T., Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1838–1840. doi: 10.1093/rheumatology/ken384.
64. Tsuboi H., Tsujii A., Nampai A., Yoshihara H., Kawano K., Takeuchi E., Shi K. A patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab together with lamivudine prophylaxis after remission of infliximab-reactivated hepatitis B. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):701–705. doi: 10.1007/s10165-011-0470-3.
65. Kishida D., Okuda Y., Onishi M., Takebayashi M., Matoba K., Jouyama K. et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2011;21(2):215–218. doi: 10.1007/s10165-010-0365-8.
66. Chen L.F., Mo Y.Q., Jing J., Ma J.D., Zheng D.H., Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):859–869. doi: 10.1111/1756-185X.13010.
67. Ahn S.S., Jung S.M., Song J.J., Park Y.B., Park J.Y., Lee S.W. Safety of Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Resolved Hepatitis B Virus Infection: Data from Real-World Experience. *Yonsei Med J*. 2018;59(3):452–456. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.452.
68. Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K., Yoshio T., Iwamoto M., Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):470–475. doi: 10.1111/1756-185X.12359.
69. Chiu H.Y., Hui R.C., Huang Y.H., Huang R.Y., Chen K.L., Tsai Y.C. 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(9):829–834. doi: 10.2340/00015555-2989.
70. Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., Cheng Y.P., Tsai T.F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295–1303. doi: 10.1111/bjd.12461.
71. Ting S.W., Chen Y.C., Huang Y.H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):873–880. doi: 10.1007/s40261-018-0671-z.
72. Chen Y.M., Huang W.N., Wu Y.D., Lin C.T., Chen Y.H., Chen D.Y. et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):780–782. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322.
73. Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Smolen J.S. et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
74. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
75. Hwang J.P., Lok A.S. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209–219. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216.

### Информация об авторах:

**Белов Борис Сергеевич**, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Муравьева Наталья Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Тарасова Галина Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: verizubgm@gmail.com

### Information about the authors:

**Boris S. Belov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Natalia V. Muravjeva**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

**Galina M. Tarasova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com