

Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции

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

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

Цель исследования – оценить полноту выполнения скрининга на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), у больных, позитивных по HBsAg, поступающих в стационар ревматологического профиля, и проследить историю реактивации/сероверсии HBV на фоне антиревматической терапии.

Материал и методы. Проанализированы результаты первичной и повторной (при наличии) госпитализации у 80 больных с ревматическими заболеваниями (PЗ), среди которых было 55 (69%) женщин и 25 (31%) мужчин, имеющих поверхностный «австралийский» антиген (HBsAg), госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 1.01 2020 по 20.07 2022 г. (30 мес).

Результаты и обсуждение. Общее число госпитализаций в клинику за время наблюдения, включая повторные, составило 13 681. Число госпитализаций у 80 больных с HBV-инфекцией за период наблюдения, включая повторные, составило 144, из них по поводу системных васкулитов – 6 (8%), других системных заболеваний соединительной ткани – 16 (20%), остеоартрита и посттравматических изменений суставов – 14 (15%), воспалительных заболеваний суставов – 42 (54%). Случаи реактивации/сероверсии HBV как в анамнезе, так и в процессе наблюдения выявлены у 9 (11%) больных, причем наиболее часто (n=5) они регистрировались на фоне терапии метотрексатом.

Заключение. Инфицированность HBV больных с PЗ создает значительные трудности при подборе лекарственной терапии, поскольку существует опасность реактивации инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о неполном обследовании пациентов с PЗ на HBV-инфекцию на догоспитальном этапе. Необходимы дальнейшие исследования для выработки четких рекомендаций по ведению больных с PЗ, инфицированных HBV.

Ключевые слова: ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия; антиревматические препараты; хронический вирусный гепатит В; HBsAg; скрининг; реактивация; профилактика.

Контакт: Галина Игоревна Гриднева; gigidneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции. Современная ревматология. 2023;17(5):67–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72

Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection

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

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

Objective: to evaluate the completeness of screening for hepatitis B virus (HBV) infection in HBsAg-positive patients admitted to a rheumatology hospital and to follow the history of HBV reactivation/seroconversion during antirheumatic therapy.

Material and methods. The results of initial and repeated (if applicable) hospitalizations were analyzed in 80 patients with rheumatic diseases (RD), including 55 (69%) women and 25 (31%) men, with Australian surface antigen (HBsAg), admitted to the V.A. Nasonova Institute of Rheumatology from January 1, 2020 to July 20, 2022 (30 months).

Results and discussion. The total number of hospitalizations to the clinic during the observation period, including repeat admissions, was 13,681. The number of hospitalizations in 80 patients with HBV infection during the observation period, including repeat admissions, was 144, of which for systemic vasculitis – 6 (8%), other systemic connective tissue diseases – 16 (20%), osteoarthritis and post-traumatic changes of joints – 14 (15%), inflammatory joint diseases – 42 (54%). Cases of HBV reactivation/seroconversion, both in anamnesis and during observation, were detected in 9 (11%) patients, and most frequently (n=5) they were registered during methotrexate therapy.

Conclusion. HBV infection in patients with RD leads to significant difficulties in the selection of drug therapy, due to the risk of reactivation of the infection. The results obtained indicate incomplete screening of patients with RD for HBV infection during the preclinical phase. Further investigation is needed to develop clear recommendations for the management of patients with RD infected with HBV.

Keywords: rheumatic diseases; immunosuppressive therapy; antirheumatic drugs; chronic viral hepatitis B; HBsAg; screening; reactivation; prevention.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigidneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):67–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72

Гепатит В – инфекционное заболевание печени, возбудителем которого является вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). Особенность заболевания – в его склонности к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома печени. Применение пегилированного интерферона, энтекавира, тенофовира дизопроксила фумарата и других высокоэффективных противовирусных препаратов при хроническом гепатите В (ХГВ) позволило значительно улучшить прогноз и показатели долгосрочной выживаемости больных. Однако группы населения, страдающие иммунологическими расстройствами, в том числе больные с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), более уязвимы для тяжелых форм ХГВ. Применение стандартных и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) служит дополнительным фактором риска HBV-реактивации (HBV-р) у пациентов с разрешившейся или скрытой инфекцией [1].

