

Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции

Г.И. Гриднева[✉], Б.С. Белов, Е.С. Аронова

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

Аннотация

Пациенты с ревматическими заболеваниями, инфицированные вирусом гепатита В (*hepatitis B virus* – HBV), трудны для курации вследствие не только наличия факторов риска развития и быстрого прогрессирования цирроза печени, но и вероятности реактивации данной инфекции. Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с HBV, вирус не может быть полностью побежден в связи с имеющимися скрытыми формами течения болезни, ускользающими из поля зрения ревматолога и инфекциониста. В статье на основании результатов анализа актуальных публикаций представлено обоснование полного иммунологического скрининга пациентов с ревматическими заболеваниями при назначении антиревматической терапии. Затронуты вопросы роли коронавирусной инфекции в обострении хронического вирусного гепатита В, противовирусной профилактики и мониторинга, представлена классификация антиревматических препаратов по степени риска реактивации HBV с учетом новейших данных.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, антиревматические препараты, хронический вирусный гепатит В, поверхностный антиген вируса гепатита В, скрининг, реактивация, профилактика

Для цитирования: Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. Терапевтический архив. 2024;96(5):523–530. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202707

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review

Galina I. Gridneva[✉], Boris S. Belov, Evgeniia S. Aronova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Patients with rheumatic diseases infected with hepatitis B virus (HBV) are difficult to manage not only due to the presence of risk factors for the development and rapid progression of liver cirrhosis, but also due to the likelihood of reactivation of this infection. Despite the successes achieved in the fight against HBV, the virus cannot be completely defeated due to the presence of hidden forms of the disease, escaping the field of vision of a rheumatologist and an infectionist. Based on the results of the analysis of current publications, the paper presents the rationale for a complete immunological screening of patients with rheumatic diseases when prescribing antirheumatic therapy. The issues of the role of COVID-19 in the exacerbation of chronic viral hepatitis B, antiviral prevention and monitoring are discussed, the classification of antirheumatic drugs according to the risk of HBV reactivation is presented.

Keywords: immunosuppressive therapy, antirheumatic drugs, chronic viral hepatitis B, HBSAg, screening, reactivation, prevention

For citation: Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(5):523–530. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202707

Введение

Гепатит В – инфекционное заболевание печени, возбудителем которого является вирус гепатита В (*hepatitis B virus* – HBV). Особенность данного заболевания состоит в его склонности к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. «Второй стороной медали» хронического гепатита В (ХГВ) является потенциально опасное для жизни состояние реактивации инфекции (HBV-r), которое может привести к фульминантному течению болезни. Предполагается, что HBV распространен гораздо шире, чем принято считать. Так, по оценкам 2016 г., в США зарегистрированы 875 тыс. пациентов с хроническим

вирусным гепатитом В (ВГВ) [с поверхностным антигеном HBV – HBSAg(+)], при этом формы HBSAg(-) выявлены у 11 млн человек, что в 12,5 раза больше [1]. Е. Сапкин и соавт. (2023 г.) опубликовали результаты крупной многоцентровой работы, включившей 4060 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) из 23 центров, которым перед назначением антиревматической терапии (АРТ) проведен полный скрининг [2]. Показано, что только 79 (2%) пациентов являлись положительными по HBSAg, 486 (12%) – отрицательными по HBSAg и положительными по антителам иммуноглобулина G к ядерному (core) антигену (анти-HBcor IgG), 20 (0,5%) – положительными по суммарным антителам к HBV (анти-HCV). Приведенные дан-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. E-mail: gigridneva@mail.ru

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики

Аронова Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики

[✉]Galina I. Gridneva. E-mail: gigridneva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0928-3911

Boris S. Belov. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Evgeniia S. Aronova. ORCID: 0000-0002-1833-5357

ные подчеркивают то, насколько велик в настоящее время потенциальный риск недостоверной оценки вероятности HBV-инфекции в рутинной практике.

Несмотря на то что в последние годы отмечается постепенное снижение показателей заболеваемости хроническими вирусными гепатитами [3], она по-прежнему не является «нулевой», а учитывая все более уверенное назначение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) HBV-инфицированным пациентам, темп данного снижения может несколько замедлиться. По данным за 2012–2016 гг., частота госпитализаций пациентов с HBSAg(+) в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» составила 0,33% [4]. М. Canzoni и соавт. (2020 г.) опубликовали результаты исследования, включившего 272 пациента с иммуновоспалительными РЗ, которые не получали вакцинацию против HBV [5]. В ходе скрининга HBSAg выявлен у 2%, а наличие любого маркера данной инфекции – у 70 (24%), из них у каждого 3-го иммунологически признаки перенесенного контакта с HBV-инфекцией обнаружены впервые в жизни. Данные упомянутого исследования [2] в целом согласуются с приведенной информацией: 2% пациентов являлись HBSAg(+), 12% – HBSAg(-)/HBsCo(+), причем частота выявления HBSAg составила 2,5% при ревматоидном артрите (РА), 2% – при анкилозирующем спондилите, 0,9% – при псориатическом артрите (ПсА). Частота HBV-инфекции при системных с РЗ изучена крайне мало и, согласно данным отдельных поперечных исследований, составляет 0–3,26% для HBSAg(+) и 9,8–5,61% для HBSAg(-)/HBsCo(+) при системной красной волчанке [6, 7].

В национальном масштабе вакцинопрофилактика гепатита В и применение высокоэффективных противовирусных препаратов позволили значительно снизить заболеваемость и риск быстрого прогрессирования поражения печени. Тем не менее курация больных с РЗ, инфицированных HBV, по-прежнему является не до конца решенной задачей. Все более широкое использование иммунодепрессантов у пациентов с РЗ актуализировало вопросы, связанные с HBV-г. Имеющиеся данные о риске этого события в ассоциации с конкретными препаратами ограничены и фрагментарны, особенно в отношении лекарственных средств, недавно внедренных в клиническую практику. При этом следует уделять более пристальное внимание скринингу (должный объем которого для больных ревматологического профиля – РП – по-прежнему не ясен), мониторингу и профилактическому лечению HBV-инфицированных пациентов. Недавние результаты доклинических и обсервационных исследований продемонстрировали возможную связь хронической HBV-инфекции с возникновением рака внепеченочной локализации, в первую очередь желудочно-кишечного тракта. Кроме того, у приведенных пациентов HBV-инфекция оказывала значимое негативное влияние на длительную выживаемость [8]. В ходе многоцентрового исследования показано, что большинство пациентов с недавно диагностированным раком и сопутствующим гепатитом В не знали о наличии у них вирусной инфекции на момент постановки онкологического диагноза [9].

Рекомендации по HBV-скринингу у больных с иммуновоспалительными РЗ

Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR) рекомендует скрининг на HBV всем пациентам с РЗ перед началом противоревматической терапии. Скрининг подразумевает тестирование как минимум на наличие 3 основных наиболее информативных маркеров – HBSAg, анти-HBS и анти-HBсCo IgG – для уточнения фазы HBV-инфекции и принятия решения о назначении базис-

ных противовоспалительных препаратов (БПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Для анти-HBсCo-позитивных пациентов показано определение вирусной нагрузки (ВН) [10]. Другие иммунологические маркеры HBV-инфекции (HBSAb IgM, внутренний антиген HBV – HBEAg, HBEAb) относят к дополнительным (факультативным) и не включают в основной скрининг [1].

А. Aguirre и соавт. (2022 г.) в статье, посвященной анализу текущей эпидемиологической ситуации в популяции больных РЗ, обобщают «всеобщий» полный скрининг на HBV перед назначением АРТ. По мнению авторов, именно это может стать эффективным методом защиты пациентов в период накопления информации о рисках HBV-г, связанных с недавно одобренными препаратами [1]. Руководства по применению некоторых антиревматических препаратов, например уадацитиниба, содержат прямые указания на необходимость развернутого скрининга на гепатит В (viral hepatitis panel), а также мониторинга данной инфекции на фоне лечения [11]. Однако не только «полный» скрининг, но и обследование на носительство HBV в меньшем объеме проводят далеко не всем пациентам, что является общемировой проблемой. В ретроспективном кросс-национальном сравнительном исследовании, включавшем больных РА из США и Тайваня, обнаружено, что только у 20,3% пациентов в США и 24,5% на Тайване выполнено тестирование на HBV [12, 13]. Аналогичные результаты получены в Японии, где лабораторные тесты на HBSAg, анти-HBS и анти-HBсCo выполнены только у 28,33, 12,52 и 14,63% пациентов с РА перед началом лечения [14]. В исследовании, цитированном ранее, при проспективном наблюдении HBV-г выявлена у 13 больных на фоне приема биологических препаратов, при этом у 9 из них HBSAg(+) [2]. А. Mohareb и соавт. (2022 г.) представили результаты обследования 678 пациентов, которым инициировано лечение тоцилизумабом или тофацитинибом. Показано, что полный скрининг (HBSAg, анти-HBSAb, HBSAb) выполнен только у 29 и 24% больных соответственно и не проведен вовсе у 26% пациентов в каждой из групп лечения [15]. Данная работа вызвала большой резонанс, обратив внимание на остроту проблемы недостаточного скрининга, особенно перед назначением ГИБП.

Реактивация HBV: иммуносупрессия и роль COVID-19

Следует напомнить о том, что критерием реактивации HBV-инфекции является сероверсия HBSAg (повторное появление HBSAg) после документированного его исчезновения [16], и/или увеличение ВН на 1 десятичный логарифм копий/мл, или повторное появление определяемой ВН после периода, когда ДНК HBV не определялась. Принято считать, что самый высокий риск HBV-г характерен для больных, позитивных по HBEAg, поскольку наличие последнего свидетельствует о значительной вирусной активности. После появления анти-HBE и исчезновения HBEAg данный риск несколько снижается. Следующий этап в порядке убывания риска – статус неактивного носительства: HBEAg(-), анти-HBE(-), HBSAg(+), анти-HBсCo(+). С течением времени происходит выработка анти-HBS (стадия post-инфекции), а риск HBV-г снижается еще больше. По мере нарастания титра анти-HBS и снижения титров анти-HBE и анти-HBсCo в крови перестает определяться ВН (ДНК HBV), что соответствует разрешившейся инфекции и является наименее опасным состоянием с точки зрения риска HBV-г [16].

Градации препаратов для лечения онкологических и системных воспалительных заболеваний по степеням риска HBV-г предложена в 2015 г. экспертами Амери-

канской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) [17]. К настоящему времени расшифрованы механизмы воздействия на жизненный цикл вируса большинства антиревматических препаратов и цитокинов. Так, сульфасалазин, такролимус и интерлейкин (ИЛ)-6 предотвращают проникновение вируса в клетку путем ингибирования ко-транспортирующего полипептида таурохолатата натрия. Кроме того, ИЛ-6 ингибирует репликацию замкнутой ковалентной кольцевой ДНК (зккДНК). Закономерно, ингибирование ИЛ-6 способствует HBV-г. Глюкокортикоиды (ГК) и циклофосфамид усиливают репликацию зккДНК и, соответственно, могут повышать вероятность HBV-г. Лефлуноמיד способствует репликации вируса за счет увеличения фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы р38. Фактор некроза опухоли α (ФНО-α) расщепляет зккДНК, активируя белок Аробес (apolipoprotein B mRNA editing enzyme). Ингибирование ФНО-α способствует обратному эффекту. Дендритные клетки захватывают антигены HBV и представляют их наивным Т-клеткам (Т-лимфоцитам), где ИЛ-23 (ингибируемый устекинумабом и гуселькумабом) побуждает наивные Т-клетки дифференцироваться в клетки Th17. ИЛ-17 (ингибируемый секукинумабом), секретируемый клетками Th17, индуцирует дифференцировку В-клеток, секретируя специфические антитела для нейтрализации свободного HBV. Наивные Т-клетки дифференцируются в Th1-клетки, индуцированные ИЛ-12 (ингибируются устекинумабом), а Th1-клетки индуцируются интерфероном γ (ингибируются тофацитинибом и барицитинибом) и становятся Тс-клетками (ингибируются ФНО-α). Клетки Th1 и Тс могут ингибировать HBV [18].

С течением времени и введением в практику новых препаратов с иммуносупрессивным действием список лекарственных средств с различным риском HBV-г, первоначально опубликованный AGA, значительно расширился и продолжает пополняться новыми данными. Традиционно наиболее опасными в этом плане считаются анти-В-клеточные препараты, способствующие подавлению выработки специфических антител. В недавно вышедшей статье, посвященной обновленной информации о лечении рефрактерной кожной красной волчанки ритуксимабом, отдельно упоминается HBV-г как серьезная, потенциально летальная нежелательная реакция, зарегистрированная Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) [19]. В некоторых случаях новые данные не подтверждают имеющиеся или противоречат им (табл. 1).

Неоднократно подтвержден факт того, что риск HBV-г неодинаков у пациентов с разным иммунологическим статусом. Т. Lan и соавт. (2023 г.) провели ретроспективное исследование 900 пациентов РП с HBSAg(-), получавших как минимум один цикл ритуксимаба. Медиана наблюдения составила 3,3 года. За это время HBV-г имела место у 21 пациента, из них у 17 – с анти-НВсog-положительным результатом. У 13 пациентов отмечено клинически явное обострение гепатита, у 8 – бессимптомная сероверсия HBSAg. В качестве факторов риска HBV-г фигурировали пожилой возраст, положительный результат на анти-НВсog и более высокая средняя доза ритуксимаба. Исходно положительный результат на анти-НВс был связан с более низким риском HBV-г. Существенных различий риска HBV-г между РА и другими аутоиммунными заболеваниями не выявлено. Среди анти-НВсog-негативных пациентов, не вакцинированных против HBV, отмечена более высокая частота HBV-г (4/368, 1,1%) по сравнению с теми, кто получил вакцину (0/126, 0%) [43].

