

К проблеме расширенного серологического обследования на вирусный гепатит В у больных ревматоидным артритом

Г.И. Гриднева^{✉1}, Б.С. Белов¹, Ж.Г. Верижникова¹, Е.С. Аронова¹, Е.Ю. Самаркина¹, Т.С. Паневин^{1,2}, Т.А. Лисицына¹, Г.В. Лукина^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести серологический скрининг на наличие признаков перенесенной HBV-инфекции среди больных ревматоидным артритом (РА), определить уровень защитных антител к HBV среди взрослых пациентов стационарных отделений ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», в ходе ретроспективного анализа изучить клинко-лабораторные особенности больных РА со скрытым гепатитом В.

Материалы и методы. В исследование включены 440 HBsAg-негативных больных РА старше 18 лет. Проводился анализ сыворотки крови на наличие антител к HBsAg (анти-HBs) полуколичественным методом и содержание антител к HBsAg количественным методом. Пациентов включали в исследование последовательно, критерием включения служил отрицательный тест на HBsAg, критерием исключения – коинфекция вирусом гепатита С или ВИЧ.

Результаты. Обнаружено, что 64 (14%) пациента были позитивными по анти-HBc, в этой группе более 1/2 [39 (61%)] не имели антител к HBsAg (анти-HBs) в защитном титре (>10 мМЕ/мл), а у 26 больных анти-HBs отсутствовали. В целом в исследованной когорте анти-HBs в защитном титре присутствовали всего у 130 (30%) больных. Ретроспективный анализ истории болезни и амбулаторных карт выявил 33 случая повышения трансаминаз, при этом у 15 пациентов это нежелательное явление стало причиной отмены антиревматического препарата. У 10 больных выявлена клинически значимая тромбоцитопения.

Заключение. Расширенный скрининг на HBV для больных РА показал отсутствие противoinфекционной защиты у 70% больных. Скрытая форма HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] обнаружена у 14% больных. Необходимо проявлять настороженность в отношении случаев сочетанного повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и тромбоцитопении как симптомов вероятного обострения HBV-инфекции.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, антиревматические препараты, хронический вирусный гепатит В, HBsAg, анти-HBc, скрининг, реактивация, профилактика

Для цитирования: Гриднева Г.И., Белов Б.С., Верижникова Ж.Г., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Паневин Т.С., Лисицына Т.А., Лукина Г.В. К проблеме расширенного серологического обследования на вирусный гепатит В у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2025;97(5):443–448. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203214

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и

поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточ-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: gigridneva@mail.ru

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Верижникова Жанна Григорьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Аронова Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Самаркина Елена Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Лисицына Татьяна Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. тромбозов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. научно-исследовательским отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

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

Zhanna G. Verizhnikova. ORCID: 0000-0002-4829-5210

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

Elena Yu. Samarkina. ORCID: 0000-0001-7501-9185

Taras S. Panevin. ORCID: 0000-0002-5290-156X

Tatiana A. Lisitsyna. ORCID: 0000-0001-9437-406X

Galina V. Lukina. ORCID: 0000-0001-7958-5926

To the problem of extended serological testing for viral hepatitis B in rheumatoid arthritis patients

Galina I. Gridneva^{✉1}, Boris S. Belov¹, Zhanna G. Verizhnikova¹, Evgeniia S. Aronova¹, Elena Yu. Samarkina¹, Taras S. Panevin^{1,2}, Tatiana A. Lisitsyna¹, Galina V. Lukina^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The objectives of the study: to conduct serologic screening for latent HBV infection in rheumatoid arthritis (RA) patients, to determine the level of protective antibodies to HBsAg in RA patients, and to determine the clinical and laboratory features of RA patients with latent hepatitis B in the course of retrospective analysis.

Materials and methods. 440 HBsAg-negative RA patients over 18 years old were included in the study. Blood serum was analyzed for the presence of antibodies to HBcAg (anti-HBc) by semi-quantitative method and the content of antibodies to HBsAg by quantitative method. Patients were included in the study consecutively, the inclusion criterion was negative HBsAg test, the exclusion criteria were co-infection with hepatitis C virus or HIV.