В ноябре 2022 г. на сайте журнала *Annals of rheumatic diseases* экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были опубликованы рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с иммуновоспалительными РЗ. В отдельной главе этих рекомендаций были сформулированы положения, касающиеся скрининга на HBV перед началом противоревматической терапии и мониторинга показателей активности инфекции на фоне лечения [2]. В предисловии подчеркивается, что, несмотря на общепризнанную необходимость соблюдения определенных процедур скрининга и профилактических мероприятий, существует потребность в анализе и сопоставлении данных об инфекциях при различных иммуновоспалительных РЗ и методах лечения, применяемых у таких пациентов.

Цель исследования – проанализировать полноту выполнения скрининга на наличие инфекции, вызванной HBV, у больных, позитивных по HBsAg, поступающих в стационар ревматологического профиля, и проследить историю реактивации/серореверсии HBV на фоне антиревматической терапии.

Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 80 взрослых HBsAg-позитивных больных РЗ, госпитализированных в стационар ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 1.01.2020 по 20.07.2022 г. (30 мес). Исследование на антитела к ядерному антигену (анти-НВс) проводилось у 2 больных, в обоих случаях получен положительный результат. Ни у одного больного не исследовали антитела к HBsAg (анти-НВs). Данные о пациентах с коинфекцией, вызванной вирусом гепатита С и/или ВИЧ, в выборку не

включались. Диагноз HBV-р верифицировали в соответствии с общепринятыми критериями [3] на основании повышения репликации HBV не менее чем на 1 десятичный логарифм копий/мл, или повторного выявления ДНК HBV у лиц без вiremии на момент начала лечения иммунодепрессантами либо ГИБП, или документированного подтверждения наличия HBV-р в анамнезе.

Под серореверсией подразумевали выявление HBsAg у больных, имевших после проведенного ранее противовирусного лечения отрицательный результат теста на HBsAg.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Описательный статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10.

Результаты. Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (n=55, 69%; табл. 1). Общее число госпитализаций в клинику за период наблюдения, включая повторные, составило 13 681. Число госпитализаций больных с ХГВ за время наблюдения, включая повторные, – 144 (1,05%). Мужчины были госпитализированы в 38 (26%), женщины – в 108 (74%) случаях. Однократно были госпитализированы 53 (66%), дважды – 13 (16%), трижды – 5 (6%), 4 и 5 раз – по 3 (4%) больных. Один пациент был госпитализирован 7 (1%) и 2 – по 8 раз (2%). Многократные госпитализации были обусловлены необходимостью циклического лечения ГИБП.

У 3 (4%) пациентов ХГВ впервые выявлен на фоне уже развившегося РЗ. В остальных случаях первые проявления РЗ зафиксированы на фоне текущей HBV-инфекции. Фиб-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование (n=80)
Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=80)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	55 (69)/25 (31)
Средний возраст, годы, M±σ	51±13
Наличие дельта-агента, n (%)	3 (4)
Отсутствие дельта-агента, n (%)	12 (15)
Дельта-агент не исследован, n (%)	65 (81)
Воспалительные заболевания суставов, n (%):	43 (54)
РА	25 (32)
АС	8 (10)
псориатический спондилит	6 (8)
РеА	1 (1)
другие спондилоартриты	3 (4)
Болезнь Стилла взрослых, n (%)	1 (1)
Васкулит, n (%)	6 (8)
Другие заболевания соединительной ткани*, n (%)	12 (15)
Идиопатический остеонекроз головки бедренной кости, n (%)	2 (3)
Ревматическая полимиалгия, n (%)	1 (1)
Остеоартрит, n (%)	10 (13)
Посттравматические деформации суставов, n (%)	5 (6)

Примечание. РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; РеА – реактивный артрит. * – в том числе: системная красная волчанка (n=3, 4%), дерматомиозит (n=1, 1%), системный склероз (n=3, 4%), синдром Шегрена (n=5, 6%).

Таблица 2. Противоревматическая терапия в исследуемой группе
Table 2. Antirheumatic therapy in the study group

Препарат	Число больных, n (%)
МТ	38 (48)
ЛЕФ	16 (20)
Сульфасалазин	17 (21)
ГКХ	12 (15)
АЗА	2 (3)
Микофенолата мофетил	5 (6)
Циклофосфамид	6 (8)
ГК <10 мг/сут в пересчете на преднизолон	29 (36)
ГК ≥10 мг/сут в пересчете на преднизолон	21 (26)
ГК (пульс-терапия)	14 (18)
Ингибиторы ФНОα*	8 (11)
Препараты с анти-В-клеточным действием**	5 (6)
Секукинумаб	4 (5)
Тоцилизумаб	2 (3)
Упадацитиниб	1 (1)
Абатацепт	1 (1)
Иксекизумаб	1 (1)

Примечание. МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорокин; АЗА – азатиоприн; ГК – глюкокортикоиды; ФНОα – фактор некроза опухоли α. * – в том числе адалимумаб (n=2, 3%), этанерцепт (n=2, 3%), цертолизумаба пэгол (n=2, 3%), инфликсимаб (n=1, 1%), голимумаб (n=1, 1%); ** – в том числе ритуксимаб (n=4, 5%), обинтузумаб (n=1, 1%).

роэластометрия проводилась 14 больным, у 9 (11%) из которых фиброз отсутствовал (стадия F0 по METAVIR), стадии F2 и F3 выявлены у 2 (3%) и стадия F4 (цирроз печени) – у 3 (4%). У 7 пациентов за время госпитализации отмечено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, что было связано с применением высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов, купировалось препаратами урсодезоксихолевой кислоты и/или адеметионина и не было расценено как признак биохимической активности гепатита.

Информация о вирусной нагрузке была документирована в 11 случаях. Ее медиана в исследуемой группе составила 330 [150; 1300] МЕ/мл (от 0 до 2000 МЕ/мл), что соответствует низким показателям [4]. Данные об умеренной активности ХГВ зафиксированы у 1 пациента (выписан с рекомендациями принимать сульфасалазин по 2 г/сут и метилпреднизолон – МП – по 4 мг/сут), высокой – также у 1 (рекомендован прием МП по 4 мг/сут и ГКХ по 200 мг/сут). На момент госпитализации 13 (16%) больных получали противовирусную терапию, 7 (10%) из них – энтекавир, 3 (5%) – тенофовир, 1 (1%) – ламивудин и 1 (%) – комбинацию энтекавира с тенофовиром. ГИБП по поводу РЗ использовали 22 (27,5%) пациента (табл. 2).

Перспективно проследить факты НВВ-р/серореверсии у больных оказалось возможным благодаря анализу случаев повторной госпитализации, в которых имелось подробное заключение инфекциониста или данные исследований на ХГВ, а также в процессе амбулаторного наблюдения этих пациентов. Учитывая исключительную важность длительного наблюдения за пациентами, инфицированными НВВ и получающими антиревматическую терапию, авторы также сочли возможным дополнить работу сведениями о НВВ-р/серореверсии, полученными из предоставленной этими больными медицинской документации (данные анамнеза), если последняя являлась полной и точной.

Как видно из табл. 3, за 2,6 года зарегистрировано 6 случаев НВВ-р (1 случай на 34,7 пациенто-лет), 2 случая серореверсии (1 на 104 пациенто-лет). В целом частота НВВ-р/серореверсии НВВ-инфекции у включенных в исследование пациентов с РЗ составила 10%. К сожалению, формат ретроспективного исследования в большинстве случаев ограничивал наш доступ к таким данным, как уровень вирусной нагрузки до и во время лечения, уровень трансаминаз, зарегистрированный при НВВ-р, лечебная тактика в отношении инфекции вне ревматологического стационара, ответные действия врача-ревматолога. Во всех приведенных случаях текущая иммуносупрессивная терапия (за исключением ГК и ГКХ) отменялась.

Обсуждение. В последние годы отмечается постепенное снижение заболеваемости ХВГ. По данным официальных источников, с 2009 г. она снизилась на 31,0% и составила 4,47 на 100 тыс. населения [5]. Тем не менее эта проблема остается актуальной. Так, в 2016 г. частота госпитализаций НВВ-р-позитивных больных в клинику НИИР им. В.А. Нащоковой составляла 0,33% (проанализированы данные за 4 года) [6], а спустя 6 лет – 1%.

В соответствии с рекомендациями EULAR [2] все пациенты с иммуновоспалительными РЗ перед началом иммуносупрессивной терапии подлежат обследованию как минимум на наличие трех маркеров – НВВ-р, анти-НВВ и анти-НВс – для уточнения фазы НВВ-инфекции и решения вопроса о назначении синтетических БПВП или ГИБП. Однако наши результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что рутинный скрининг ревматологических пациентов на НВВ-инфекцию по-прежнему оставляет желать лучшего.

В работе итальянских авторов у 272 пациентов с иммуновоспалительными РЗ, не вакцинированных против НВВ-инфекции, НВВ-р выявлен в 2% случаев, а наличие любого маркера данной инфекции – в 24%. При этом у 70 больных с каким-либо НВВ-маркером последний был обнаружен впервые в 30% случаев [7].

Т.С. Lin и соавт. [8] при ретроспективной оценке больных РА установили, что общая частота тестирования на НВВ-инфекцию перед началом терапии БПВП/ГИБП составила 20,3% в США и 24,5% на Тайване. Ретроспективный анализ японской национальной базы данных показал, что определение НВВ-р, анти-НВВ и анти-НВс у больных РА перед назначением активной противоревматической терапии было выполнено в 28,2; 12,5 и 14,6% случаев соответственно [9].

В целом проблема недостаточного скрининга на НВВ, особенно перед назначением ГИБП, является актуальной повсеместно. Так, по данным А.М. Mohareb и соавт. [10] (Гарвардская медицинская школа, США), из 678 пациентов,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Характеристика больных с выявленной реактивацией/сероверсией HBV (данные анамнеза, истории болезни и/или проспективного наблюдения)

Table 3. Characteristics of patients with identified HBV reactivation/seroconversion (data from anamnesis, clinical history and/or prospective observation)

№	Пол, возраст	Основной диагноз	HBV-р/сероверсия	Подтверждение HBV-р	Терапия на момент HBV-р /сероверсии	Противовирусная терапия
1.	Мужской, 74 года	Облитерирующий энтерит	Сероверсия	Нет данных	MT	Нет данных
2.	Мужской, 43 года	АС	Сероверсия	Нет данных	Пульс-терапия ГК, ЭТЦ	Нет данных
3.	Женский, 54 года	Псориатический спондилит	HBV-р	Данные анамнеза, повышение уровня АЛТ и АСТ >100 ед/л	MT	Не проводилась
4.	Женский, 56 лет	РА серопозитивный	HBV-р	Данные анамнеза	MT, ГК 10 мг	Нет данных
5.	Женский, 54 года	РА серопозитивный с внесуставными проявлениями	HBV-р	Данные анамнеза, повышение уровня АЛТ и АСТ >200 ед/л	ЛЕФ, ГК <10 мг	Нет данных
6.	Женский, 66 лет	Гранулематоз с полиангиитом	HBV-р	Данные анамнеза	РТМ, АЗА, ГК <10 мг	Не проводилась
7.	Женский, 56 лет	РА серопозитивный	HBV-р	Данные анамнеза	MT	Нет данных
8.	Женский, 37 лет	РА серонегативный	HBV-р	Повышение вирусной нагрузки с 60 до $1,3 \times 10^3$ МЕ/мл	ГКХ, упадацитиниб	Не проводилась

Примечание. ЭТЦ – этанерцепт; РТМ – ритуксимаб.

начавших терапию тоцилизумабом или тофацитинибом, полный скрининг на ХГВ (HBsAg, анти-HBcAb, HBsAb) выполнен только в 29 и 24% случаев соответственно. При этом у 26% больных в каждой из групп указанные исследования не проводились вовсе.

Частота HBV-р, отмечавшаяся в нашем исследовании (10%), примерно соответствует данным других авторов (8,7–12,2%) [11, 12]. Стоит отметить, что полученные результаты могут оказаться несколько заниженными в связи с тем, что расширенный скрининг у всех HBsAg-положительных больных не проводился. Показано, что отсутствие противовирусной профилактики у больных с иммуновоспалительными РЗ, носителей HBsAg, которым инициируется или уже проводится иммуносупрессивная терапия, существенно повышает частоту HBV-р [12–15].

К сожалению, рамки ретроспективного анализа не позволили нам получить информацию о влиянии длительного применения различных противоревматических препаратов на HBV-р. В 2015 г. Американской ассоциацией гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) были опубликованы рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных с онкологическими и системными воспалительными заболеваниями [15]. Однако с течением времени и введением в практику все большего числа новых препаратов с иммуносупрессивным действием список лекарственных средств с высоким (>10%), умеренным (1–10%) и низким (<1%) риском HBV-р значительно расширился. Ниже представлены категории рисков HBV-р при лечении различными антиревматическими препаратами в модифицированном и дополненном виде [1, 16–26].

Группа высокого риска: препараты с анти-В-клеточным действием, независимо от серологического статуса больного (в первую очередь РТМ); ЛЕФ, тоцилизумаб, секукинумаб, тофацитиниб, терапия ГК ≥ 4 нед в дозе >20 мг/сут, циклофосфамид – у HBsAg-положительных больных при отсутствии, а иногда и на фоне противовирусной терапии.

Группа умеренного риска: ингибиторы ФНО α , абатацепт, устекинумаб, барицитиниб.

Группа низкого риска: АЗА, 6-меркаптопурин, MT, ГК внутрисуставно, ГК ≥ 4 нед (≤ 20 мг в пересчете на преднизолон), пульс-терапия ГК, микрофенолата мофетил.

Данные отсутствуют или ограничены для апремиласта, анакинры, гуселькумаба, иксекизумаба.

Хотя MT относится к препаратам группы низкого риска HBV-р, в нашем исследовании он применялся в 5 из 9 зафиксированных случаев HBV-р. Полученные данные свидетельствуют о необходимости регулярного мониторинга вирусной нагрузки у больных с иммуновоспалительными РЗ с ХГВ при назначении любых противоревматических препаратов.

В литературе отсутствуют сведения о необходимых сроках противовирусной терапии после прекращения лечения препаратами высокого риска HBV-р, подтвержденные рандомизированными клиническими исследованиями. По мнению большинства экспертов, противовирусную профилактику следует начинать за 4 нед до и продолжать в течение 6–12 мес после прекращения иммуносупрессивной терапии, а в случае применения препаратов высокого риска – 12–18 мес [27]. Это особенно важно учитывать, поскольку после завершения такого лечения значительно повышается вероятность

обострения ХГВ в связи с развитием так называемого синдрома иммунного рикошета [28].

В исследуемой группе только у 19% больных проводился скрининг на наличие дельта-агента, однако, учитывая высокую вероятность неблагоприятного прогноза (летального исхода или формирования хронического гепатита с высокой активностью процесса и быстрой трансформацией в цирроз печени), это исследование может быть рекомендовано всем больным с HBsAg+, которым планируется назначение противоревматических препаратов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неполном обследовании пациентов с иммуновоспалительными P3 на HBV-инфекцию на догос-

питальном этапе. Наши данные не дают окончательного ответа на вопрос о безопасности длительного применения противоревматических препаратов, в том числе относящихся к группе низкого риска HBV-p, у больных с иммуновоспалительными P3. Это диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с точной и полной фиксацией данных, отражающих течение HBV-инфекции на фоне лечения у ревматологических пациентов. Результаты настоящего исследования и данные других авторов могут послужить основой для создания рекомендаций по первичному скринингу и дальнейшему мониторингу статуса HBV-инфекции у больных с P3, получающих различную противоревматическую терапию.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. Медицинский алфавит. 2022; (29):20-28. [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: modern view on problem. *Meditsinskii alfavit*. 2022;(29):20–28. (In Russ.)].
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):742-753. doi: 10.1136/ard-2022-223335. Epub 2022 Nov 3.
- Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Jan 24; 9(3):156-66. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.1.
- Ивашкин ВТ, Юшук НД, Маевская МВ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;(3):58–88. [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;(3):58–88. (In Russ.)].
- Информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28 июля 2022 г. «О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами». [Information of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being dated July 28, 2022 "On the World Day against Viral Hepatitis"]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>
- Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):318–323. [Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):318–323. (In Russ.)].
- Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Italy. *Microorganisms*. 2020 Nov 16;8(11):1792. doi: 10.3390/microorganisms8111792.
- Lin TC, Hashemi N, Kim SC, et al. Practice Pattern of Hepatitis B Testing in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-National Comparison Between the US and Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jan;70(1):30-38. doi: 10.1002/acr.23241. Epub 2017 Dec 8.
- Fujita M, Sugiyama M, Sato Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the National Database of Japan. *J Viral Hepat*. 2018 Nov; 25(11):1312-1320. doi: 10.1111/jvh.12933. Epub 2018 Jun 13.
- Mohareb AM, Patel NJ, Fu X, et al. Screening for Hepatitis B Virus Prior to Initiating Tocilizumab and Tofacitinib in Patients With Rheumatic Diseases: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2022 Jan;49(1):104-109. doi: 10.3899/jrheum.210257. Epub 2021 Aug 1.
- 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 Aug;31(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2. Epub 2012 Apr 28.
- Kalyoncu U, Yonem O, Calguneri M, et al. Prophylactic use of lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol Int*. 2009 May; 29(7):777-80. doi: 10.1007/s00296-008-0790-6. Epub 2008 Nov 27.
- Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al. 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 Jun;36(6):1188-94. doi: 10.3899/jrheum.081246. Epub 2009 May 15.
- Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis*. 2021 Nov;24(11):1362-1369. doi: 10.1111/1756-185X.14217. Epub 2021 Sep 10.
- Stasi C, Tiengo G, Sadalla S, Zignego AL. Treatment or Prophylaxis against Hepatitis B Virus Infection in Patients with Rheumatic Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy: An Update. *J Clin Med*. 2021 Jun 10;10(12):2564. doi: 10.3390/jcm10122564.
- Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221-244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038. Epub 2014 Oct 31.
- Xuan D, Yu Y, Shao L, et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):577-86. doi: 10.1007/s10067-013-2450-9. Epub 2013 Dec 11.
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American gastroenterological association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):215-9; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039. Epub 2014 Oct 31.
- Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):780-782. doi: 10.1136/annr-

- heumdis-2017-211322. Epub 2017 Jun 29.
20. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
21. Wu YL, Ke J, Zhang BY, Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J Clin Cases*. 2022 Jan 7;10(1):12-22. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.12.
22. Lin YC, Chen YJ, Lee SW, et al. Long-Term Safety in HBsAg-Negative, HBcAb-Positive Patients with Rheumatic Diseases Receiving Maintained Steroid Therapy after Pulse Therapy. *J Clin Med*. 2021 Jul 26;10(15):3296. doi: 10.3390/jcm10153296.
23. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Oct 10;98(9):829-834. doi: 10.2340/00015555-2989.
24. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci*. 2021 Nov;66(11):4026-4034. doi: 10.1007/s10620-020-06725-1. Epub 2021 Jan 2.
25. Lin WT, Chen YM, Chen DY, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):66-75. doi: 10.1177/0961203317711009. Epub 2017 May 23.
26. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646. eCollection 2020.
27. Akiyama S, Cotter TG, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World J Gastroenterol*. 2021 May 21;27(19):2312-2324. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2312.
28. Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(2):207-213. [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):207-213. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.04.2023/27.05.2023/05.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of research work as a part of government task № 1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>