



Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., М.А. Литвинова, Г.М. Тарасова, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Литвинова М.А., Тарасова Г.М. Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-48-54

В современной ревматологической практике по-прежнему сохраняет актуальность проблема коморбидных хронических вирусных инфекций. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов иммуносупрессивного действия. В статье подробно рассмотрены коморбидные хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, вирусом герпеса, вирусом папилломы человека, паповавирусом JC. Проанализирована частота их развития при использовании разных базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Показана значимость превентивных мероприятий при лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, хронический вирусный гепатит В и С, герпесвирусные инфекции, вирус папилломы человека, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вакцинопрофилактика

Введение

В современной ревматологии проблема инфекционной, в частности вирусной, патологии стоит достаточно остро. Прежде всего это обусловлено участием различных инфекционных агентов в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Этиологическая связь ИВРЗ с вирусной инфекцией дебатирована в литературе на протяжении многих лет. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений значимость вирусной инфекции в развитии реактивных вирус-ассоциированных артритов. Обсуждается ее роль в инициации узелкового полиартери-

ита, болезни Шенлейна – Геноха, антифосфолипидного синдрома и др. Кроме того, многие вирусные инфекции имеют сходную с ИВРЗ клиническую симптоматику. Сочетание артрита с лихорадкой и эритематозными высыпаниями нередко выявляется в преджелтушной стадии гепатита В. При гепатите С артриты/артралгии, васкулит, феномен Рейно, криоглобулинемия, ревматоидный фактор и антиядерные антитела в сыворотке крови отмечаются в 50% случаев. У больных с инфекцией, вызванной парвовирусом В19, обнаруживают кожный васкулит, артрит, протекающий с поражением мелких суставов

кистей, подобно ревматоидному артриту (РА), а также лабораторные иммунопатологические феномены (ревматоидный фактор, антиядерные антитела, антитела к фосфолипидам). Симптоматика поражения опорно-двигательного аппарата имеет место у 17% пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне агрессивной антиретровирусной терапии.

Особого внимания также заслуживает проблема развития коморбидных вирусных инфекций, которые оказывают значительное влияние на морбидность и летальность при ИВРЗ. У пациентов с коморбидными вирусными инфекциями требуется модификация тактики курации, особенно при получении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), рациональное применение средств, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью. Ниже представлены данные о значимости основных коморбидных хронических вирусных инфекций в ревматологической практике.

Хронические вирусные гепатиты

Гепатит В. Приблизительно треть населения имеет маркеры перенесенной инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV),



около 300 млн – маркеры текущей хронической HBV-инфекции, отличающейся широким спектром клинических вариантов и исходов [1].

В соответствии с номенклатурой, принятой экспертами Европейской ассоциации по изучению болезней печени в 2017 г., выделено пять фаз естественного течения хронической HBV-инфекции, характеризующихся присутствием или отсутствием в крови маркера репликации вируса гепатита В (HBeAg), степенью активности аланиновой аминотрансферазы и уровнем вирусемии, а также определенной гистологической картиной [2]. Диагноз формулируется в конкретный момент времени. При этом необходимо учитывать возможность перехода одной фазы в другую и необязательность точной их последовательности.

Хроническая HBV-инфекция в европейских странах встречается у 0,4–10,7% пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, в странах Азии – у 0,4–37,8%. Маркеры перенесенной (past) или разрешившейся (resolved) HBV-инфекции выявляются гораздо чаще – в 7,3–26,3% случаев в Европе и 8,5–68,8% случаев в Азии [3–14].

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа установлена значимая ассоциация РА с хронической HBV-инфекцией (относительный риск (ОР) 1,89 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,55–2,29; $p < 0,001$) [15]. Поэтому всех больных РА рекомендуется обследовать на наличие HBV-инфекции.

Случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех ГИБП и таргетных БПВП (тБПВП), зарегистрированных в нашей стране. Установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p = 0,008$) [11]. Применение ритуксимаба (РТМ) у не получавших противовирусную HBV-профилактику характеризо-

Стратификация риска развития HBV-инфекции

HBV-статус	сБПВП*, ГКС в низких дозах	иФНО-α, иИЛ-6/иИЛ-6Р, АБА, ТОФА	РТМ и ГКС
HBs-АГ (+)	Низкий/умеренный	Высокий	Чрезвычайно высокий
HBs-АГ (-) Hbc-АГ (+) HBV-ДНК (+)	Низкий/умеренный		Высокий
HBs-АГ (-) Hbc-АГ (+) HBV-ДНК (-) HBs-АГ (+)	Очень низкий	Низкий	Умеренный

* Метотрексат, лефлуномид.

Примечание. иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6, иИЛ-6Р – ингибиторы рецепторов интерлейкина 6, АБА – абацаепт, Hbc-АГ – антитела к сердцевинному антигену, HBV-ДНК – вирусная нагрузка.

валось максимальным риском реактивации гепатита В по сравнению с использованием других ГИБП (ОР 16,5 (95% ДИ 1,82–149,70); $p = 0,013$) [16]. В соответствии с современными рекомендациями для оценки риска реактивации HBV-инфекции у всех больных ИВРЗ перед назначением иммуносупрессивной терапии необходимо определять несколько маркеров гепатита В (таблица) [17].

Терапия ГИБП/тБПВП у лиц с ИВРЗ и хронической HBV-инфекцией может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [18]. Выбор и длительность их применения зависят от планируемой продолжительности терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога.

Противовирусные препараты применяют за одну-две недели до начала терапии ГИБП/тБПВП и по меньшей мере в течение 6–12 месяцев по ее окончании. В процессе лечения обязательно мониторирование титров антител к поверхностному антигену (HBs-АГ), уровня вирусемии и трансаминаз каждые четыре – восемь недель. Снижение титра HBs-АГ в сыворотке крови при латентной HBV-инфекции считается первым предвестником обратной сероконверсии в поверхностный («австралийский») антиген (HBs-АГ) и реактивации процесса [19].

Hepatitis C. До недавнего времени данные о значении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV), в тактике ведения больных ИВРЗ были неполными и противоречивыми. Интерес к этой проблеме значительно возрос в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), позволяющих достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать применения интерферона и рибавирина. В 2019 г. эксперты Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней опубликовали согласительные рекомендации о курации пациентов с гепатитом С и РА [20]. Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

- HCV-АТ следует определять у всех больных РА на момент постановки диагноза и до начала лечения БПВП и ГИБП. Вирусную нагрузку (HCV-РНК) надо оценивать у всех HCV-позитивных, а также у HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени или наличием последней в анамнезе;
- для всех HCV-инфицированных больных РА следует предусматривать эрадикацию вируса с помощью ПППД до начала терапии БПВП/ГИБП. Применение ПППД не сочетают с терапией



БПВП/ГИБП, так как отсутствуют данные о безопасности их совместного использования;

- гидроксихлорохин при циррозе печени классов А и В по классификации Чайльда – Пью и сульфасалазин при циррозе печени класса А рассматриваются как безопасные препараты. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при признаках цирроза печени всех классов. Показана анти-НСV-активность циклоспорина А. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), в частности этанерцепт, обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с НCV-инфекцией. Профиль безопасности РТМ благоприятный при криоглобулинемии (возможно повышение вирусной нагрузки), однако препарат противопоказан при циррозе печени классов В и С;
- длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в малых дозах (< 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической НCV-инфекции;
- данные об отделенной безопасности ГИБП не являются окончательными, поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

Герпесвирусные инфекции

Герпесвирусные инфекции широко распространены и имеют тенденцию к неуклонному росту. Отличительная их черта – полиорганность поражения, что обуславливает многообразие клинических форм, варьирующих от простых кожно-слизистых до угрожающих жизни генерализованных, особенно у больных с врожденными или приобретенными нарушениями иммунитета. В многочисленных работах продемонстрировано увеличение риска развития герпесвирусных

инфекций у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), РА, васкулитами, дерматомиозитами/полимиозитами и другими ИВРЗ по сравнению с контрольной популяцией. Так, согласно данным одномоментного ретроспективного исследования, выполненного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», герпесвирусные инфекции различной локализации занимают второе место после инфекций дыхательных путей по частоте встречаемости у больных различными ИВРЗ [21].

В ходе рандомизированного клинического исследования EXPLORER показано, что у больных СКВ, получавших РТМ, по сравнению с контролем чаще развивались герпесвирусные инфекции, в том числе опоясывающий герпес (Herpes zoster – HZ), однако различия были статистически незначимые (15,4 против 8,0% и 9,55 против 3,40%). У двух третей пациентов герпесвирусные инфекции регрессировали в течение месяца [22].

Тайваньские исследователи установили, что частота тяжелых форм инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (менингоэнцефалит, кератит), у страдавших СКВ была в 3,93 раза выше, чем у лиц в контрольной группе ($p < 0,001$). Независимыми факторами риска развития указанных форм были перенесенные герпесвирусные поражения слизистых оболочек полости рта и гениталий (ОР 2,29; $p = 0,049$), пульс-терапия ГКС (ОР 5,32; $p < 0,001$), суточная доза ГКС $> 7,5$ мг в эквиваленте преднизолона (ОР 1,59; $p = 0,024$) [23]. По данным турецких ученых, частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- α , более чем в десять раз превышала таковую среди лечившихся БПВП и составила 5,3 против 0,4 случая на 100 пациенто-лет [24].

В другом ретроспективном когортном исследовании встречае-

мость HZ у больных РА составила 9,96 случая на 1 тыс. пациенто-лет. Независимыми факторами риска развития инфекции признаны пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО- α , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [25].

При анализе данных германского регистра биологических препаратов установлено, что HZ-инфекция у больных РА значимо чаще развивалась на фоне терапии иФНО- α , чем при применении стандартных БПВП (сБПВП), – 10,1 и 5,6 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно ($p = 0,01$). В 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% – потребовалась госпитализация, в 5% – отмечались рецидивы [26].

Согласно метаанализу данных шести регистров, риск развития HZ-инфекции у пациентов с РА при лечении иФНО- α составил 1,56 ($p = 0,009$). Частота тяжелых форм инфекции у данных больных в два – четыре раза превышала таковую у получавших сБПВП (4,29–20,90 и 2,0–5,5% соответственно) [27].

Ингибитор янус-киназ 1, 3 тофацитиниб (ТОФА) также ассоциировался с возрастанием частоты HZ-инфекции. При этом более высокий риск HZ-инфекции отмечен у азиатов (отношение шансов 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2)) [28]. При оценке эффективности и безопасности ТОФА в течение 9,5-летнего периода у 4500 больных РА частота развития HZ-инфекции составила 3,4 на 100 пациенто-лет, или 11,7%. В большинстве случаев инфекция протекала в легкой форме. Рецидивы наблюдались с частотой 2,6 на 100 пациенто-лет. Количество случаев возникновения данной инфекции различалось в подгруппах, получавших ТОФА в составе комбинированного лечения, преимущественно с метотрексатом, и в виде монотерапии, – 3,6 и 2,4 на 100 пациенто-лет. Частота развития инфекции также зависела от суточной дозы



препарата – 20 или 10 мг (4,1 против 2,2 на 100 пациенто-лет) [29]. Обобщенные данные о применении ингибиторов янус-киназ ТОФА (n = 5888), барицитиниба (БАРИ) (n = 3520) и упадацитиниба (n = 1736) в рамках клинических исследований фаз II и III продемонстрировали значимое увеличение частоты развития НЗ-инфекции для всей группы препаратов в целом (ОР 1,7 (95% ДИ 1,02–2,83)) и БАРИ в частности (ОР 2,86 (95% ДИ 1,26–6,50)). Зарегистрировано восемь случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах ТОФА и БАРИ, по четыре в каждой, и три в группе плацебо [30]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция ингибиторов янус-киназ [31]. Так, ТОФА при РА снижает продукцию интерферона γ , способствуя уменьшению его антивирусного эффекта, уменьшает пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4⁺-Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках. Вакцинация, выполненная до начала применения препарата, может повысить роль над данной инфекцией [32].

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Рецидивирующее течение, в ряде случаев вследствие реактивации вируса, и молодой возраст заболевших ставят проблему ее лечения в число наиболее актуальных для специалистов различного профиля. Бразильские исследователи изучили распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценили факторы риска развития, включая применение иммуносупрессоров. Для выявления ДНК ВПЧ проведены тесты, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для тестов послужили образцы ДНК, полученные из цер-

викальных мазков 173 пациенток с СКВ и 217 женщин контрольной группы, которые проходили обследование на предмет выявления цитопатологии. Генотипирование ВПЧ проведено с применением методов типоспецифической ПЦР, ПЦР-ПДРФ и/или секвенирования ДНК. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем у женщин в контрольной группе, – 20,2 и 7,3% (p = 0,0001). Проанализированы значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ в отличие от таковых без инфекции выявлены более высокие средние кумулятивные дозы циклофосфида (10,1 и 7,67 г, p = 0,049) и преднизолона (38,1 и 20,2 г, p = 0,02). В связи с высокой распространенностью ВПЧ среди пациенток с СКВ и возрастанием заболеваемости при применении иммуносупрессоров предложено увеличить количество плановых обследований с целью раннего выявления рака шейки матки у женщин с СКВ [33].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, вызванное паповавирусом JC. Данный паповавирус принадлежит к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Вопреки распространенному заблуждению вирус JC не связан с синдромом Крейтцфельда – Якоба. Свое название он получил по инициалам больного (John Cunningham), у которого был впервые выделен в 1971 г. [34].

Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифест-

ного заболевания наблюдаются только при нарушении клеточного иммунитета.

При анализе репрезентативной выборки из национальной базы данных о госпитализированных в США в 1997–2005 гг. установлено, что частота развития ПМЛ при СКВ, РА и других ИВРЗ составила 4,0, 0,4 и 2,0 случая на 100 тыс. больных [35].

Особого внимания заслуживает информация о развитии ПМЛ при лечении ГИВП, в том числе у больных ИВРЗ. Так, в 2006 г. на сайте Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) сообщалось о двух случаях ПМЛ у больных СКВ при лечении РТМ. После этого эксперты FDA обязали фармкомпанию внести соответствующие дополнения в инструкцию по применению препарата. В 2010 г. в базе данных AERS было идентифицировано 34 случая возникновения ПМЛ при ИВРЗ: 17 – при СКВ, десять – при РА, четыре – при васкулитах, три – при дерматомиозите. РТМ получали 14 пациентов (пять с СКВ, шесть с РА, два с криоглобулинемическим васкулитом и один с дерматомиозитом), иФНО- α – шесть, в том числе пять в качестве стартовой терапии с последующим назначением РТМ. Из 14 больных, леченных РТМ, десять получали как минимум один БПВП. В 19 случаях применяли только БПВП, в 14 из них – алкилирующие препараты [36]. Двумя годами позже в этой же базе данных фигурировали 26 случаев верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках ИВРЗ при лечении РТМ. Симптоматика появлялась в среднем через 15 и 5 месяцев после первой и последней инфузии РТМ соответственно [37].

Испанские ученые представили случай развития ПМЛ у больного с антисинтетазным синдромом при лечении РТМ [38].

Опубликованы сообщения о развитии ПМЛ у пациентов с РА, получавших инфликсимаб [39], этанерцепт [40], адалимумаб [41], тоцилизумаб [42], метотрексат



[43], лефлуномид [44], а также с СКВ на фоне терапии микофенолата мофетилом [45] и белимабом [46].

Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройство чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепно-мозговых нервов.

Диагноз ПМЛ верифицируют при проведении магнитно-резонансной томографии (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение патологии не разработано.

Таким образом, за больными ИВРЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики требуется более тщательное наблюдение [47].

Вакцинация

В 2020 г. опубликован обновленный вариант рекомендаций экспертов Европейской антиревматической лиги по вакцинации больных ИВРЗ [48]. Основанием для внесения изменений стали результаты клинических исследований и мнение экспертов.

Положения указанных рекомендаций, которые имеют отношение к теме настоящей статьи, представлены ниже.

1. Вакцинирование следует назначать преимущественно до

планируемой иммуносупрессии, в частности анти-В-клеточной терапии.

2. Инактивированные вакцины могут быть показаны на фоне терапии ГКС и БПВП/ГИБП.

3. Живые аттенуированные вакцины больным с ИВРЗ назначаются с осторожностью.

4. Вакцинация против гепатитов А и В показана больным ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемических регионах, медицинский персонал, инфицированные родственники, проживающие совместно с пациентом, в/в наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), проводится бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

5. Вакцинация против Herpes zoster может быть рассмотрена для больных ИВРЗ из групп высокого риска (дерматомиозит/полимиозит и СКВ) в любом возрасте.

6. Больные ИВРЗ, в частности СКВ, должны вакцинироваться против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции. В дополнение к вышеизложенному следует отметить, что в 2019 г. эксперты медицинского совета при Национальном фонде борьбы с псориазом опубликовали систематический обзор и разработанные на его основе рекомендации по применению рекомбинантной

вакцины против HZ-инфекции (RHZV) у больных псориазом (ПсО) и псориазическим артритом (ПсА) [49].

Основные положения данных рекомендаций следующие.

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина, при ПсО/ПсА.

2. По возможности RHZV следует назначать больным ПсО и ПсА до начала системной терапии, вакцина безопасна при терапии БПВП/ГИБП.

3. RHZV следует назначать всем пациентам с ПсО/ПсА старше 50 лет, а также лицам моложе 50 лет, получающим ТОФА, системные ГКС или комбинированную (ГИБП + БПВП) терапию, в связи с повышенным риском HZ-инфекции.

4. Применение RHZV у больных ПсО/ПсА моложе 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, обсуждается в каждом конкретном случае и зависит от оценки индивидуального риска.

Заключение

На современном этапе проблема коморбидных хронических вирусных инфекций у пациентов ревматологического профиля сохраняет актуальность. Поэтому оценка влияния на их распространение, течение и исход новых методов лечения ИВРЗ представляется одним из важных направлений будущих исследований в области ревматологии. ☺

Литература

1. *Polaris Observatory Collaborators*. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018. Vol. 3. № 6. P. 383–403.
2. *European Association for the Study of the Liver*. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol*. 2017. Vol. 67. № 2. P. 370–398.
3. *Charpin C., Guis S., Colson P. et al.* Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients // *Arthritis Res. Ther*. 2009. Vol. 11. № 6. R179.
4. *Vassilopoulos D., Apostolopoulou A., Hadziyannis E. et al.* Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection // *Ann. Rheum. Dis*. 2010. Vol. 69. № 7. P. 1352–1325.
5. *Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F. et al.* Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. № 6. P. 749–754.
6. *Giardina A.R., Ferraro D., Ciccia F. et al.* No detection of occult HBV-DNA in patients with various rheumatic diseases treated with anti-TNF agents: a two-year prospective study // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013. Vol. 31. № 1. P. 25–30.



7. *Biondo M.I., Germano V., Pietrosanti M. et al.* Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. № 5. P. 482–484.
8. *Ballanti E., Conigliaro P., Chimenti M.S. et al.* Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients // *Drug Dev. Res.* 2014. Vol. 75. Suppl. 1. P. S42–45.
9. *Kato M., Atsumi T., Kurita T. et al.* Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 10. P. 2209–2214.
10. *Lan J.L., Chen Y.M., Hsieh T.Y. et al.* Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 10. P. 1719–1725.
11. *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. Vol. 31. № 8. P. 1169–1175.
12. *Ye H., Zhang X.W., Mu R. et al.* Anti-TNF therapy in patients with HBV infection – analysis of 87 patients with inflammatory arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33. № 1. P. 119–123.
13. *Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K. et al.* Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 19. № 5. P. 470–475.
14. *Fukuda W., Hanyu T., Katayama M. et al.* Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 6. P. 1051–1056.
15. *Mahroum N., Watad A., Tiosano S. et al.* Chronic hepatitis B viral infection among RA patients – a cross-sectional control study // *Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 38. № 5. P. 1237–1241.
16. *Chen M.H., Chen M.H., Liu C.Y. et al.* Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215. № 4. P. 566–573.
17. *Chen Y.M., Yang S.S., Chen D.Y.* Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: a narrative review // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019. Vol. 52. № 1. P. 1–8.
18. *Koutsianas C., Thomas K., Vassilopoulos D.* Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020. Vol. 12. ID 1759720X20912646.
19. *Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N. et al.* Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBeAb-positive rheumatoid arthritis patients: a long-term, real-world observation // *Int. J. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 22. № 6. P. 1145–1151.
20. *Sebastiani M., Milazzo L., Atzeni F. et al.* Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* 2019. Vol. 29. № 6. P. 895–902.
21. *Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др.* Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) // *Медицинский совет.* 2019. № 9. С. 86–91.
22. *Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 1. P. 222–233.
23. *Li T.H., Lai C.C., Wang W.H. et al.* Risk of severe herpes simplex virus infection in systemic lupus erythematosus: analysis of epidemiology and risk factors analysis in Taiwan // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 7. P. 941–946.
24. *Inanc N., Direskeneli H.* Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 67–71.
25. *McDonald J.R., Zeringue A.L., Caplan L. et al.* Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 10. P. 1364–1371.
26. *Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents // *JAMA.* 2009. Vol. 301. № 7. P. 737–744.
27. *Che H., Lukas C., Morel J., Combe B.* Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis // *Joint Bone Spine.* 2014. Vol. 81. № 3. P. 215–221.
28. *Winthrop K.L., Yamanaka H., Valdez H. et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 10. P. 2675–2684.
29. *Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R. et al.* Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 89.
30. *Bechman K., Subesinghe S., Norton S. et al.* A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2019. Vol. 58. № 10. P. 1755–1766.



31. Atzeni F., Talotta R., Nucera V. et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 945–956.
32. Almanzar G., Kienle F., Schmalzing M. et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2019. Vol. 58. № 11. P. 2051–2060.
33. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? // *Lupus.* 2010. Vol. 19. № 13. P. 1485–1491.
34. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Lancet.* 1971. Vol. 1. № 7712. P. 1257–1260.
35. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 12. P. 3761–3765.
36. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 9. P. 3043–3051.
37. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab // *Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 66. Suppl. 10. P. 369.
38. Belhassen-Garcia M., Rabano-Gutierrez A., Velasco-Tirado V. et al. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with antisynthetase syndrome // *Intern. Med.* 2015. Vol. 54. № 5. P. 519–524.
39. Kumar D., Bouldin T.W., Berger R.G. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 11. P. 3191–3195.
40. Yamamoto M., Takahashi H., Wakasugi H. et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* 2007. Vol. 17. № 1. P. 72–74.
41. Ray M., Curtis J.R., Baddley J.W. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 7. P. 1429–1430.
42. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoue H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis // *Intern. Med.* 2009. Vol. 48. № 15. P. 1307–1309.
43. Lach B., Connolly B., Wuthrich C., Korolnik I.J. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis // *Neuropathology.* 2014. Vol. 34. № 1. P. 39–44.
44. Rahmlow M., Shuster E.A., Dominik J. et al. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Arch. Neurol.* 2008. Vol. 65. № 11. P. 1538–1539.
45. Molloy E.S. PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs // *Cleve. Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. Suppl. 2. P. S28–32.
46. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 // www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJlGxDt.
47. Molloy E.S., Calabrese C.M., Calabrese L.H. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 43. № 1. P. 95–109.
48. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
49. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A. et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. Vol. 81. № 1. P. 102–110.

Comorbid Chronic Viral Infections in Modern Rheumatology: a Look at the Problem

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, M.A. Litvinova, G.M. Tarasova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

In modern rheumatology, the problem of comorbid chronic viral infections is still of relevancy. This is due to both the presence of autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressive drugs.

The article describes in details comorbid chronic infections caused by hepatitis B and C virus, herpes virus, human papillomavirus, papovavirus JC. The frequency of their development with the use of basic anti-inflammatory and genetically engineered biological drugs is analyzed. Shown the importance of preventive measures in the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, chronic viral hepatitis B and C, herpes-viral infections, human papillomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy, vaccine prophylactics