Results. It was found that 64 (14%) patients were anti-HBs positive, in this group more than half [39 (61%)] had no antibodies to HBsAg (anti-HBs) in protective titer (more than 10 IU/mL), and 26 patients had no anti-HBs at all. Overall, only 130 (30%) patients in the cohort had anti-HBs in protective titer. Retrospective analysis of case histories and outpatient records revealed 33 cases of transaminase elevation, and in 15 patients this adverse event was the cause of antirheumatic drug withdrawal. Clinically significant thrombocytopenia occurred in 10 patients.

Conclusion. Extended HBV screening for RA patients showed the absence of anti-HBV protection in 70% of patients. Latent HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] was detected in 14% of patients. It is necessary to be alert to cases of combined elevation of ALT and/or AST and thrombocytopenia as symptoms of probable exacerbation of HBV infection.

Keywords: immunosuppressive therapy, antirheumatic drugs, chronic viral hepatitis B, HBsAg, anti-HBc, screening, reactivation, prevention

For citation: Gridneva GI, Belov BS, Verizhnikova ZhG, Aronova ES, Samarkina EYu, Panevin TS, Lisitsyna TA, Lukina GV. To the problem of extended serological testing for viral hepatitis B in rheumatoid arthritis patients. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(5):443–448.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203214

ного иммунитета [1, 2]. При наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов, очень высокие титры ревматоидного фактора и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, высокая клиническая и лабораторная активность), недостаточной эффективности и/или плохой переносимости стандартной противоревматической терапии пациентам с РА рекомендуется назначать лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (ингибиторами янус-киназ, JAK-ингибиторами) [3], которые, как мощные противовоспалительные средства, обладают существенным иммуносупрессивным эффектом.

В популяции больных РЗ вирус гепатита В (HBV) распространен гораздо шире, чем принято считать [4]. Проблема недостаточного скрининга на HBV, особенно перед назначением ГИБП, весьма актуальна. Вероятность инфицирования HBV пациентов группы риска практически равна нулю при сывороточном уровне антител к поверхностному антигену HBsAg ≥ 10 мМЕ/мл, на это направлена вакцинопрофилактика, выполняемая в соответствии с национальным календарем [5]. Хроническая HBV-инфекция значительно увеличивает риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, онкологических заболеваний внепеченочной локализации, остеопороза, характеризуется другими внепеченочными проявлениями [6, 7], способствует более тяжелому течению РА. В большинстве случаев инфекция протекает в скрытой форме, с периодами реактивации (HBV-р). Наиболее тяжелая форма HBV-р – фульминантный гепатит [8]. Косвенными признаками активации HBV можно с определенной осторожностью считать повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и снижение уровня тромбоцитов [9]. Исходя из изложенного мы сформулировали **цели исследования:** провести серологический скрининг на наличие признаков перенесенной HBV-инфекции среди больных РА, определить уровень защитных антител к HBV

среди взрослых пациентов стационарных отделений ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», изучить клинико-лабораторные особенности больных со скрытым гепатитом В при ретроспективном анализе.

Материалы и методы

В исследование включены 440 HBsAg-негативных больных с диагнозом РА старше 18 лет. Использовался архивный материал (сыворотки) научного фонда ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», а также образцы сывороток пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с 2020 по 2024 г. Проводился анализ сыворотки на антитела к HBcAg (анти-HBc) полуколичественным методом (иммуноферментный анализ, «Вектор Бест») и анализ сыворотки крови на содержание антител к HBsAg количественным методом (иммуноферментный анализ, «Вектор Бест»). Пациенты включались в исследование последовательно, критерием включения был отрицательный тест на HBsAg, критерием исключения – отсутствие диагноза РЗ, коинфекции вирусом гепатита С или ВИЧ. После проведения скринингового тестирования и выявления пациентов со скрытой HBV-инфекцией (обнаружение анти-HBc) выполнен анализ медицинской документации – фиксировались пол, возраст, дата начала РЗ, коморбидные состояния, включая инфекции, лекарственный анамнез, параметры биохимического анализа крови, количество тромбоцитов в общем анализе крови. Учитывалась информация, полученная из следующих источников: выписки из медицинской карты стационарного больного, результаты консультативных заключений при обращении в клинко-диагностический центр.