Таблица 1. Категории рисков HBV-г при лечении различными иммуносупрессивными препаратами в соответствии с рекомендациями AGA (по: [12, 14, 15, 17, 20–41]) в модифицированном и дополненном виде), %

Table 1. HBV-R risk categories of immunosuppressive drugs (according to: [12, 14, 15, 17, 20–41]) in modified and supplemented form), %

| Группы риска | Препараты, HBV-статус, риск HBV-г |
|---|---|
| Группа высокого риска (>10) | Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб*, офатумумаб, обинутузумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 30–60 HBSAg(-)/анти-НВсog(+): >10, до 41,5 |
| | Тоцилизумаб HBSAg(+): 3 из 3, не получавших профилактики; 0 из 4, получавших профилактику HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–8 |
| | Лефлуноמיד HBSAg(+)/анти-НВсog(+) или анти-НВсog(-): высокий риск, противопоказан HBSAg(-): нет данных |
| | Секукинумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 27,3 (без профилактического лечения) |
| | Тофацитиниб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 33–50 (без профилактического лечения. По другим данным, HBV-г у больных с HBSAg(+) составляет 100) HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 3,1**** |
| | ГК-терапия ≥4 нед более 20 мг в день HBSAg+анти-НВсog(+): >10 |
| | Циклофосфамид HBSAg(+)/анти-НВсog(+): >10 HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1,9 |
| | Абатацепт, устекинумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 1–10 |
| | Абатацепт, устекинумаб HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–6 |
| | Группа умеренного риска (1–10) |
| Барицитиниб** HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–1,8 | |

Таблица 1. Категории рисков HBV-г при лечении различными иммуносупрессивными препаратами в соответствии с рекомендациями AGA (по: [12, 14, 15, 17, 20–41]) в модифицированном и дополненном виде), % (Окончание)

Table 1. HBV-R risk categories of immunosuppressive drugs (according to: [12, 14, 15, 17, 20–41]) in modified and supplemented form), % (End)

| Группы риска | Препараты, HBV-статус, риск HBV-г |
|-----------------------------------|---|
| Группа низкого риска | Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат |
| | HBSAg(+)/анти-HBcor(+): <1 |
| | HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <<1 |
| | ГК внутрисуставно |
| | HBSAg(+)/анти-HBcor(+): <<1 |
| | HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <<1 |
| Данные отсутствуют или ограничены | Терапия ГК≥4 нед (низкие дозы)***, состояние после пульстерапии ГК |
| | HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <1 |
| | Микофенолата мофетил |
| | HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <1 (единичные публикации) |
| | Апремиласт. По некоторым данным, риск HBV-г при долгосрочном лечении сопоставим с плацебо |
| | Анакинра |
| Данные отсутствуют или ограничены | Гуселькумаб (наблюдение 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-г) |
| | Иксекизумаб (описание 2 случаев длительного лечения без HBV-г) |

Примечание. иФНО-α – ингибитор ФНО-α; * в случае предшествующей терапии адалимумабом частота HBV-г составляет 100% [42], **данные 4 завершённых испытаний III фазы и одного продолжающегося длительного исследования (2890 пациентов получили по крайней мере одну дозу барицитиниба в III фазе), 215 пациентов со статусом HBSAg(-)/анти-HBcor(+), ***низкая суточная доза ГК в пересчете на преднизолон составляет ≤20 мг, ****до 14% при лечении ингибиторами янус-киназ пациентов со статусом HBSAg(-)/анти-HBcor(+).

В недавно опубликованном метаанализе G. Papatheodoridis и соавт. (2022 г.), в котором рассматривали вклад иммуносупрессивных препаратов (ИСП) в развитие HBV-г (59 исследований, 3424 HBSAg(+) и 5799 HBSAg(-)/anti-HBcor(+) больных), частота HBV-г при применении ингибитора ФНО-α у HBSAg(-)/anti-HBcor(+) больных составила всего 1% и не зависела от проведения противовирусной профилактики (ПВП) [39].

Для корректного суждения о риске HBV-г того или иного препарата важным является не только число больных в когорте, но и продолжительность наблюдения. Так, L. Ridola и соавт. (2021 г.) опубликовали результаты исследования, включавшего 817 больных РЗ и 167 с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших ИСТ, из которых 43 пациента были инфицированы HBV [44]. Зафиксировано 2 случая HBV-г у больных, получавших абатацепт, через 49 и 47 мес данной терапии, оба пациента не получали профилактического лечения.

Проведение ПВП не защищает от развития HBV-г. Авторы данной статьи наблюдали пациентку, постоянно принимающую энтекавир, у которой HBV-г развилась, по-видимому, в результате «синдрома иммунного рикошета» после отмены упадацитиниба, несмотря на продолжение профилактического лечения [45]. Напомним, что «синдром иммунного рикошета» может отмечаться после прекращения или перерыва в ИСТ, когда наблюдается восстановление иммунной системы, которая осуществляет массивный лизис вирусинфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению гепатита [46].

В настоящее время в качестве еще одного триггера реактивации ХГВ обсуждается коронавирусная инфекция (COVID-19), как с точки зрения воздействия вируса SARS-CoV-2 на клетки печени, так и с учетом применения ИСП для лечения цитокинового шторма. Однако подтверждения гипотезы взаимодействия между ранее существовавшей инфекцией HBV и SARS-CoV-2 до сих пор нет, а результаты публикаций противоречивы. В доступной литературе мало данных о больных ХГВ, получающих ИСТ и нуждавшихся в применении антицитокиновой терапии по поводу тяжелого COVID-19. Имеющееся единичное описание случая HBV-г при применении ГК во время госпитализации и в течение дальнейших нескольких недель [47] не противоречит хорошо известным данным о риске реактивации при длительном лечении данными препаратами, а выявленная HBV-г вряд ли может быть непосредственно связана с инфекцией SARS-CoV-2. Подобное суждение справедливо для антицитокиновых препаратов (в первую очередь тоцилизумаба) и ингибиторов янус-киназ (Janus Kinase – JAKi), поскольку маловероятно, что кратковременное их применение в рамках лечения тяжелых форм COVID-19 послужит причиной HBV-г у больных, ранее **не получавших ИСТ** [48]. Интересны данные испанских ученых, наблюдавших 61 пациента, пролеченного тоцилизумабом (72%) или высокими дозами ГК (28%). Профилактическое лечение энтекавиром получали 38 больных, однако при последующем наблюдении случаев серореверсии HBSAg не отмечено, и только у 2 (3%) пациентов (не получавших профилактику) с помощью высокочувствительного метода обнаружена сывороточная ДНК HBV в низком титре (<15 МЕ/мл) [49]. Тем не менее при возникновении необходимости подобной терапии у пациентов, принимающих иммуносупрессоры, рекомендуется провести подробный иммунологический скрининг для определения показаний к назначению ПВП [50].

Вопросы ПВП и мониторинга

В современной литературе отсутствуют однозначные, подтвержденные рандомизированными клиническими исследованиями данные о необходимых сроках противовирусной терапии (ПВТ) после завершения лечения препаратами высокого риска HBV-г. По мнению большинства экспертов, ПВП следует начинать за 4 нед до ИСТ и продолжать в течение 6–12 мес после ее прекращения, а в случае применения препаратов высокого риска – на протяжении 12–18 мес [51]. Рекомендации ACR 2021 г. по лечению больных РА содержат ряд указаний, касающихся профилактики и мониторинга у больных РА с HBV-инфекцией, которые, как это особо подчеркивается, должны находиться под наблюдением гепатолога. Рабочая группа выделила 2 категории таких больных, которым настоятельно рекомендована профилактическая ПВТ:

1. Пациенты, начинающие лечение ритуксимабом с положительными anti-HBcor, независимо от статуса

HBSAg. При условии постоянного профилактического лечения мониторинг ВН им не нужен, достаточным будет лишь мониторинг печеночных ферментов.

2. Пациенты, позитивные по anti-HBcog и HBSAg, начинающие лечение ГИБП или JAKi. При условии постоянного противовирусного лечения частое наблюдение гепатологом таким больным не показано.

Если же пациент, начинающий прием ГИБП (за исключением ритуксимаба или JAKi), негативен по HBSAg и позитивен по anti-HBcog, то ему условно рекомендуется частый мониторинг только ВН и ферментов печени вместо профилактической ПВТ. Последняя рекомендация является условной, поскольку не ясно, перевешивает ли польза профилактики риски и стоимость данного лечения в указанной популяции пациентов. Приведенные рекомендации сформулированы на основе риска реактивации гепатита В из-за наличия либо отсутствия основных антител и HBsAg, а также начато лечения БПВП и опираются на руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени от 2018 г. [52]. Согласно более новым данным, AGA рекомендует ПВП (но не ее отсутствие) для пациентов, получающих лекарственную ИСТ высокого риска HBV-г. AGA предлагает ПВП (но не мониторинг) для пациентов, получающих ИСТ умеренного риска HBV-г, причем лечение следует продолжать в течение 6 мес после прекращения приема ИСП. Однако пациенты, которые придадут большее значение отказу от длительного применения ПВТ и затратам, связанным с ее применением, и меньшее – предотвращению небольшого риска реактивации (особенно при отсутствии HBSAg), могут обоснованно сделать выбор в пользу отсутствия профилактики. Наконец, AGA предлагает отказаться от рутинного использования ПВП у пациентов, получающих лекарственную ИСТ, с низким риском HBV-г [26]. Альтернативной и вполне обоснованной позицией является, на наш взгляд, необходимость длительной ПВТ, направленной на улучшение прогноза и снижение ассоциированных с ХГВ заболеваемости и смертности, поскольку персистирующая репликация HBV независимо связана с прогрессированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [18]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) описана превентивная терапевтическая стратегия (pre-emptive therapy strategy), которая основана на мониторинге HBSAg и/или ДНК HBV каждые 1–3 мес во время и после иммуносупрессии, а в случае обнаружения ДНК HBV или серореверсии HBSAg – на немедленном начале лечения аналогами нуклеоз(т)идов, независимо от уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ [53]. Подобный тщательный мониторинг может быть затруднен в некоторых регионах, а профилактическое лечение в подобной ситуации может быть предпочтительным, поскольку существуют убедительные доказательства того, что отсутствие ПВП у больных с P3, позитивных по HBSAg, существенно повышает частоту HBV-г как перед инициацией, так и на фоне текущей ИСТ [21–24]. В упомянутых рекомендациях EULAR от 2022 г. отмечено, что в случае если пациент перед началом терапии ИСП негативен по HBSAg, позитивен по anti-HBcog и ДНК HBV не определяется, показан регулярный (1 раз в 3–6 мес) мониторинг показателей активности инфекции (ВН, АЛТ, аспартатаминотрансферазы). В случае же выявления в ходе скрининга HBSAg или при выявлении ненулевой ВН рекомендована ПВТ [10].

L. Onorato и соавт. (2021 г.) суммировали результаты когортных исследований, проведенных в 2013–2020 гг., и наглядно показали, что при проведении ИСТ, даже с ис-

пользованием препаратов умеренного риска, вероятность HBV-г наиболее высока у пациентов с HBSAg(+), не получающих ПВП [54].

В недавно проведенном исследовании «случай-контроль» прослежены 32 пациента с РА и хронической HBV-инфекцией, которым назначили ГК, БПВП и биологические препараты. Через год зафиксировано ухудшение показателей АЛТ, аспартатаминотрансферазы у пациентов с хронической инфекцией HBV на фоне ИСТ без ПВП. Из 18 включенных в исследование больных, не получавших ПВП, у 7 зафиксирована HBV-г [55]. Примечательно, что у пациентов с РА и ХГВ отмечено более выраженное рентгенологическое прогрессирование через 12 мес.

В настоящее время для лечения ХГВ предпочтительно применение аналогов нуклеоз(т)идов, а ламивудин практически не используется из-за низкого барьера резистентности возбудителя [56]. Тем не менее появляются сообщения о случаях лекарственной устойчивости к энтекавиру, особенно при сочетанной инфекции диким и мутантным штаммом вируса [57].

Профилактическое лечение тенофовиrom может обсуждаться у HBV-инфицированных пациенток с P3, планирующих беременность, поскольку показано, что подобная ПВТ в прегестационном периоде уменьшает риск неблагоприятных материнских исходов. Кроме того, в группе принимавших тенофовир женщин отсутствовали случаи вертикальной передачи возбудителя [58].

Вопросы профилактики неразрывно связаны с вопросами мониторинга HBV-инфицированных пациентов РП в отношении ВН и иммунологического статуса, что обеспечивает оптимальное ведение таких больных. Группа ученых из ОАЭ, где сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация в отношении HBV, опубликовала текст Национального консенсуса, в котором рекомендуется мониторинг HBV посредством метода полимеразной цепной реакции (ежемесячно в течение первых 3 мес и затем каждые 3 мес) в качестве рутинного наблюдения больных ПсА при лечении ГИБП [59]. В работе использованы рекомендации по ведению больных псориазом, опубликованные итальянскими авторами в 2016 г. [60], что свидетельствует об их сохраняющейся актуальности. В рекомендации Международной группы исследований и оценки псориаза и ПсА (GRAPPA) от 2021 г. содержится указание на необходимость направить пациента для назначения ПВТ при выявлении активной или перенесенной HBV-инфекции перед началом лечения противоревматическими препаратами. Соответственно, подчеркивается, что пациент с P3 может и должен получать лечение в кратчайшие сроки после установления диагноза ХГВ [61].

Заключение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с ВГВ, вызывает беспокойство проблема скрытых и недиагностированных форм данной инфекции у больных РП. Сохраняется опасность HBV-г на фоне ИСТ и/или ее резкой отмены. Перспективным направлением может стать вакцинация против HBV взрослых пациентов с P3. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на изучение иммунологического статуса и эволюции HBV-инфекции на фоне АРТ для формирования оптимальных профилактических стратегий. Расширенный скрининг на HBV для всех больных с P3 представляется экономически эффективным, что должно быть подтверждено в дальнейших исследованиях. Внедрение стандартных методик скрининга на инфекцию ВГВ поможет существен-

но снизить расходы, связанные с лабораторными исследованиями и последствиями HBV-г, включающими необходимость лечения гепатита, а также вызванную этим смену терапии или перерыв в лечении РЗ, которые могут повлечь обострение аутоиммунного процесса.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (государственное задание №1021051503137-7).

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology (state assignment №1021051503137-7).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 анти-HBscg Ig G – антитела иммуноглобулина G к ядерному (сog) антигену
 анти-HCV – суммарные антитела к вирусу гепатита В
 АРТ – антиревматическая терапия
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ВГВ – вирусный гепатит В
 ВН – вирусная нагрузка
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 зкДНК – замкнутая ковалентная кольцевая ДНК
 ИЛ – интерлейкин
 ИСП – иммуносупрессивные препараты
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ПВП – противовирусная профилактика
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПсА – псориатический артрит
 РА – ревматоидный артрит
 РЗ – ревматическое заболевание
 РП – ревматологический профиль
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 ХГВ – хронический гепатит В
 COVID-19 – коронавирусная инфекция
 HBEAg – внутренний антиген вируса гепатита В
 HBSAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
 HBV (*hepatitis A virus*) – вирус гепатита В
 HBV-г – реактивация вируса гепатита В
 JAKi (Janus Kinase) – ингибиторы янус-киназ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aguirre A, Yazdany J. Hepatitis B Screening Before Biologic or Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy: Many Roads to Improvement. *J Rheumatol.* 2022;49(1):1-4. DOI:10.3899/jrheum.211000
- Capkin E, Yazıcı A, Karkucak M, et al. Evaluation of hepatitis serology and frequency of viral reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving biologic agents: a multicenter observational study. *Rheumatol Int.* 2023;43(3):523-31. DOI:10.1007/s00296-022-05169-2
- О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами: информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28.07.2022. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>. Ссылка активна на 29.04.2023 [О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами: информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28.07.2022. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>. Accessed: 29.04.2023 (in Russian)].
- Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., 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):318-23 [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. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):318-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-318-323
- 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;8(11). DOI:10.3390/microorganisms8111792
- Makvandi M, Noormandi Pour S, Teimoori A, et al. Frequency of Hepatitis B Markers in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(6):1921-6. DOI:10.31557/APJCP.2022.23.6.1921
- Lo Presti A, Ceccarelli F, Dorrucchi M, et al. Hepatitis B and C virus infection in patients with Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus. *New Microbiol.* 2022;45(4):296-303.
- Min Y, Wei X, Xia X, et al. Hepatitis B virus infection: An insight into the clinical connection and molecular interaction between hepatitis B virus and host extrahepatic cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1141956. DOI:10.3389/fimmu.2023.1141956
- Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):497-505. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.6437
- 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;82(6):742-53. DOI:10.1136/ard-2022-223335
- Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Upadacitinib. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- 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;70(1):30-8. DOI:10.1002/acr.23241
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99. DOI:10.1002/hep.29800
- 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;25(11):1312-20. DOI:10.1111/jvh.12933
- 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;49(1):104-9. DOI:10.3899/jrheum.210257

16. Chen YM, Yang SS, Chen DY. 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
17. 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;148(1):221-44.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.038
18. Zhou Q, Zhang Q, Wang K, et al. Anti-rheumatic drug-induced hepatitis B virus reactivation and preventive strategies for hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res.* 2022;178:106181. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106181
19. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, et al. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:941003. DOI:10.3389/fmed.2022.941003
20. 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):1169-75. DOI:10.1007/s10067-012-1988-2
21. Kalyoncu U, Yonem O, Calguneri M, et al. Prophylactic use of lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):777-80. DOI:10.1007/s00296-008-0790-6
22. 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;36(6):1188-94. DOI:10.3899/jrheum.081246
23. 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;24(11):1362-9. DOI:10.1111/1756-185X.14217
24. 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;10(12). DOI:10.3390/jcm10122564
25. 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;33(4):577-86. DOI:10.1007/s10067-013-2450-9
26. 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;148(1):215-9; quiz e16-7. DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.039
27. Zhong Z, Liao W, Dai L, et al. Average corticosteroid dose and risk for HBV reactivation and hepatitis flare in patients with resolved hepatitis B infection. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):584-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221650
28. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит.* 2022;29:20-8 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: modern view on problem. *Medical Alphabet.* 2022;29:20-8 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-22-20-28
29. 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;77(5):780-2. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211322
30. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1). DOI:10.1136/rmdopen-2019-001095
31. Wu YL, Ke J, Zhang BY, Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J Clin Cases.* 2022;10(1):12-22. DOI:10.12998/wjcc.v10.i1.12
32. 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;10(15). DOI:10.3390/jcm10153296
33. 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;98(9):829-34. DOI:10.2340/00015555-2989
34. 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;66(11):4026-34. DOI:10.1007/s10620-020-06725-1
35. 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;27(1):66-75. DOI:10.1177/0961203317711009
36. 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
37. Hong X, Xiao Y, Xu L, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HbCAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(2):e780. DOI:10.1002/iid3.780
38. Shih CA, Chen WC. Prevention of hepatitis B reactivation in patients requiring chemotherapy and immunosuppressive therapy. *World J Clin Cases.* 2021;9(21):5769-81. DOI:10.12998/wjcc.v9.i21.5769
39. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion. *J Hepatol.* 2022;77(6):1670-89. DOI:10.1016/j.jhep.2022.07.003
40. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):979-85. DOI:10.1517/14740338.2015.1031743
41. Koutsianas C, Hadziyannis E, Thomas K, et al. Kinetics of quantitative hepatitis B surface antigen in patients with rheumatic disease and chronic hepatitis B receiving biologic agents. *J Viral Hepat.* 2021;28(12):1710-8. DOI:10.1111/jvh.13610
42. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, et al. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg(-)/HbCAb(+) Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):2456. DOI:10.1038/s41598-020-59406-4
43. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Receiving Rituximab for Autoimmune Diseases in HBV Endemic Areas. *Gut Liver.* 2023;17(2):288-98. DOI:10.5009/gnl210551
44. Ridola L, Zullo A, Laganà B, et al. Hepatitis B (HBV) reactivation in patients receiving biologic therapy for chronic inflammatory diseases in clinical practice. *Ann Ist Super Sanita.* 2021;57(3):244-8. DOI:10.4415/ANN_21_03_08
45. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Реактивация хронического гепатита В у пациентки с ревматоидным артритом. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(9):6-11 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Reactivation of Chronic Hepatitis B in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(9):6-11 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-9-6-11
46. Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В и ревматические болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):207-13 [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):207-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-207-213
47. Sagnelli C, Montella L, Grimaldi P, et al. COVID-19 as Another Trigger for HBV Reactivation: Clinical Case and Review of Literature. *Pathogens.* 2022;11(7). DOI:10.3390/pathogens11070816
48. Foo H, Phan F, Bagatella M, et al. Risk of hepatitis B reactivation following baricitinib or tocilizumab for treatment of COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(6):799-801. DOI:10.1007/s10096-023-04599-5
49. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):89-94. DOI:10.1111/jvh.13410
50. Spera AM. Hepatitis B virus infection reactivation in patients under immunosuppressive therapies: Pathogenesis, screening, prevention and treatment. *World J Virol.* 2022;11(5):275-82. DOI:10.5501/wjv.v11.i5.275
51. 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;27(19):2312-24. DOI:10.3748/wjg.v27.i19.2312

52. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
53. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-98. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.021
54. Onorato L, Pisaturo M, Camaioni C, et al. Risk and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation during Immunosuppression for Non-Oncological Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(21). DOI:10.3390/jcm10215201
55. Chen YL, Lin JZ, Mo YQ, et al. Deleterious role of hepatitis B virus infection in therapeutic response among patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):81. DOI:10.1186/s13075-018-1548-5
56. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(3):58-88 (in Russian)].
57. Yuan C, Peng J, Xia R, et al. Reactivation of Occult Hepatitis B Virus Infection During Long-Term Entecavir Antiviral Therapy. *Front Microbiol.* 2022;13:865124. DOI:10.3389/fmicb.2022.865124
58. Zhang L, Yang S, Yu Y, et al. Prophylactic effect of tenofovir on viral reactivation in immunocompromised pregnant women living with hepatitis B virus. *Hepatol Commun.* 2022;6(9):2431-40. DOI:10.1002/hep4.1994
59. Alnaqbi KA, Hannawi S, Namas R, et al. Consensus statements for pharmacological management, monitoring of therapies, and comorbidity management of psoriatic arthritis in the United Arab Emirates. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(10):1107-22. DOI:10.1111/1756-185X.14406
60. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6444-55. DOI:10.3748/wjg.v22.i28.6444
61. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-79. DOI:10.1038/s41584-022-00798-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024