

Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь?

Балабанова Р.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Вирусные инфекции, особенно гепатиты В и С и инфекции, вызванные герпесвирусами, широко распространены в популяции. В последние годы отмечается появление новых вирусных инфекций, ранее являвшихся эндемичными. Понимание роли вирусов в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) имеет большое значение. Во-первых, они вызывают клинические проявления, характерные для многих РЗ (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, полимиозита, болезни Шёгрена). Обсуждается несколько возможных механизмов участия вирусов в развитии аутоиммунных нарушений: молекулярная мимикрия, поликлональная активация В-клеток с гиперпродукцией антител и иммунных комплексов, активация Т-клеток с гиперпродукцией цитокинов. Во-вторых, возможна реактивация вирусной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами), широко применяемой для лечения РЗ.

В обзоре представлены данные как о самых распространенных (вирусы гепатита В и С, ВИЧ, герпесвирусы человека 1–6-го типов), так и более редких (вирус чикунгунья, полиомавирус) в российской популяции вирусах.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вирусы гепатита В, С; ВИЧ; герпесвирусы человека 1–6-го типов; вирус чикунгунья; полиомавирус; иммуносупрессивная терапия.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova.rima@yandex.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? Современная ревматология. 2020;14(4):98–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-98–102

Rheumatic diseases and viral infection: is there an association?

Balabanova R.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Viral infections, hepatitis B and C and herpesvirus-induced infections in particular, are widespread in the population. Recent years have seen the emergence of new viral infections that were previously endemic. Understanding the role of viruses in the pathogenesis of rheumatic diseases (RDs) is of great importance. First, they cause the clinical manifestations characteristic of many RDs (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, and Sjögren's disease). The author discusses several possible mechanisms of the involvement of viruses in the development of autoimmune disorders: molecular mimicry; polyclonal B cell activation with overproduction of antibodies and immune complexes; T cell activation with cytokine overproduction. Secondly, viral infection can be reactivated during immunosuppressive therapy (also using biological agents), which is widely used to treat RDs.

The review presents data on both the most common viruses (hepatitis B and C viruses, HIV, and human herpesviruses types 1–6) and more rare ones (chikungunya virus and polyomavirus) in the Russian population.

Keywords: rheumatic diseases; hepatitis B, C viruses; HIV; human herpesviruses types 1–6; chikungunya virus; polyomavirus; immunosuppressive therapy.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):98–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-98–102

Начало настоящего столетия ознаменовалось существенными изменениями в понимании патогенеза ревматических заболеваний (РЗ), разработкой и внедрением нового класса лекарственных средств, что позитивно сказалось на течении и исходах болезни. Однако жизнь ставит все новые задачи. Эпидемия коронавирусной инфекции вызвала необходимость вернуться к старой как мир проблеме – взаимоотношениям микро- и макроорганизма. На протяжении всей своей истории человечество вынуждено бороться с инфекциями, представляющими реальную угрозу его существованию.

Роль вирусной инфекции при РЗ обсуждается давно. В России этой проблеме была посвящена докторская диссертация одного из ведущих отечественных ревматологов – профессора З.С. Алекберовой, в которой показана роль вируса кори при системной красной волчанке (СКВ) [1]. В конце прошлого столетия были опубликованы работы, раскрывающие значение герпесвирусной инфекции при ревматоидном артрите (РА) [2–4] и СКВ [5]. В зарубежной периодике имеется большое число публикаций, касающихся связи вирусной инфекции с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Главным образом в них рассматриваются клинические про-

явления, возникающие на фоне вирусной инфекции: лихорадка, артралгии, артрит, васкулит и др., а также развитие ряда АИЗ. Участие вирусной инфекции в развитии АИЗ связывают в основном с молекулярной мимикрией инфекционных агентов, поликлональной активацией В-клеток лимфотропными вирусами с последующей выработкой антител, образованием иммунных комплексов, повреждающих ткани организма, продукцией провоспалительных цитокинов [5–8].

В последние годы интерес к этой проблеме вызван появлением данных об осложнениях, обусловленных бактериальной или вирусной инфекцией, возникающих при иммуносупрессивной терапии (ИСТ) РЗ [9, 10], в том числе при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [11–16]. Назначение ИСТ при АИЗ может провоцировать активацию широко распространенной в популяции латентной вирусной инфекции и серьезные осложнения.

Гепатит В

Вирус гепатита В (ВГВ) — двуспиральный ДНК-вирус. Классическим примером роли гепатита В при РЗ является узелковый полиартериит [16]. Известно, что гепатит В в течение нескольких лет может оставаться бессимптомным. Латентное течение осложняется периодами спонтанной реактивации, обычно обусловленной генерализованной супрессией иммунной системы, возникающей на фоне ИСТ. В ряде работ описана реактивация хронического гепатита В на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [17–19], ритуксимабом [20]. Все пациенты с АИЗ, инфицированные ВГВ, подлежат тщательному мониторингу для своевременного выявления реактивации инфекции. В наших ранее опубликованных работах отмечены связь между ВГВ и РА, а также возможность успешной замены метотрексата гидроксихлорохином [21, 22]. Существенную роль в профилактике гепатита В играет вакцинация [23].

Гепатит С

Вирус гепатита С (ВГС) — односпиральный РНК-вирус — может провоцировать различные клинические проявления, характерные для РЗ: артралгии и/или артрит, миалгии, васкулит, сухой синдром, фибромиалгию. ВГС ассоциируется с РА, СКВ, синдромом Шёгрена (СШ), системными васкулитами [24, 25]. Наиболее изучена связь ВГС с криоглобулинемическим васкулитом [26]. Хроническая ВГС-инфекция сопровождается активацией В-клеток, гиперпродукцией IgM и формированием ревматоидного фактора (РФ). Однако ВГС-ассоциированный артрит, как правило, бывает неэрозивным и протекает без образования антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [24]. При гепатите С используют в основном противовирусные препараты, но больным с криоглобулинемией требуется ИСТ, в частности назначение ритуксимаба, вызывающего деплецию В-клеток [27, 28].

ВИЧ

ВИЧ — ДНК-вирус, семейства *Retrovirinae*, поражающий в первую очередь клетки иммунной системы (CD4+ лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), что приводит к снижению общей иммунной реактивности и повышению восприимчивости к оппортунистическим инфекциям. У ВИЧ-инфицированных больных часто обнаруживают лабораторные показатели, схожие с таковыми при РЗ (РФ, антиядерные

антитела, антитела к кардиолипину, липопротеину). Для ВИЧ-инфекции характерна симптоматика РЗ: лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия, похудание, гепато- и сплено-мегалия. ВИЧ-ассоциированный артрит обычно протекает как неэрозивный олигоартрит нижних конечностей и склонен к самоизлечению. Он может напоминать реактивный артрит, псориатический артрит. Для ВИЧ-инфекции типичны потеря костной массы, остеонекроз, что повышает риск переломов. Характерным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции является васкулит, течение которого может иметь общие черты с таковым узелкового полиартериита или криоглобулинемического васкулита, в связи с чем наряду с противовирусной терапией назначается ИСТ [29]. Опубликованы единичные сообщения о лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с РЗ (РА, псориатическим артритом) ингибиторами ФНО α в сочетании с антивирусной терапией без повышения вирусной нагрузки. Отмечен позитивный эффект комбинации антиретровирусной терапии с гидроксихлорохином в высоких дозах (800 мг/сут) у больных с преобладанием в клинической картине суставной патологии [30, 31].

Герпесвирусная инфекция

В последние годы значимость герпесвирусной инфекции возрастает в связи с ее распространенностью и увеличением числа пациентов с вторичным иммунодефицитом. Вирусы герпеса сохраняются в организме пожизненно, как и вирус-нейтрализующие антитела, но они не оказывают протективного действия и не предупреждают возникновения рецидивов. Ревматологу важно знать особенности клинических проявлений герпесвирусной инфекции у больных с иммунодефицитом, учитывая значительное число больных, получающих ИСТ.

Герпесвирусы I и II типов относятся к подсемейству *Alphaherpesvirinae*, его геном представлен линейной двухнитчатой ДНК и способен кодировать свыше 60 генных продуктов. Геном вируса простого герпеса (ВПГ) может интегрироваться с генами других вирусов, вызывая их активацию. В то же время на фоне вирусной или бактериальной инфекции происходит активация латентного вируса. Чаше всего ВПГ персистирует в центральной нервной системе, преимущественно в ганглиях. ВПГ 1-го типа (ВПГ1) поражает кожу лица, губы, слизистую оболочку полости рта, глаз. ВПГ 2-го типа (ВПГ2) — генитальный. При латентной форме ВПГ1 находится в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ2 — в ганглиях крестцового сплетения. При активации вирус распространяется по нерву к первоначальному очагу поражения. Особенность ВПГ состоит в том, что иммунная система реагирует только на свободные вирусные частицы, а не на латентные, находящиеся в нервных клетках ганглиев периферической нервной системы и фагоцитах. Маркеры острой ВПГ1-инфекции выявлялись у больных солидными опухолями, лимфомами, хроническим лейкозом, миеломной болезнью. Особое внимание следует обращать на пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, у которых может иметь место микст-инфекция, включая ВПГ1. ВПГ2 способствует развитию рака шейки матки [32].

Вирус варицелла зостер (varicella zoster) является ДНК-содержащим герпесвирусом 3-го типа, относится к подсемейству альфа-герпесвирусов и вызывает у детей ветряную оспу, а у взрослых — опоясывающий лишай. Заболевают ветрянкой все непривитые дети, но заболевание протекает у

них в легкой форме. У пациентов с АИЗ (РА, СКВ), особенно у получающих ИСТ, риск заболевания или реинфекции повышен [33]. По данным ретроспективного анализа, проведенного в США, у больных РА вероятность развития опоясывающего лишая выше, чем в популяции, в первую очередь это относится к длительно болеющим и имеющим высокие титры РФ [34]. Вакцинация против *Herpes zoster* снижает риск инфицирования больных с АИЗ, получающих ИСТ, и развития тяжелых осложнений, таких как пневмония, гепатит, менингоэнцефалит [35].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – двуспиральный ДНК-герпесвирус 4-го типа из подсемейства *Gammapherpesvirinae* рода *Lymphocryptovirus*. Особенность вируса заключается в том, что он вызывает не цитолиз клетки, а размножение пораженных В-лимфоцитов. Он тропен не только к В-лимфоцитам, но и к моноцитам, способен заражать эпителиальные клетки ротовой полости, канальцев слюнных желез и тимуса. ВЭБ-инфекция характерна для людей молодого возраста, у которых она чаще протекает как бессимптомная или атипичная форма мононуклеоза. У лиц с выраженной иммунной недостаточностью возможно возникновение генерализованных форм ВЭБ-инфекции с поражением центральной и периферической нервной системы (в виде менингита, энцефалита, мозжечковой атаксии, полирадикулоневрита), а также с вовлечением внутренних органов, развитием миокардита, гломерулонефрита, лимфоцитарного интерстициального пневмонита, тяжелых форм гепатита. Доказана этиологическая роль ВЭБ в возникновении многих заболеваний: лимфомы Ходжкина, назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов, Т-клеточных лимфом, инфекционно-мононуклеоза, карциномы желудка и др. [36–39].

У иммунокомпрометированных больных отмечается повышение числа случаев ВЭБ-ассоциированных лимфом и реактивации ВЭБ. Пока неясна роль ингибиторов ФНО α при ВЭБ-ассоциированных лимфолифферативных заболеваниях [40, 41]. Считается, что при лечении пациентов с РА ингибиторами ФНО α профилактики вирусной инфекции не требуется [42, 43].

Цитомегаловирус (ЦМВ) – условно-патогенный двухтяжевый ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* 5-го типа. При ЦМВ-инфекции отмечаются угнетение Т-клеточного иммунитета, Т-лимфоцитопения, повышение активности Т-супрессоров, ослабление гуморального звена иммунитета. Заболевание может сопровождаться лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгиями, лимфаденопатией, сиалоденитом, гепатитом, язвами желудочно-кишечного тракта. ЦМВ играет роль в развитии гинекологических заболеваний – цервицита, эндометрита, эрозий шейки матки. Особенно тяжело протекает ЦМВ-инфекция у больных СПИДом и реципиентов при трансплантации органов: наблюдается поражение сетчатки (некротический ретинит), легких (интерстициальная пневмония, сочетание с пневмоцистной пневмонией), нервной системы (энцефалит, миелинит, полирадикулоневрит). Описано развитие ЦМВ-инфекции при РА, болезни Бехчета, болезни Крона на фоне терапии ГИБП [44–46].

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) – двухнитчатый ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae*. ВГЧ6 был выделен в 1986 г. из В-лимфоцитов периферической крови больных с различными лимфолифферативными заболеваниями

ми, СПИДом, злокачественными лимфомами, саркоидозом, СШ. ВГЧ6 тропен к CD4+ Т-лимфоцитам, но может поражать и другие Т-клетки. Он индуцирует апоптоз CD4+ и CD8+ лимфоцитов, НК-клеток, экспрессию интерлейкина 1 β , ФНО α в периферических мононуклеарах. Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ6, достаточно широк. У детей раннего возраста ВГЧ6 вызывает внезапную экзантему, прогноз которой благоприятен, если нет ассоциации с другими герпесвирусами – ЦМВ или ВЭБ. У взрослых предполагают связь ВГЧ6 с синдромом хронической усталости и рассеянным склерозом. Высокие титры антител к ВГЧ6 выявляются у больных саркоидозом, синдромом Леффрена, ходжкинскими, Т- и В-клеточными неходжкинскими лимфомами, лимфомой Беркитта, лимфогранулематозом, болезнью Крона, СКВ, СШ и др. Роль ВГЧ6, как и ВГЧ7 и 8, в развитии лимфолифферативных заболеваний у пациентов с АИЗ, особенно нуждающихся в ИСТ, достаточно важна, поэтому необходимы ее дальнейшие углубленные исследования [47, 48].

Вирус чикунгунья (chikungunya)

РНК-альфа-вирус, который вызывает лихорадку, артралгии или артрит мелких суставов кистей, стоп, лучезапястных и голеностопных суставов, что напоминает клиническую картину РА. Нередко эта инфекция ассоциируется с наличием РФ и АЦЦП. При ее хронизации может развиваться эрозивный артрит. Имеются сообщения о возникновении спондилоартритов. Помимо суставного синдрома, характерны системные проявления – макулопапулезная сыпь на конечностях и туловище, мышечная боль, боль в спине, слабость, депрессия, головная боль [49, 50]. Миграция населения, туризм приводят к распространению по всем континентам вирусной инфекции, которая ранее выявлялась только в эндемичных районах. В отдельных работах показана эффективность гидроксихлорохина при лихорадке чикунгунья [51].

Полиомавирус (ПВ, John Cunningham virus, JCV)

ПВ вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), редкую оппортунистическую инфекцию центральной нервной системы, которая диагностируется при проведении ИСТ у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ, а также после трансплантации органов. Интерес к ПВ возрос после возникновения ПМЛ у больных рассеянным склерозом на фоне терапии натализумабом. После первичного инфицирования ПВ персистирует в латентном состоянии преимущественно в почках, В-лимфоцитах, миндалинах, селезенке. При иммуносупрессии вирус реактивируется и вызывает ПМЛ с фатальной демиелинизацией. Чаще ПМЛ развивается у больных СКВ [24, 52].

Коронавирус (COVID-19)

РНК-вирус Б, вызвавший пандемию, еще раз показал тесную связь вирусной инфекции с РЗ как по клиническим, так и по лабораторным проявлениям. У больных наблюдаются артралгии, миалгии, васкулит, пневмонит, миокардит, антифосфолипидный синдром, цитопения, повышение уровня острофазовых белков, ферритина, D-димера, провоспалительных цитокинов [53, 54].

Заключение

Материал для данной статьи был подготовлен несколько лет назад, но публикация его откладывалась из-за отсутствия

у ревматологов интереса к данной проблеме. Внезапно возникшая пандемия коронавируса побудила автора вернуться к проблеме вирусной инфекции при АИЗ. Вирус – невидимый, но очень опасный враг. Его пожизненная персистенция влияет на иммунную систему человека, вызывает развитие клинических проявлений, характерных для РЗ, осложняет течение болезни и затрудняет выбор патогенетической терапии. Актуальность этой проблемы возрастает и в связи с уве-

личением числа пациентов с ранее эндемичной вирусной инфекцией, сложной для диагностики и еще более сложной для терапии. Создание вакцин позволило ликвидировать ряд опасных заболеваний, но отказ от вакцинации может спровоцировать новую вспышку, как это было с корью в прошлом году. Понимание роли вирусной инфекции при АИЗ важно для выявления инфицированных пациентов и разработки вакцин и схем лечения, особенно при назначении ИСТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алекберова ЗС. Материалы о вирусной этиологии системной красной волчанке. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 1975. [Alekbberova ZS. Materials on the viral etiology of systemic lupus erythematosus. Diss. doct. med. sci. Moscow; 1975.]
2. Егорова ОН, Балабанова РМ, Чувиров ГМ. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства *Herpesviridae*. Терапевтический архив. 1998;(5):41-6. [Egorova ON, Balabanova RM, Chuvirov GM. Significance of antibodies to viruses of the *Herpesviridae* family detected in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;(5):41-6. (In Russ.).]
3. Егорова ОН, Балабанова РМ. Применение иммуномодулятора реалдирина в терапии ревматоидного артрита. Клиническая ревматология. 1996;(3):52-4. [Egorova ON, Balabanova RM. Use of the immunomodulator realdiron in the treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(3):52-4. (In Russ.).]
4. Горячев ДВ, Егорова ОН, Балабанова РМ. Системная красная волчанка и вирусные инфекции. Научно-практическая ревматология. 2000;(3):45-54. [Goryachev DV, Egorova ON, Balabanova RM. Systemic lupus erythematosus and viral infections. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2000;(3):45-54. (In Russ.).]
5. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Nov;19(6):636-43. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f0ad25.
6. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
7. Jou YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 30;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.
8. Arleevskaja MI, Kravtsova OA, Lemerle J, et al. How rheumatoid arthritis can result from provocation of the immune system by microorganisms and viruses. *Front Microbiol*. 2016 Aug 17;7:1296. doi: 10.3389/fmicb.2016.01296. eCollection 2016.
9. Балабанова РМ, Белов БС. XXI век: инфекция и ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2006;(3):4-6. [Balabanova RM, Belov BS. XXI century: infection and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(3):4-6. (In Russ.).]
10. Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(2):21-7. [Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):21-7. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-21-27
11. Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-30. [Belov BS. Therapy with genetically engineered biological drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):322-30. (In Russ.).]
12. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. CORRONA investigation. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infections outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380-6. doi: 10.1136/ard.2008.089276. Epub 2009 Apr 8.
13. Au K, Red G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):785-91. doi: 10.1136/ard.2010.128637. Epub 2011 Feb 2.
14. Vassilopoulos D, Calabrese IH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Nov;19(6):619-25. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f05b63.
15. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumor necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1217-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08851.x. Epub 2008 Sep 25.
16. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, et al. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):475-82. doi: 10.1093/rheumatology/kep026. Epub 2009 Mar 3.
17. Tsai FC, Hsieh SC, Chen DS, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci*. 2006 Sep;51(9):1627-32. doi: 10.1007/s10620-006-9074-8. Epub 2006 Aug 22.
18. Abdulaziz S, Omair MA, Halabi H, et al. Biological therapy in arthritis patients with hepatitis B or C infection: a multicenter retrospective case series. *Eur J Rheumatol*. 2017 Sep;4(3):194-9. doi: 10.5152/eurjrh.2017.17003. Epub 2017 Sep 1.
19. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;21(9):1366-71. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04559.x.
20. Wang B, Mufti G. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica*. 2019 Mar;104(3):435-43. doi: 10.3324/haematol.2018.210252. Epub 2019 Feb 7.
21. Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекция и антимикробная терапия. 2003;5(3):3-8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnosis and treatment. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3-8. (In Russ.).]
22. Балабанова РМ. Ревматоидный артрит и гепатотропные инфекции. В чем суть проблемы? Научно-практическая ревматология. 2008;46(5):4-9. [Balabanova RM. Rheumatoid arthritis and hepatotropic infections. What is the problem? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(5):4-9. (In Russ.).]
23. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-4. [Belov BS. Vaccination for rheumatic diseases: ally or opponent. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):401-4. (In Russ.).]
24. Chakravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2949-57. doi: 10.1002/art.23883.
25. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2013 Jan;35(1):73-85. doi: 10.1007/s00281-012-0328-6. Epub 2012 Jul 28.
26. Sacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Oct;35(1-2):30-9. doi: 10.1007/s12016-007-8070-x.
27. Mathur P, Emmanuel B, Sneller M, et al. Recovery of hepatitis C specific T-cell responses after rituximab therapy in hepatitis C mixed cryoglobulinemic vasculitis. *J Med Virol*. 2018 May;90(5):936-41. doi: 10.1002/jmv.25002. Epub 2018 Jan 4.
28. Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of Rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus Ribavirin in severe hepatitis C virus-related

- vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug; 60(8):2531-40. doi: 10.1002/art.24703.
29. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):952-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken132. Epub 2008 Apr 15.
30. Parperis K, Abdulqader Y, Myers R, et al. Rheumatic diseases in HIV-infected patients in the post-antiretroviral therapy era: a tertiary care center experience. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):71-6. doi:10.1007/s 10067-018-4089-z
31. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori HL, et al. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):710-2. doi: 10.1136/ard.2007.081513. Epub 2007 Dec 13.
32. Каражас НВ. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. Москва; 2012.
- [Karazhas NV. *Sovremennye aspekty herpesvirusnoi infektsii. Epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii* [Modern aspects of herpesvirus infection. Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Methodical recommendation]. Moscow; 2012].
33. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2328-37. doi: 10.1002/art.39670.
34. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of *Herpes Zoster* in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1431-8. doi: 10.1002/art.23112.
35. Che H, Lukas C, Morel J, et al. Risk of herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systemic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014 May;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009. Epub 2013 Aug 7.
36. Okano M, Gross TG. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007 Jun;5(3):403-13. doi: 10.1586/14787210.5.3.403.
37. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:535738. doi: 10.1155/2013/535738. Epub 2013 Aug 24.
38. Costenbader KH, Karlson EN. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):204. doi: 10.1186/ar1893. Epub 2006 Jan 16.
39. Miceli-Richard C, Gestermann N, Armiel C, et al. Effect of methotrexate and anti TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R77. doi: 10.1186/ar2708. Epub 2009 May 26.
40. Шестакова ИВ. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик. Инфекционные болезни. 2013;(3):12-24. [Shestakova IV. To treat or not to treat Epstein-Barr virus infection: a detailed overview of the different tactics. *Infektsionnye bolezni.* 2013;(3):12-24. (In Russ.)].
41. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):762-7. doi: 10.1002/art.22783.
42. Balandraud N, Texier G, Rondier J, et al. Long term treatment with abatacept or tocilizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis – a three years retrospective study. *PLoS One.* 2017 Feb 15;12(2):e0171623. doi: 10.1371/journal.pone.0171623. eCollection 2017.
43. Magnusson M, Brissler N, Zengjanchi K, et al. Epstein-Barr virus in bone marrow of rheumatoid arthritis patients response to rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1911-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq159. Epub 2010 Jun 14.
44. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicenter survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep;47(9):1373-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken231. Epub 2008 Jun 24.
45. Belin V, Vignon E, Tebib J. Cytomegalovirus infection in a patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2003 Aug;70(4):303-6. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00049-6.
46. Gupta A, Batra C, Sen R, et al. Haemophagocytic syndrome secondary to cytomegalovirus infection in a infant. *J Cytol.* 2011 Jan;28(1):36-8. doi: 10.4103/0970-9371.76949.
47. Agut H, Bonnafous P, Goutheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B and 7. *Med Mal Infect.* 2017 Mar;47(2):83-91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004. Epub 2016 Oct 20.
48. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, et al. Lymphoproliferative syndromes associated with human herpesvirus 6A and human herpesvirus 6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 May 1;10(1):e2018035. doi: 10.4084/MJHID.2018.035. eCollection 2018.
49. Zaid A, Gerardin P, Tailor A, et al. Chikungunya Arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Apr;70(4):484-95. doi: 10.1002/art.40403. Epub 2018 Mar 23.
50. Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(3):29-33. [Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Chikungunya fever: rheumatological aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):29-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-29-33
51. Becker J, Wintrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Jan;22(1):72-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328333b9f5.
52. Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67 Suppl 3:iii64-5. doi: 10.1136/ard.2008.097972.
53. Adhikari SP, Meng S, Wu YY, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of Coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020 Mar 17;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
54. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):123-32. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(6):123-32. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2020/14.07.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>