Описательный статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие не требовалось из-за ретроспективного характера исследования и использования обезличенных данных.

Таблица 1. Характеристика больных РА со скрытой HBV-инфекцией
Table 1. Characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients with latent HBV infection

Показатель	Значение
Пол, абс. (%)	
муж.	30 (28)
жен.	76 (72)
Возраст, лет	58±10
Продолжительность наблюдения, пациенто-лет	11 724
Длительность наблюдения, медиана [25; 75 квантили], годы	8 [4; 16]
Диагноз, абс. (%)	
M05.8	52 (49)
M05.3	43 (41)
M06.0	11 (10)
Сухой кератоконъюнктивит без других критериев синдрома Шегрена, абс. (%)	20 (19)
Перенесли оперативные вмешательства, абс. (%)	54 (51)
Коморбидные инфекции,	22 (21%)
из них латентная туберкулезная инфекция,	10 (9%)
из них Herpes Zoster	5 (5%)
Терапия, абс. (%)	
метотрексат	90 (85)
лефлуномид	63 (59)
сульфасалазин	34 (32)
гидроксихлорохин	33 (31)
азатиоприн	3 (3)
циклофосфамид	3 (3)
микофенолата мофетил	2 (2)
хлорамбуцил	1 (1)
глюкокортикоиды <i>per os</i>	52 (49)
ритуксимаб	40 (38)
этанерцепт	18 (17)
абатацепт	12 (11)
олокизумаб	12 (11)
адалimumаб	11 (10)
тоцилизумаб	6 (6)
ЈАК-ингибиторы	5 (5)
инфликсимаб	2 (2)
цертолизумаба пэгол	2 (2)
упадациитиниб	2 (2)
сирукумаб	1 (1)
голимумаб	1 (1)

Результаты

В ходе скрининга обнаружено, что 64 (14%) пациента позитивны по анти-HBc, в этой группе более 1/2 [39 (61%)] не имели антител к HBsAg в защитном титре (более

Таблица 2. Лечение РА и отклонения лабораторных показателей
Table 2. RA therapy and laboratory abnormalities

Показатель	Значение, абс. (%)
Критериально подтвержденная HBV-р	0
HBsAg-серореверсия	0
Отмена препарата из-за повышения АЛТ, АСТ	15 (14%)
Повышение АЛТ и/или АСТ, всего случаев	33
повышение АЛТ и/или АСТ неуточненное	5
АЛТ и/или АСТ ≥1,5 ВГН, но <3 ВГН	19
АЛТ и/или АСТ ≥3 ВГН	9
АЛТ и/или АСТ ≥5 ВГН	1
Антиревматическая терапия на момент повышения АЛТ и/или АСТ	
монотерапия БПВП	24
комбинация 2 и более БПВП	7
ГИБП+БПВП	11
Тромбоцитопения неуточненного генеза	10 (9%)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

10 мМЕ/мл), и у 26 больных антитела к HBsAg отсутствовали вовсе. В целом в исследованной когорте антитела в защитном титре (более 10 мМЕ/мл) имели всего 130 (30%) больных. В дальнейший анализ включены 106 больных, для которых есть достаточно полная медицинская информация о диагнозе, проводимом лечении, сопутствующих заболеваниях и т.д. Характеристики группы представлены в **табл. 1**.

Выполнен анализ результатов тестов на АЛТ, АСТ, содержание тромбоцитов, результат скринингового теста на HBsAg при поступлении в стационар, а также зафиксированы случаи отмены текущей антиревматической терапии на основании повышения АЛТ и/или АСТ, для чего использованы данные медицинской документации (**табл. 2**).

Как представлено в **табл. 2**, зафиксировано 33 случая повышения трансаминаз, при этом у 15 пациентов это нежелательное явление стало причиной отмены антиревматического препарата. У 10 больных отметили клинически значимую тромбоцитопению.

Обсуждение

С помощью лабораторного скрининга установлено наличие признаков перенесенной HBV-инфекции у 14% больных, что согласуется с новейшими данными мировой литературы, достаточно полно изложенными в опубликованной недавно обзорной статье [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень антител к HBsAg среди взрослых пациентов с РА всего в 30% случаев соответствует защитному, т. е. достаточен для локализации инфекции при встрече макроорганизма с HBV *de novo* или при реактивации скрытого HBV. В свете изложенного целесообразно вернуться к обсуждению вопроса вакцинации больных с РЗ, относящихся к группам риска инфицирования HBV [10].

Особенностью больных со скрытым HBV оказалось обнаружение сухого кератоконъюнктивита у 19% пациентов в отсутствие критериально достоверного диагноза – синдрома Шегрена (для которого такое клиническое состоя-

ние – один из самых частых симптомов [11]). Отчасти это можно объяснить тем, что ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» специализируется на аутоиммунной патологии, в том числе с вовлечением структур глаза. Благодаря этому рутинный офтальмологический осмотр сфокусирован, в частности, на выявлении жалоб на ощущение сухости в глазах и проведении обследования в связи с этим.

Как известно, наблюдаются значительные различия в частоте HBV-р среди пациентов с разным иммунологическим статусом по HBsAg во время лечения одними и теми же иммуносупрессивными препаратами, и в среде ревматологов нет единого мнения по поводу скрининга и мониторинга уровня анти-HBc у этих больных [4]. Авторы из восточной части Нидерландов на основании анализа крупной базы данных пришли к выводу, что расширенный скрининг на HBV нецелесообразен в неэндемичных по HBV странах, где проводится достаточно полный рутинный скрининг состояния гепатобилиарного тракта, и ни у одного из 975 пациентов, получавших ритуксимаб (РТМ) [из них прошли скрининг 270 (28%), а контакт с HBV-инфекцией зафиксирован всего у 2,2%], не отмечено HBV-р в течение года наблюдения [12]. О. Суре и соавт. (2024 г.) представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования, в котором оценивали серологию HBV, а также биохимические показатели до и после лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α в течение не менее чем 2 мес (медиана, 25-й; 75-й квартили 24 [6; 60] мес). Среди 448 пациентов, получивших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α , в ходе скрининга выявлена позитивность по HBsAg у 7 (1,6%), известный на момент начала антиревматической терапии статус HBsAg(-)/anti-HBc(+) определен у 69 (16%). Только 17 (24,6%) пациентам назначена профилактическая противовирусная терапия (ПВТ). Ни у одного пациента не зафиксировано HBV-р, независимо от серологии гепатита и ПВТ. Анализируя эти данные, следует акцентировать внимание на сравнительно небольшой продолжительности иммуносупрессивной терапии у этих больных – 6 мес [13]. В нашем исследовании процент выявления анти-HBc значительно выше, а медиана времени наблюдения составила 8 [4; 16] лет. В текущих геополитических условиях неэндемичные по HBV-инфекции страны – скорее исключение, чем правило. Так, работы, недавно выполненные в странах с большой численностью населения, в том числе в Испании [14], показывают, что анти-HBc среди больных ревматологического профиля обнаруживается значительно чаще. До 34% больных иммуновоспалительными РЗ имеют положительные результаты исследования на анти-HBc в соответствии с турецкой базой данных Treasure [15], 16% – в Бразилии [13], 15% – в Германии [16], причем в последнем случае отдельно подчеркивается, что данные сопоставимы с общепопуляционными.

К.С. Ноу и соавт. (2024 г.) провели ретроспективный анализ группы, состоявшей из 78 пациентов ревматологического и гематологического профиля с хронической или разрешенной инфекцией HBV, получавших РТМ без ПВТ. Оценивался риск HBV-р и повышения трансаминаз. Материал собран с помощью Интегрированной медицинской базы данных NTUH, содержащей всю информацию о лекарственных назначениях и общенациональный реестр летальных исходов. В исследование включены 78 пациентов с гематологическими заболеваниями и 39 – с РЗ. Медиана продолжительности лечения РТМ до HBV-р составила 14 мес [7; 48]. У 43 (59%) HBsAg-положительных пациентов и 24 (55%) HBsAg(-)/anti-HBc(+) пациентов зафиксирована HBV-р в течение 14,6 мес после завершения терапии РТМ. После лечения РТМ частота HBV-р в течение года среди пациентов с гемато-

логическими и РЗ составила 29 и 45% у HBsAg-положительных больных соответственно, в то время как эти показатели составили 38 и 17% у пациентов с разрешенной инфекцией HBV. Риск HBV-р продолжал увеличиваться даже через 2 года после терапии РТМ и был сопоставим между гематологическими и ревматическими пациентами. Более высокий исходный уровень ДНК HBV был независимым предиктором HBV-р (скорректированное отношение рисков 10,9, 95% доверительный интервал 1,1–107) и обострения гепатита, ассоциированного с HBV (скорректированное отношение рисков 14,8, 95% доверительный интервал 1,4–158). Авторы обращают внимание на то, что, по данным литературы, риск HBV-р выше среди азиатской популяции по сравнению с европейской [17], подтверждают, что терапия РТМ связана с высоким риском HBV-р независимо от основных заболеваний и статуса HBsAg, и делают вывод, что уровень ДНК HBV следует оценивать до начала лечения РТМ.

В нашем исследовании медиана наблюдения пациентов, леченных РТМ, составила 13,5 [12; 22] мес, не отмечено ни одного случая заверщенного курса терапии РТМ с возможностью наблюдения после отмены препарата РТМ. Анализ на ДНК HBV ни до лечения РТМ, ни на фоне лечения не проводили, поскольку ни один пациент не наблюдался инфекционистом. Повышение АЛТ и/или АСТ отмечено у 5 (12,5%) больных, получавших РТМ, через 12 [12; 18] мес от начала терапии в среднем в 2 [2; 4,5] раза.

М. Куо и соавт. (2024 г.) провели ретроспективное исследование, в которое включены 479 HBsAg(-)/анти-HBc(+) пациентов с РА, получавших лечение ГИБП или JAK-ингибиторами. Уровень АЛТ/АСТ контролировали каждые 3 мес, а тесты на HBsAg-сыворотки и ДНК HBV проводили при аномальных уровнях АЛТ или при клиническом подозрении на HBV-р. Установлен более высокий риск HBV-р у пациентов с РА с HBsAg(-)/HBcAb(+), получавших РТМ, абатацепт и адалимумаб, по сравнению с этанерцептом, особенно среди пациентов старше 65 лет. Авторы пришли к выводу, что после начала терапии ГИБП или JAK-ингибиторами обязателен расширенный протокол наблюдения за пациентами со скрытым HBV независимо от статуса риска используемых препаратов. Исходно отрицательные анти-HBc (<10 мМЕ/мл) связаны с повышенным риском HBV-р, в связи с чем сделан вывод, что для пациентов с РА с HBsAg(-)/HBcAb(+) следует установить более специфичный подход к стратификации риска HBV-р и ее лечению, основанный не только на группе назначенных лекарств, но и на уровне анти-HBc [18].

Обращает на себя внимание отсутствие серореверсии HBsAg и данных об HBV-р в документации исследованной нами группы больных, несмотря на длительное лечение препаратами высокого риска, в том числе в их комбинации (например, РТМ и лефлуномидом), даже в отсутствие ПВТ. Анализ медицинской документации показал, что за 11 724 пациенто-года не зафиксировано документально серореверсии либо реактивации HBV, в том числе в группе особого риска – среди больных старше 65 лет, получающих терапию РТМ, не имеющих антител к HBsAg. Это нельзя считать противоречием, поскольку, во-первых, декомпенсация функции печени в большинстве случаев становится препятствием для назначения или существенной коррекции антиревматической терапии и пациенты со значительным повышением АЛТ и/или АСТ не поступают в ревматологический стационар. Во-вторых, верификация HBV-инфекции во всех случаях повышения трансаминаз не проводилась и отсутствие этой информации не позволяет судить о собственно реактивации HBV во время обострения гепатита.

Создается впечатление, что только длительное проспективное наблюдение может дать ответ на вопрос о частоте HBV-р, поскольку весьма вероятно, что больные РА в этой ситуации выпадают из поля зрения ревматолога.

В нашей работе нельзя исключить влияние на результаты особенностей сбора материала: во-первых, в программу амбулаторных визитов тестирование на HBsAg не входило, во-вторых, расширенное обследование на HBV-инфекцию не проводилось даже при многократном повышении АЛТ и/или АСТ, поскольку эти отклонения связывались лечащими врачами с токсическим эффектом антиревматических препаратов. Необходимо помнить, что лекарственное поражение печени – это диагноз исключения, требующий тщательной оценки и высокой клинической настороженности, чтобы определить потенциальный препарат как причину повреждения печени, а токсические лекарственные реакции более вероятны при сопутствующих заболеваниях, в том числе хронических вирусных гепатитах В и С [19].

Механизмы тромбоцитопении при хроническом заболевании печени, в том числе бессимптомно протекающей HBV-инфекции, включают опосредованный антитромбоцитарными антителами Fc-зависимый фагоцитоз, опосредованный Т-клетками иммунный ответ, секвестрацию селезенки, вирусную супрессию продукции мегакариоцитов, недостаточную продукцию тромбопоэтина и взаимодействие цитокинов [20–26]. В нашей работе мы столкнулись с 10 эпизодами тромбоцитопении у 6 пациентов, причем в 2 случаях для верификации диагноза проводилась костномозговая пункция, оказавшаяся неинформативной.

Мы предполагаем, что столь частое выявление анти-HBc у больных РА может создавать ложную картину в связи с высокой иммунологической активностью заболевания и, соответственно, «перекрестной» гиперпродукцией данных антител В-клетками. Однако, по имеющимся данным, многократное преобладание HBsAg(-)/anti-HBc(+)-результата тестирования над HBsAg(+)-результатами встречается повсеместно [4].

Определенную сложность создает динамическое наблюдение за такими больными, поскольку снижение или отсутствие анти-HBc у них на фоне лечения РТМ может свидетельствовать как о подавлении выработки антивирусных антител, так и о редукции гипотетической ложноположительной реакции, как описано выше.

В свете изложенного значительную ценность представляет не только тестирование на анти-HBsAg и анти-HBc при установлении диагноза вне зависимости от активности заболевания (как это рекомендовано экспертами EULAR [27]), но и определение анти-HBsAg и анти-HBc в динамике на фоне терапии РТМ и другими препаратами высокого риска HBV-р с фокусом внимания на пациентах, изначально позитивных по анти-HBc и с произошедшей сероконверсией этих показателей. Согласно тем же рекомендациям при обнаружении анти-HBc необходимо выполнить тест на выявление ДНК HBV, однако это положение не выполняется повсеместно, в первую очередь из-за высокой стоимости. Так, по данным австралийских авторов, среди 15 202 человек, у которых в ходе скрининга выявлен анти-HBc, лишь 10 479 (69%) прошли тестирование на ДНК HBV [28]. ДНК HBV может определяться и при HBsAg(-) статусе. По результатам

уже упомянутой базы данных Treasure, среди больных РА HBsAg(+) определялся у 2,6%, анти-HBc(+) – у 32,3%, а положительный результат теста на ДНК HBV составил 3,5% [15]. Еще одним фактором недостаточно полного скрининга считается отсутствие осведомленности о необходимости такого теста, поэтому в практике отдельных стран находят применение виртуальные мультимодальные системы, которые позволяют составить траекторию скрининга индивидуально для каждого пациента [29, 30].

Заключение

Расширенный скрининг на HBV для больных РА показал отсутствие противoinфекционной защиты у 70% больных. Скрытые формы HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] обнаружены у 14% больных. Необходимы длительные проспективные исследования для определения истинной частоты HBV-р среди больных РА. При составлении суждения о связи развития отклонений лабораторных показателей с применением лекарственных препаратов целесообразно проанализировать, есть ли другие причины, а именно скрытая HBV-инфекция. Необходимо проявлять настороженность в отношении случаев сочетанного повышения АЛТ/АСТ и тромбоцитопении как симптомов обострения HBV.

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 «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Funding source. The article was conducted as part of the scientific research work of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State registration No. 1021051503137-7.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №02 от 27 января 2022 г). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol No. 02 dated 27.01.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ПВТ – профилактическая противовирусная терапия

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание

РТМ – ритуксимаб

HBV – вирус гепатита В

HBV-р – реактивация вируса гепатита В

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Revmatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 290-331 (in Russian)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3. Ссылка активна на 08.04.2025 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. *Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii*. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 Accessed: 08.04.2025 (in Russian)].
4. 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):523-30 [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):523-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202707
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальный календарь профилактических прививок. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendarpprofilakprivivok2015/visual>. Ссылка активна на 19.12.2024 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. *Natsionalnyi kalendar profilakticheskikh privivok*. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendarpofilakprivivok2015/visual>. Accessed: 19.12.2024 (in Russian)].
6. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):106-10 [Baikova TA, Lopatkina TN. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(4):106-10 (in Russian)].
7. Сбикина Е.С., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., и др. Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):173-8 [Sbikina ES, Vinnitskaya EV, Batskikh SN, et al. Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(2):173-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.02.202113
8. 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
9. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., и др. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):50-4 [Bilalova AR, Makashova VV, Astrina OS, et al. The clinical and hemostasiological features of chronic hepatitis of different genesis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(11):50-4 (in Russian)].
10. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями? *Современная ревматология*. 2024;18(5):121-6 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):121-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-5-121-126
11. Хван Ю.И., Торгашина А.В. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):650-7 [Khvan JJ, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjogren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):650-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-650-657
12. Bovens P, Wientjes M, den Broeder N, et al. Low Yield of Routine Serological Screening for Hepatitis B in Patients with Rheumatoid Arthritis Starting Rituximab Therapy in a Non-Endemic Country [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024;(Suppl. 9). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/low-yield-of-routine-serological-screening-for-hepatitis-b-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-starting-rituximab-therapy-in-a-non-endemic-country/> Accessed: 11.12.2024.
13. Cure O, Kizilkaya B, Durak S, Ilkkilic K. Hepatitis B reactivation risk and physician awareness in rheumatological patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024;70(7):e20240091. DOI:10.1590/1806-9282.20240091
14. Richi P, Alonso O, Martín MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2751-6. DOI:10.1007/s10067-020-05042-2
15. Ersözül ED, Ekici M, Coşkun BN, et al. Epidemiological characteristics of hepatitis B and C in patients with inflammatory arthritis: Implications from treasure database. *Arch Rheumatol*. 2022;38(3):347-57. DOI:10.26447/ArchRheumatol.2023.9504
16. Kiltz U, Celik A, Tsiamsi S, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001499. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001499
17. Hou KC, Su TH, Kao CN, et al. Rituximab carries high risks of hepatitis B virus reactivation in hematologic and rheumatic patients with chronic or resolved hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(11):2447-55. DOI:10.1111/jgh.16725
18. Kuo MH, Tseng CW, Ko PH, et al. HBV reactivation in HBsAg-/HBeAb+ rheumatoid arthritis patients receiving biologic/targeted synthetic DMARDs. *Liver Int*. 2024;44(2):497-507. DOI:10.1111/liv.15793
19. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):611-20 [Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):611-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.08.202329
20. Huang CE, Chang JJ, Wu YY, et al. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Biomed J*. 2022;45(5):788-97. DOI:10.1016/j.bj.2021.09.001
21. Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, et al. Hepatitis B infection is associated with an increased incidence of thrombocytopenia in healthy adults without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017;24(3):253-8. DOI:10.1111/jvh.12642
22. Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):183-6. DOI:10.1002/cld.860
23. Huang CE, Chen YY, Chang JJ, et al. Thrombopoietic cytokines in patients with hepatitis C virus-associated immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2017;22(1):54-60. DOI:10.1080/10245332.2016.1204493
24. Christodoulou D, Katsanos K, Zervou E, et al. Platelet IgG antibodies are significantly increased in chronic liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):47-52.
25. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54(5):894-900. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.018
26. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2):16. DOI:10.3390/jcm6020016
27. 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
28. Shah SHBU, Valerio H, Hajarizadeh B, et al. Cascade of care among people with hepatitis B in New South Wales, Australia. *J Viral Hepat*. 2023;30(12):926-38. DOI:10.1111/jvh.13881
29. Villacis-Nunez DS, Orenstein E, Selvaggio P, et al. Improving Hepatitis B Screening Prior to Rituximab: A Quality Improvement Project. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1142. DOI:10.3390/children10071142
30. Baker H, Fine R, Suter F, et al. Implementation of a Best Practice Advisory to Improve Infection Screening Prior to New Prescriptions of Biologics and Targeted Synthetic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025;77(2):273-81. DOI:10.1002/acr.25181

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU