ЛЕЧЕНИЕ С БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА И ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ

Ал. Копчев[1], С. Монов[1], Р. Шумналиева[1], Р. Рашков[1] и Д. Монова[2]

[1]Клиника по ревматология, Медицински университет – София
[2]Медицински институт на МВР – София

TREATMENT WITH BIOLOGICAL AGENTS AND VIRAL HEPATITIS

Al. Kopchev[1], S. Monov[1], R. Shumnalieva[1], R. Rashkov[1] and D. Monova[2]

[1]Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia
[2]Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia

Резюме. *Все по-често в лечението на редица ревматични заболявания се използват биологични средства. При значителна част от пациентите се установява съпътстваща инфекция с хроничен вирусен хепатит. Въпреки че всички пациенти, на които предстои такова лечение, се скринират за хепатит B и C, сравнително малко се знае за безопасността на биологичната терапия в случаи на лекувана и нелекувана инфекция. Целта на настоящия обзор е да се анализират литературните данни и да се изложат някои препоръки за клиничната практика.*

Ключови думи: *вирусни хепатити, хепатит B, хепатит C, ревматични болести, биологични лекарства, ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит*

Abstract. *Biological agents are increasingly used in the therapy of several rheumatic diseases. A significant part of the patients has evidence of a concomitant chronic viral hepatitis. Although all patients are screened for hepatitis B and C infections, little is known about the safety of the biologics in the setting of a treated and untreated chronic viral hepatitis. The aim of this review is to analyze the available literature data about this issue and to show some recommendations for the clinical practice.*

Key words: *viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, rheumatic diseases, biologics, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis*

Въведение

През последното десетилетие лечението с биологични средства е все по-застъпено при пациенти с хронични ревматични заболявания, като най-голям опит е натрупан в терапията на възпалителните ставни заболявания – ревматоиден артрит (rheumatoid arthritis – RA), псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит. Биологичните препарати включват молекули, които блокират различни цитокини, участващи във възпалителния процес, като тумор-некротизиращ фактор-алфа (tumor necrosis factor alfa – TNFα), интерлевкин-6 (interleukin – IL-6), IL-1, IL-12/23, насочени към B-лимфоцити (CD20 позитивни) или костимулаторни молекули.

Болестността от възпалителните ставни заболявания за общата популация се определя на повече от 1% [1-3], а тази за хроничните вирусни хепатити B и C за България по неофициални данни е съответно 6% и 1.5% [4]. Това означава, че в клиничната практика вероятността за едновременно наличие и на двата типа заболявания при едно и също лице е сравнително голяма. Тъй като биологичните средства притежават изразен имуномодулиращ ефект, прилагането им за ле-

чение при пациенти с хронични автоимунни възпалителни заболявания и съпътстващ хроничен вирусен хепатит се свързва с повишен риск от поява на странични ефекти.

Цел

Целта на представеното изследване е да се обобщи опитът при лечение на различни ревматични заболявания с биологични средства в условията на вирусна чернодробна инфекция – предхождаща или придобита по време на терапията.

Хепатит В

Вирусът на хепатит В е малък DNA (deoxyribonucleic acid) вирус, принадлежащ към семейството *Hepadnaviridae*. След заразяване (перинатално, по сексуален път или перкутанно) вирусът навлиза в хепатоцитите, където DNA молекулата се интегрира в ядрата на тези клетки като затворена циркулярна форма (cccDNA). Тази форма е отговорна за синтеза на HBV протеини - HBsAg, HBcAg, HBeAg, DNA полимераза и HBV-X протеин. Последният има уникалната способност да персистира в хепатоцитите за продължителен период, вкл. и след ерадикацията на вируса. Този резервоар на HBV DNA може да е причина за вирусна реактивация при малък процент от болните с преминала HBV инфекция, провеждащи имуносупресивна терапия [4-7].

Инкубационният период на острия хепатит В варира от 1 до 6 месеца, като острата инфекция може да бъде симптоматична или асимптоматична. Ако има симтпоми, то те не са различими от тези при останалите вирусни хепатити. В кръвта се появяват няколко HBV маркера – HBV DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM. Може да се наблюдават биохимични отклонения – завишени трансаминази и билирубин. Няколко седмици след инфектирането вирусът предизвиква силен имунен отговор, включващ клетки на вродения (natural killer – NK, и NK T-клетки) и придобития имунитет (главно CD8-T-клетки). Впоследствие се повишава секрецията на различни цитокини – интерферони алфа, бета, гама, TNF и IL-6. При повече от 95% от случаите настъпва сероконверсия към анти-HBs, негативизиране на HBsAg и клиранс на вируса [4-6].

Инфекцията хронифицира по-често при заразените перинатално или в ранна детска възраст лица. Хронична е тази HBV инфекция, при която HBsAg персистира над 6 месеца. По-голяма честота на хронифициране се наблюдава след аниктерична остра фаза.

Хроничната HBV инфекция преминава през няколко фази: имунотолерантна, имуноактивна, неактивно носителство и HBeAg негативен хепатит В. През *първата фаза* имунният отговор към вируса е незначителен въпреки интензивната репликация на вируса (установява се чрез високи нива на HBV DNA в серум), като чернодробните ензими са нормални. Тази фаза е кратка или често липсва при заразяване в зряла възраст, но може да протича с години при перинатален път на предаване. *Втората фаза* е имунокативна – характеризира се със силен имунен отговор срещу HBV инфектираните хепатоцити, което води до имуномедиирано увреждане на последните, завишени нива на AsAT и AlAT. HBeAg е позитивен. През този период се наблюдават значително чернодробно възпаление, некроза и фиброза. Около 90% от пациентите губят HBeAg спонтанно и развиват анти-HBeAg антитела. Около 70-90% от тях навлизат в *третата фаза* – неактивно носителство, което се характеризира с ниски или неоткриваеми нива на HBV DNA (< 2000 копия/ml), нормални нива на трансаминазите, минимално възпаление и фиброза, нисък риск от усложнения (цироза, хепатоцелуларен карцином, смърт), малка част (< 1% годишно) от тези пациенти могат да изгубят експресията на HbsAg. 10-30% от HBeAg негативните пациенти развиват хроничен хепатит В, като преобладават HBV мутантни щамове с редуцирана HBeAg секреция, но запазена способност за репликация. Тази четвърта фаза най-често се развива веднага след имунната фаза или години след това по време на неактивното носителство. Репликацията на тези мутантни щамове води до обостряне на чернодробното заболяване и до имуномедиирано възпаление, характеризиращо се с флуктуиращи нива на HBV DNA и до трансаминази [5-11].

HBV реактивация се приема при повишаване на HBV DNA с > 1 log 10 спрямо базовите стойности или чрез позитивиране на серумните нива HBV DNA. Обикновено реактивацията е свързана с повишение на чернодробните ензими и с чернодробно възпаление. Реактивацията може да бъде субклинична, но може и да протече под формата на фулминантен хепатит с чернодробна недостатъчност и смърт [12].

Окултна HBV инфекция е налице при наличие на HBV DNA в черния дроб (със или без наличие на HBV DNA в серума) при HBsAg негативни лица [13, 14]. Серопозитивна е тази окултна инфекция, която се характеризира с наличието на

анти-HBc и/или анти-HBs антитела, докато при серонегативната тези антитела не се откриват [13]. Честотата на окултната HBV инфекция варира значително сред популациите – по-висока е при азиатската популация [14]. Високорискови за окултна инфекция са: пациентите с хронична HCV инфекция или HIV инфекция, употребяващите интравенозни наркотични вещества, пациентите на хемодиализа, тези с хепатоцелуларен карцином, криптогенна чернодробна цироза, чернодробна трансплантация и др. [15].

Хепатит С

Хепатит С е инфекциозно заболяване, причиняващо се от hepatitis C virus (HCV) – малък RNA (ribonucleoproteic acid) вирус, принадлежащ към семейството *Flaviviridae*. Вирусът на хепатит С се характеризира с генетична хетерогенност, която оказва значителен ефект върху терапевтичния отговор [16]. Високата честота на репликация (10-12 млрд. копия на ден) допринася за имунна активация и екстрахепатални имунологични отклонения – криоглобулинемичен васкулит, мембранопролиферативен гломерулонефрит, сиалоаденит, артрит, нодозен полиартерит, автоимунни цитопении др. [17-18]. Главният път на трансмисия е кръвен (венозна употреба на наркотични вещества, трансфузии), по-рядко – сексуален, особено при хомо- и бисексуални мъже [19]. При около 15% от инфектираните се проявяват симптоми на остра инфекция, които най-често са леки и могат да останат незабелязани от пациента – астеноадинамия, гадене, безапетитие, миалгии. Много малък процент от пациентите с остър хепатит С развиват иктер. Хронифициране на HCV инфекцията се наблюдава при около 80% от пациентите. В зависимост от редица фактори, включително напреднала възраст, мъжки пол, наличие на стеатоза, употреба на алкохол, при около 20% от пациентите се развива краен стадий на чернодробно увреждане. Прогресията става в рамките на няколко десетилетия. Около 75-80% от HCV инфектираните умират от не-HCV-свързани причини. Златният стандарт за определяне на прогнозата е чрез хистологично изследване на материал от чернодробна биопсия, тъй като не съществува статистически значима корелация между нивата на чернодробни ензими, вирусния товар и прогнозата [16].

Лечението на хепатит С включва interferon-beta и ribavirin, като през последните години се разработват вирус-специфични препарати (протеазни инхибитори, NS5B-полимеразни инхибитори и др.).

Anti-TNF препарати и хроничен хепатит В

Експериментални проучвания in vitro и в животински модели сочат, че TNF инхибира репликацията на HBV и стимулира насочен срещу вируса специфичен Т-клетъчен отговор. Това предполага значима роля на този цитокин в очистването на HBV от заразените хепатоцити [20].

Първите случаи на реактивация при анти-TNF третирани пациенти датират от 2003 г., като редица следващи проучвания сочат повишен риск от реактивация по време на анти-TNF терапия [21, 22]. Проучване на R. Perez-Alvarez и сътр. (2011) върху лекувани с анти-TNF пациенти при позитивни хепатит В-маркери (89 пациенти с положителен HbsAg и 168 пациенти с положителен анти-HBc) показва честота на реактивация на вирусната инфекция при 39% от HBsAg позитивните лица, като при близо 3/4 от тези пациенти реактивацията е била съпроводена и с биохимична активност. По-голяма честота на реактивация е наблюдавана сред пациентите, приемали имуносупресор (96% срещу 70%), и по-ниска сред получавалите антивирусна профилактика (23% срещу 62%). Според авторите прилагането на Infliximab е свързано с по-голяма честота на реактивация спрямо Etanercept. При анти-HBc позитивните пациенти, провеждащи биологична терапия, реактивация е установена при 5% [23].

C. Mathew и сътр. дават интересни данни относно риска от HBV реактивация според конкретния използван анти-TNF препарат. Те анализират пациенти, положителни за HBsAg: 17 – лекувани с Infliximab, 12 – с Etanercept, и 6 с Adalimumab. Били докладвани общо 6 случая на реактивация – всички при третираните с Infliximab [24].

Проучване на D. Vassilopoulus и сътр. не установява случаи на реактивация при 19 пациенти с ерадикирана HBV инфекция, както и реактивация само при 1 от 14 пациенти с хронична хепатит В-инфекция (положителен HBsAg), приемащи антивурисни агенти. Авторите обобщават, че анти-TNF агентите са безопасен избор при пациенти с хронична хепатит В-инфекция в комбинация с антивирусна терапия, както и при експонирани, но изчистили инфекцията пациенти, неполучаващи антивирусна профилактика [25]. C. Roux и сътр. докладват подобни резултати при трима пациенти с хроничен хепатит В и възпалително ставно заболяване (двама с RA и един със спондилоартропатия), получавали едновременно биологично анти-TNF и Lamivudine – не били отчетени промени в серумните трансаминази [26].

Показателни са резултатите от проучване на Joung-Liang Lan и сътр., които проследяват 88 пациенти с RA, позитивни за анти-HBc, които провеждат анти-TNF терапия. При 18 от тях е положителен HBsAg, 10 са лекувани с Lamivudine, а при останалите 8 не е провеждана профилатика. При нито един от пациентите на терапия с Lamivudine не е отчетена реактивация на заболяването, докато при 5 от осемте пациенти без антивирусна терапия е отчетено повишаване на HBV DNA. При нито един от 58-те пациенти, негативни за HBsAg и позитивни за anti-HBc, не е отчетена реактивация на вирусния хепатит. При един от останалите 12 пациенти, негативни за HBsAg и негативни за анти-HBsAg (4 с откриваеми вирусни нива, 8 с неоткриваеми нива), с изходни откриваеми вирусни нива имало покачване на HBV DNA. Заключението на авторите е, че HBV реактивация може да настъпи както при HBsAg позитивните лица, така и при HBsAg негативните и anti-HBc позитивните лица с откриваем вирусен товар преди началото на биологичната терапия [27].

В повечето от ръководствата за лечение на хроничен хепатит B се препоръчват различни терапевтични стратегии, които включват нуклеозидни/нуклеотидни аналози като Lamivudine, Entecavir, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine, Interferon-α [28].

Анти-TNF препарати и хроничен хепатит C

Установено е, че нивата на TNFα са повишени при HCV инфекция [29-31]. TNFα се продуцира от хепатоцитите. Пациентите с високи титри на провъзпалителни цитокини, особено TNFα, преди започването на терапия с Interferon имат по-високи нива на трансаминазите и по-ниска честота на отговор спрямо лицата с по-ниски нива [32].

Персистирането на високи нива на тези цитокини, дори и след изчистването на вируса по време на лечението, е свързано с релапс. Проучване на S. Tsai и сътр. сочи, че лечението с Interferon на пациенти с хронична хепатит C-инфекция води до значително и бързо покачване на нивата на разтворимия TNF рецептор p55, който е естествен инхибитор на TNFα, с успоредно понижаване на серумните TNFα нива при отговорилите на терапията. Всички тези данни сочат, че TNFα упражнява негативно влияние върху терапевтичния ефект на интерферона [33].

Показателен е обзорът на A. Brunasso и сътр., включващ 37 публикации върху 153-ма пациенти с хроничен хепатит C, лекувани с анти-TNF препарати между януари 1990 и октомври 2010 г. по повод различни възпалителни заболявания (91 – RA, 23 – псориазис/псориатичен артрит, 6 – болест на Crohn, 14- други заболявания), като били включени и 19 пациенти, лекувани с Etanercept + Ribavirin + Interferon по повод чернодробното заболяване. Най-често прилаганият анти-TNF препарат бил Etanercept – 110 пациенти, 34 били лекувани с Infliximab, 9 – с Adalimumab. Общо при двама пациенти се наблюдавало влошаване на чернодробното заболяване. От 110-те пациенти, лекувани с Etanercept, само при 1 пациент било отчетено дефинитивно влошаване на хепатита. При 74 пациенти били отчетени стабилни нива на чернодробните ензими и вирусен товар, а при 29 – подобрение на чернодробното заболяване в комбинация с Ribavirin и Interferon [34]. Друго малко проучване сочи, че Etanercept може би потенцира ефекта на интерферона при лечението на хронична хепатит C-инфекция [35]. Интересно проучване на F. Iannone и сътр. комбинира Etanercept и Methotrexate при пациенти с RA и хроничен хепатит C. В проучването 29 пациенти с активен RA били рандомизирани на Methotrexate, Etanercept или Etanercept + Methotrexate. Не били отчетени значителни промени в AlAT, AsAT и HBV DNA както спрямо базовите стойности, така и между трите групи [36].

Трябва да се отбележи, че през 2004 г. в листовката на Infliximab е упоменат рискът от чернодробна токсичност, докладван в постмаркетингови проучвания, но нито един случай не е бил свързан със съществуващ вирусен хепатит. Освен това подобен риск не е упоменат от FDA при Adalimumab, Etanercept, Golimumab или Certolizumab.

В заключение може да се каже, че основното заболяване може да се лекува с анти-TNF препарат на фона на съпътстващ хроничен хепатит C, като литературните данни и препоръките на American College of Rheumatology (ACR) от 2012 г. за лечение на RA подкрепят Etanercept като препарат на избор в тази ситуация [37]. Разликата между различните анти-TNF препарати може би се крие в различната степен на хепатотоксичност.

Rituximab и хроничен хепатит B

Повечето данни за влиянието на анти-B-клетъчната терапия (Rituximab) върху хроничния хепатит B идват от проучвания при хематологични заболявания (главно лимфоми). Честотата на реактивация без профилактична антивирусна терапия при тези пациенти варира между 27 и 80% [38-40], като се има предвид, че голяма част са лекувани с високи дози кортикостероиди и други имуносупресори, които също повишават риска от реактивация.

Три систематични анализа показват, че Rituximab, добавен към стандартния режим CHOP [cyclophosphamide, doxorubicin (hydroxydaunomycin), vincristine (Oncovin®), prednisolone), значително покачва риска от реактивация спрямо CHOP самостоятелно при HBsAg-, anti-HBc+ пациенти. C. Hui и сътр. докладват честота на реактивация 16.1% срещу 1% [41], W.Yeo и сътр. – 23.8% срещу 0% [42], M. Watanabe и сътр. – 21% срещу 0% [43]. Проучване на Y. Huang и сътр. сочи, че профилактичната терапия с Entecavir може да предотврати Rituximab-индуцираната реактивация при пациенти с лимфом и прекаран хепатит B. На 18-ия месец след началото на химиотерапията честотата на HBV реактивация била 25.9% при контролната група, 4.3% сред лекуваните с Entecavir [44].

Литературните данни за ефекта на Rituximab при пациенти с ревматични заболявания и хепатит B са оскъдни. E. Gigi и сътр. докладват за реактивация на окултна хепатит B-инфекция при пациент HBsAg-/anti-HBs+ след лечение с препарата [45]. A. Pyrpasopoulou и сътр. описват аналогичен случай, но при HBsAg+ позитивен пациент с RA, лекуван с Lamivudine. След терапия с Rituximab се наблюдава рязко покачване на трансаминазите и HBV DNA, като се добавя Tenofovir с последващ спад на вирусния товар [46].

Rituximab и хроничен хепатит C

Ефикасността и безопасността на Rituximab при хепатит C са доказани при смесената криоглобулинемия – една от екстрахепаталните прояви на хепатит C-инфекцията. F. Zaja и сътр. проследили 15 пациенти със смесена криоглобулинемия тип II (12 от които с хроничен хепатит C), лекувани с Rituximab 375 mg/m² ежеседмично за 4 седмици, в комбинация с ниско- и средно-дозови кортикостероиди. Не била отчетена промяна на чернодробните ензими след терапията. Серумните нива на HCV RNA били проследени при 8 пациенти. Те останали над горната граница на детекция при трима, повишили се над тази граница при двама, имали минимални изменения при двама, намалели при един пациент [47]. Проучване на L. Quartuccio и сътр. с Rituximab при 5 пациенти с гломерулонефрит, свързан с HCV асоциирана смесена криоглобулинемия, сочи също стабилни нива на чернодробните ензими след терапията [48]. A. Petrarca и сътр. имат аналогични резултати при 19 HCV пациенти със смесена криоглобулинемия, 15 от които с цироза, а 6 – с асцит. Пациентите били третирани с Rituximab и проследени за 6 месеца. Отчетено било значително подобрение на криоглобулинемичния синдром, протеиновия синтез от страна на черния дроб и асцита, без значителна промяна на средните нива на AlAT: 63.6 IU преди терапията и 51.4 IU в края на проследяването [49]. Две рандомизирани проучвания на C. Sneller и сътр. и S. De Vita и сътр. (2012) сочат ефективността и безопасността на Rituximab при хепатит C-асоцииран криоглобулинемичен васкулит [50, 51].

Все пак в литературата има единични случаи на обостряне на хепатит C-инфекцията след лечение с Rituximab. Lin Ko-Ming и сътр. докладват за 51-годишна пациентка със серопозитивен RA и хепатит C генотип 1b, при която след терапия с Rituximab се наблюдава значително покачване на чернодробните трансаминази и HCV RNA [52]. D. Sene и сътр. докладват за повишена честота на серумна болест сред инфузия с Rituximab при пациенти с хепатит C-индуциран васкулит [53].

Tocilizumab и хронични вирусни хепатити

Безопасността на анти-IL-6 препарата Tocilizumab при хепатит C се крепи на няколко докладвани случая в литературата, повечето от които не отчитат динамика в нивата на HCV RNA и чернодробните ензими по време на провежданата терапия. Авторите на докладваните случаи обобщават, че Tocilizumab може да се използва при пациенти с хроничен хепатит C [54, 55]. T. