



# Реактивация хронического гепатита В у пациентки с ревматоидным артритом

Г.И. Гриднева, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Е.С. Аронова, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-6-11

*Проблема реактивация вируса гепатита В (HBV) у больных ревматологического профиля остается актуальной в связи с широким применением разнообразной иммуносупрессивной терапии. По мере введения в клиническую практику новых препаратов важно четко представлять вероятность реактивации HBV и персонализированно подходить к ведению таких больных. В статье представлен случай реактивации HBV-инфекции у пациентки, получавшей уадацитиниб и энтекавир в профилактических целях. Кроме того, суммированы последние данные о механизмах реактивации HBV и сравнительной частоте этого явления при применении разных антиревматических препаратов.*

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, HBsAg, реактивация, ревматоидный артрит, уадацитиниб

## Введение

В связи с широким применением мощных иммуносупрессивных препаратов проблема реактивации вируса гепатита В (HBV-р) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) представляется весьма актуальной.

HBV-р диагностируют при повышении репликации HBV не менее чем на 1 десятичный логарифм копий в миллилитре или повторном выявлении ДНК HBV у лиц без виремии до начала приема иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. В настоящее время принята следующая градация вирусной нагрузки (ВН):

- не обнаружено – ДНК HBV не обнаружена или ее значение ниже предела чувствительности метода, то есть менее 200 копий/мл (90 МЕ/мл);
- низкая –  $< 7,5 \times 10^2$  копий/мл ( $< 3,6 \times 10^2$  МЕ/мл);
- умеренная –  $< 10^5$  копий/мл ( $2 \times 10^4$  МЕ/мл), в этом случае решение о терапии зависит от биохимических показателей функции печени, результатов биопсии печени;
- высокая –  $> 10^5$  копий/мл ( $2 \times 10^4$  МЕ/мл), что свидетельствует об активном инфекционном процессе и необходимости проведения противовирусной терапии;
- ДНК вируса выше линейного диапазона концентрации –  $> 1,0 \times 10^8$  копий/мл ( $> 4,8 \times 10^7$  МЕ/мл).

## Клинический случай

Пациентка 1985 г.р. наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Диагноз: серонегативный ревматоидный артрит (РА) с ювенильным началом, ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному цитоплазматическому пептиду отрицательные, поздняя клиническая стадия, вторая рентгенологическая стадия (эрозивный), активность умеренная (DAS 28 – 4,83 балла), второй функциональный класс, увеит слева, осложненный катарактой, глаукомой, афакией, остеонекроз эпифизов бедренных и большеберцовых костей.

Пациентка больна с шести лет. Дебют с артрита коленных суставов. Установлен диагноз РА. Получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. В возрасте 8–9 лет обнаружены увеит, катаракта слева, афакия, потеря зрения на левый глаз с последующей атрофией зрительного нерва. В 1992 г. удален хрусталик левого глаза. С 2011 г. (с 26 лет) отмечались частые обострения, проводилось стационарное лечение с введением глюкокортикоидов (ГК) парентерально и локально. Назначались метотрексат (МТ) с последующей отменой в связи с развитием нежелательных реакций и сульфасалазин (ССЗ) также с последующей отменой из-за недостаточной эффективности. С 2017 г. появились зудящие высыпания на коже ладоней и нижних конечностей. Дерматологом поставлен диагноз «хроническая экзема, atopический дерматит, ксероз кожи». По поводу увеита ежегодно наблюдалась офтальмологом. В феврале 2018 г. – DS-эметропия OS – вторичная терминальная декомпенсированная по внутриглазному давлению увеальная глаукома, афакия, дистрофия роговицы, хронический увеит. В августе 2019 г. обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой. В связи с недостаточным эффектом проводимой тера-



пии рекомендована госпитализация. В ходе обследования впервые выявлен положительный ответ на HBsAg, ДНК+, а также значительное повышение антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) ( $> 200$  МЕ/мл), наиболее вероятно из-за перекрестного реагирования с анти-НВV. Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сохранялись в пределах нормы. Во время госпитализации проведена локальная инъекционная терапия ГК, антиревматическая терапия не корректировалась.

После выписки консультирована инфекционистом, подтвержден диагноз НВV-инфекции, назначен энтекавир в дозе 0,5 мг/сут.

Через месяц от начала противовирусной терапии назначен лефлуномид (ЛЕФ) в дозе 10 мг/сут под контролем эффективности и безопасности.

С ноября 2019 г. доза ЛЕФ повышена до 20 мг/сут с выраженным положительным эффектом в виде уменьшения утренней скованности, увеличения силы сжатия кистей, уменьшения болевого синдрома.

По результатам консультации инфекциониста, проведенной 18 марта 2020 г., установлен хронический гепатит В без D-агента, фаза репликации, ВН – 240 МЕ/мл, анти-НВе+, биохимически неактивный. Противопоказания к терапии синтетическими и генно-инженерными биологическими препаратами отсутствовали.

С января 2020 г. отмечено обострение суставного синдрома, боль в крестце, суставах кистей и стоп, коленных суставах, скованность.

В марте 2020 г. госпитализация в дневной стационар по месту жительства, где была проведена пульс-терапия ГК (дозы не указаны). Однако существенного улучшения состояния не наблюдалось. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов в режиме STIR показала наличие правостороннего сакроилита третьей степени.

В апреле 2020 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. В иммунологическом анализе крови выявлено умеренное повышение антинуклеарного фактора и анти-дсДНК. После снижения активности вирусного гепатита В анти-дсДНК более не определялись. ВН составила  $2 \times 10^3$  копий/мл (900 МЕ/мл), что соответствовало умеренной виремии и стало препятствием для назначения ГИБП, несмотря на потребность в усилении терапии РА. Рекомендовано продолжить прием ЛЕФ в дозе 20 мг/сут, гидроксихлорохина (ГХ) в дозе 200 мг/сут. Кроме того, проведено локальное введение ГК.

В мае 2020 г. в связи с выявленной лейкопенией гематологом по месту жительства установлен диагноз «вторичная лейкопения лекарственного генеза (0,5 тыс./мкл)». При дополнительном обследовании (трепанобиопсия) Т-клеточный лейкоз исключен. В связи с лейкопенией доза ЛЕФ снижена до 10 мг/сут, затем препарат был отменен. Как следствие, отмечена нормализация числа лейкоцитов в клиническом анализе крови. Проводилась монотерапия ГХ в дозе 200 мг/сут с недостаточным эффектом.

С октября 2020 г. обострение РА.

В декабре 2020 г. ВН составила менее 150 МЕ/мл. В связи с недостаточной эффективностью терапии ГК

12 апреля 2021 г. инициирована терапия голимумабом (ГЛМ) в дозе 50 мг/мес с положительным эффектом, который сохранялся до апреля 2021 г. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение его эффекта.

В октябре 2021 г. при госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой препарат был заменен на этанерцепт, однако значимого эффекта не отмечено.

В декабре 2021 г. обострение увеита.

После консультации инфекциониста 27 декабря 2021 г. установлен следующий диагноз: хронический вирусный гепатит В без D-агента, фаза репликации (ВН  $< 150$  МЕ/мл), биохимически неактивный. Фиброз печени отсутствует – стадия F0 по шкале METAVIR. Назначена терапия энтекавиром в дозе 0,5 мг/сут.

На 9 февраля 2022 г. ВН менее 150 МЕ/мл.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой антиревматической терапии 1 марта 2022 г. назначен селективный ингибитор янус-киназы упадацитиниб (УПА). На фоне лечения состояние значительно улучшилось.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава выполнено 10 июня 2022 г. По рекомендации оперирующего врача и с согласия ревматолога в периоперационном периоде УПА был отменен на три недели. В ходе операции переливания крови и ее компонентов не потребовалось. Послеоперационный период протекал без особенностей.

В начале сентября 2022 г. пациентка отметила нарастание общей слабости и недомогание. Осмотрена терапевтом. Данных в пользу острого респираторного заболевания не получено. Клинический анализ крови: лейкоциты – 9,6 тыс./мкл, лейкоцитарная формула без особенностей, остальные показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: повышение глюкозы до 7,54 ммоль/л, остальные показатели, включая АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок, билирубин, мочевую кислоту, в пределах нормы. ВН на 21 сентября 2022 г. составила  $1,3 \times 10^2$  МЕ/мл, что соответствует критериям НВV-р (рост показателя более чем на 2 десятичных логарифма по сравнению с предыдущим измерением). С учетом неэффективности энтекавира, лечение которым с 2019 г. не прерывалось, назначен тенофовир. УПА временно отменен (решение лечащего врача совпало с перерывом в лечении по административным причинам). В контрольных анализах от 3 декабря 2022 г.: ВН – ниже порога определения, анти-НВе+, НВеAg-, анти-НВsAg-, фиброэластометрия печени – стадия F0 по шкале METAVIR. Терапия УПА и тенофовиром продолжена. На момент сдачи настоящей статьи в печать имела место низкая активность РА.

## Обсуждение

В ноябре 2022 г. экспертами Европейского альянса ассоциаций ревматологов были опубликованы рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с ИВРЗ [2], согласно которым все больные, которым планируется лечение стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП), ГИБП, другими иммунодепрессантами и ГК



(в зависимости от дозы и продолжительности), должны быть обследованы на наличие HBV. Показанием к проведению скрининга является и факт рискованного поведения («внутривенная» наркомания, множественные и беспорядочные половые контакты), а также ВИЧ-инфекция, HBV-инфицированные половые партнеры или домочадцы, потребность в гемодиализе, прибытие из регионов с высокой (2% и более) распространенностью HBV-инфекции [3]. Стандартный скрининг HBV-статуса включает определение HBsAg, анти-HBc и анти-HBs. Аналогичный объем исследований также считают целесообразным эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [4] и Канадской ассоциации ревматологов [5], хотя последние рекомендуют скрининг только перед началом терапии ГИБП. Всех носителей HBsAg, включая тех, кто не принимает ГИБП, целесообразно направлять к гепатологу для рассмотрения вопроса о противовирусной профилактике [6]. Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV представлена в табл. 1 [7].

Данные о вероятности HBV-р при лечении антиревматическими препаратами постоянно систематизируются и обновляются. Наиболее полными долгое время считались опубликованные в 2015 г. рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) по профилактике и лечению HBV-р у больных онкологическими и системными воспалительными заболеваниями (включая ИВРЗ) [8], которые в модифицированном и дополненном виде представлены в табл. 2 [8–20].

В первую очередь причиной HBV-р считается усиление репликации вируса в условиях иммуносупрессии, а также повышенная продукция белковых антигенов, которые экспрессируются в том числе на поверхности гепатоцитов. После прекращения иммуносупрессивной терапии наблюдается восстановление иммунной системы (синдром иммунного рикошета), которая осуществляет массивный лизис гепатоцитов, инфицированных вирусом, что часто приводит к обострению гепатита [21]. В описанном выше случае, согласно существующим клиническим рекомендациям, УПА был отменен в течение трех недель в связи с проведением оперативного лечения (тотальное эндопротезирование коленного сустава) с целью снижения риска тромбообразования. Однако за все время наблюдения повышения АЛТ и АСТ не отмечено.

Еще одним фактором, способствующим HBV-р, является снижение, вплоть до потери, защитных антител к поверхностному антигену HBV (анти-HBs) [22–24]. Применение различных антиревматических препаратов (ГК, СБПВП, тСБПВП, ГИБП) требует дифференцированного подхода. ГК, назначаемые в высоких дозах, оказывают иммуносупрессивное воздействие за счет ингибирования цитотоксической функции Т-клеток [25]. Геном HBV содержит ГК-чувствительные регуляторные элементы транскрипции, которые могут активироваться при лечении ГК [26]. Проблема HBV-р в первую очередь актуальна при назначении ГК в дозе 20 мг/сут и более [9, 27–32]. Однако прием этих препаратов сам по себе может быть фактором риска HBV-р. Так, согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного W.T. Lin и соавт., преднизолон в дозе более 5 мг/сут был независимым предиктором HBV-р у пациентов с системной красной волчанкой [17]. Необходимо отметить, что частота HBV-р при лечении ГК в низкой дозе у пациентов с другими ИВРЗ еще недостаточно изучена. Риск HBV-р при применении БПВП (МТ, ЛЕФ, ССЗ, ГХ и азатиоприна) считается низким. Однако недавно получены данные о том, что у HBsAg+ пациентов при лечении ЛЕФ риск HBV-р повышен [33].

В течение последних лет было показано, что, несмотря на прямое подавление фактором некроза опухоли α (ФНО-α) репликации HBV, риск HBV-р при применении ингибиторов ФНО-α является умеренным – в пять раз меньше, чем при лечении тоцилизумабом [34].

Продемонстрирована высокая частота HBV-р при лечении ритуксимабом (РТМ) и абатацептом (АБА). В течение 67 828 человеко-месяцев наблюдения у 27 (5,5%) пациентов на фоне лечения этими ГИБП имела место реконверсия HBsAg (ркHBsAg). В другой работе риск ркHBsAg был обратно пропорционален концентрации анти-HBs [35]. T.Y. Lan и соавт. подтвердили, что РТМ часто вызывает HBV-р даже у полностью серонегативных больных [36]. Недавно опубликована самая крупная на сегодняшний день серия случаев HBV-р, развившейся при применении АБА. Данные случаи демонстрируют, что терапия АБА связана не только с относительно высокой частотой HBV-р, но и нередко с риском серьезной или даже смертельной HBV-р [37]. Особым случаем является последовательное получение нескольких препаратов из групп высокого риска. Так, в работе

Таблица 1. Интерпретация данных скрининга на маркеры HBV

HBV-статус	HBsAg	Анти-HBs	HBеAg	Анти- HBе	Анти-HBс	АЛТ	ДНК HBV в сыворотке	ДНК HBV в печени
Хроническая инфекция:								
HBеAg+	+	–	+	–	+	↑	↑↑	+
HBеAg–	+	–	–	+	+	↑	↑	+
Неактивное носительство	+	–	–	+	+	N	–/↑	+
Перенесенная (past) инфекция	–	±	–	±	+	N	–/↑	+
Разрешившаяся (resolved) инфекция	–	±	–	±	±	N	–	+
Скрытая инфекция	–	±	–	±	±	N	–/↑	+
Поствакцинальный статус	–	+	–	–	–	N	–	–

Примечания: N – норма; «+» – наличие; «–» – отсутствие; «±» – возможное наличие; «↑» – повышение; «↑↑» – выраженное повышение; «–/↑» – незначительное повышение.



Таблица 2. Группы риска HBV-р в соответствии с рекомендациями AGA

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-р
Группа высокого риска (> 10%)	Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб*, офатумумаб, обинутузумаб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: 30–60%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: &gt; 10%</li> </ul> Лефлуноמיד: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg +/анти-НВс+ или анти-НВс-: высокий риск, противопоказан</li> <li>■ HBsAg-: нет данных</li> </ul> Тоцилизумаб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+: 3 из 3, не получавших профилактики, 0 из 4, получавших профилактику</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс: 1,6–8,0%</li> </ul> Секукинумаб HBsAg+/анти-НВс+: 27,3% (без профилактического лечения)           Тофациитиниб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: 33–50% (без профилактического лечения, по другим данным, HBV-р у больных с HBsAg+ составляет 100%)</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: 3,1%</li> </ul> ГК-терапия ≥ 4 недель и дозе более 20 мг/сут HBsAg+/анти-НВс+: > 10%           Циклофосфамид: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: &gt; 10%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: 1,9%</li> </ul>
Группа умеренного риска (1–10%)	Ингибиторы ФНО-α: этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: 1–10%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: 1%</li> </ul> Абатацепт, устекинумаб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: 1–10%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: 1%</li> </ul> Барицитиниб** HBsAg-/анти-НВс+: 1,8%
Группа низкого риска	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: &lt; 1%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: &lt;&lt; 1%</li> </ul> ГК внутрисуставно: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ HBsAg+/анти-НВс+: &lt;&lt; 1%</li> <li>■ HBsAg-/анти-НВс+: &lt;&lt; 1%</li> </ul> ГК-терапия ≥ 4 недель (низкие дозы)***, состояние после пульс-терапии ГК HBsAg-/анти-НВс+: < 1%           Микофенолата мофетил HBsAg-/анти-НВс+ (единичные публикации)
Данные отсутствуют или ограничены	Апремиласт (риск HBV-р при долгосрочном лечении сопоставим с приемом плацебо) Анакинра Гуселькумаб (наблюдение 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-р) Иксекизумаб (описаны 2 случая длительного лечения без HBV-р)

\* В случае предшествующей терапии адалимумабом частота HBV-р составляет 100%.

\*\* Данные четырех завершенных испытаний фазы III и одного продолжающегося длительного исследования (2890 пациентов получили по крайней мере одну дозу барицитиниба в фазе III), 215 пациентов со статусом HBsAg-/анти-НВс+.

\*\*\* Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон низкая (20 мг).

P.S. Kim и соавт. представлены примеры HBV-р у пациентов, принимавших АБА, которые ранее получали ингибиторы ФНО-α [38]. В нашем случае имело место последовательное переключение с одного ингибитора ФНО-α (голимумаб) на второй (этанерцепт), а затем на УПА, причем перерыв в приеме препаратов второй линии составил четыре месяца. Несмотря на отсутствие данных о статусе HBsAg у нашей больной, факт переключения, вероятно, сыграл свою роль, так как у HBsAg+-пациентов терапия ингибиторами ФНО-α ассоциируется с умеренным риском HBV-р. Данным о применении ингибиторов янус-киназы у HBsAg+-пациентов недостаточно. Примечательно, что в описываемом нами случае пациентка постоянно получала противовирусное профилактическое лечение. Как известно, при наличии хронического

вирусного гепатита В (повышение уровня АЛТ, ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, воспалительно-некротические изменения в ткани печени) больному ИВРЗ показана противовирусная терапия, которая обычно проводится энтекавиром или тенофовиром. В большинстве опубликованных рекомендаций указано, что профилактику следует проводить всем кандидатам на иммуносупрессивную терапию, инфицированным HBV, за исключением пациентов, получающих терапию низкого риска, внутрисуставные ГК или пероральные ГК менее чем одну неделю [4, 6, 39, 40]. Противовирусную профилактику следует начинать за четыре недели до и продолжать через 6–12 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии, а в случае применения препаратов высокого риска – через 12–18 месяцев. При перенесенной или разрешившейся инфекции



(HBsAg-/анти-НВс+), согласно мнению совета экспертов АГА, применяющие анти-В-клеточную терапию, а также ингибиторы ФНО- $\alpha$ , другие антицитокиновые препараты или умеренные или высокие дозы ГК в течение четырех недель и более должны получать противовирусную профилактику. Рекомендованные дозы и спектр противовирусных препаратов не различаются для пациентов с HBsAg-/анти-НВс+ и пациентов с HBsAg+, если базовый уровень ДНК HBV в сыворотке положительный [41]. Регулярная оценка ВН и уровня АЛТ показана каждые 4–12 недель во время лечения антиревматическими препаратами. У лиц с HBsAg-/антиНВс+ при лечении РТМ необходим мониторинг титра анти-НВс. Снижение титра таких антител предвещает сероверсию (появление HBsAg) и HBV-р. Больным, ранее не контактировавшим с HBV-инфекцией (HBsAg-/анти-НВс-/анти-НВс-),

рекомендуется вакцинация против гепатита В, особенно при наличии факторов риска, описанных выше [21]. Мониторинг титра анти-НВс целесообразен для определения степени защищенности пациента. Установлено, что HBV-р у пациентов с HBsAg-/антиНВс+ и титром анти-НВс > 100 МЕ/мл отсутствует. Кроме того, мониторинг позволяет своевременно регистрировать сероконверсию анти-НВс, которая с высокой долей вероятности является предиктором HBV-р [4].

### Конфликт интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9 (3): 156–166.
2. Fragoulis G.E., 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.* 2022.
3. Gane E.J., Deray G., Liaw Y.F., et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014; 146 (1): 138–146.e5.
4. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
5. Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S., et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (8): 1559–1582.
6. Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P., 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): 215–219.
7. Mok C.C. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018; 32 (6): 767–780.
8. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 221–244.e3.
9. 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): 577–586.
10. Chen Y.-M., Huang W.-N., Wu Y.-D., 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): 780–782.
11. 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): e001095.
12. Wu Y.L., Ke J., Zhang B.Y., Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (1): 12–22.
13. Wang S.T., Tseng C.W., Hsu C.W., et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021; 24 (11): 1362–1369.
14. Lin Y.C., Chen Y.J., Lee S.W., 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): 3296.
15. Chiu H.Y., Hui R.C., Huang Y.H., 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): 829–834.
16. Kuo M.H., Tseng C.W., Lu M.C., et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing tocilizumab-containing treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2021; 66 (11): 4026–4034.
17. Lin W.T., Chen Y.M., Chen D.Y., 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.
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; 12: 1759720X20912646.
19. Busa S., Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (6): 979–985.
20. Kuo M.H., Tseng C.W., Lee C.H., et al. Moderate risk of hepatitis B Virus reactivation in HBsAg-/HBcAb+ carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2456.



21. Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 207–213.
22. Hung M.H., Tien Y.C., Chiu Y.M. Risk factors for losing hepatitis B virus surface antibody in patients with HBV surface antigen negative/surface antibody positive serostatus receiving biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: a nested case-control study. Adv. Rheumatol. 2021; 61 (1): 22.
23. Tien Y.C., Yen H.H., Li C.F., et al. Changes in hepatitis B virus surface antibody titer and risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients undergoing biologic therapy for rheumatic diseases: a prospective cohort study. Arthritis Res. Ther. 2018; 20 (1): 246.
24. Pei S.N., Ma M.C., Wang M.C., et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. Ann. Hematol. 2012; 91 (7): 1007–1012.
25. Guo L., Wang D., Ouyang X., et al. Recent advances in HBV reactivation research. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 2931402.
26. Taves M.D., Ashwell J.D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. Nat. Rev. Immunol. 2021; 21 (4): 233–243.
27. Gwak G.-Y., Koh K.C., Kim H.-Y. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25 (6): 888–889.
28. 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): 584–591.
29. Wong G.L., Wong V.W., Yuen B.W., et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. J. Hepatol. 2020; 72 (1): 57–66.
30. Zanati S.A., Locarnini S.A., Dowling J.P., et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre-surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. J. Clin. Virol. 2004; 31 (1): 53–57.
31. Nakanishi K., Ishikawa M., Nakauchi M., et al. Antibody to hepatitis B e positive hepatitis induced by withdrawal of steroid therapy for polymyositis: response to interferon-alpha and cyclosporin A. Intern. Med. 1998; 37 (6): 519–522.
32. Cheng J., Li J.B., Sun Q.L., Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. J. Rheumatol. 2011; 38 (1): 181–182.
33. 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): 1169–1175.
34. Gremese E., Gasbarrini A., Ferraccioli G. HBV and targeted synthetic (ts)DMARDs: what have we learned from bDMARDs and tsDMARDs? RMD Open. 2020; 6 (1): e001171.
35. Chen M.H., Lee I.C., Chen M.H., et al. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80 (11): 1393–1399.
36. Lan T.Y., Lin Y.C., Tseng T.C., 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. 2022.
37. Wang J., Zhang X., Geng X., et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: a retrospective study of international pharmacovigilance databases. EClinicalMedicine. 2022; 48: 101425.
38. Kim P.S., Ho G.Y., Prete P.E., et al. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. Arthritis Care Res. 2012; 64 (8): 1265–1268.
39. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2012; 57 (1): 167–185.
40. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol. Int. 2016; 10 (1): 1–98.
41. Akiyama S., Cotter T.G., 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): 2312–2324.

### Reactivation of Chronic Hepatitis B in a Patient with Rheumatoid Arthritis

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, gigridneva@mail.ru

*The problem of hepatitis B reactivation in patients with rheumatology profile has been and remains relevant due to the widespread use of various immuno-suppressive drugs. As new drugs are introduced into practice, there is a need to clearly understand the likelihood of HBV reactivation and personalize the management of such patients. A case of reactivation of HBV infection in a patient treated with upadacitinib and prophylactic with entecavir is presented. This review briefly summarizes the latest data on the mechanisms of HBV reactivation and the relative frequency of HBV reactivation, associated with various antirheumatic drugs.*

**Key words:** chronic hepatitis B, HBsAg, reactivation, rheumatoid arthritis, upadacitinib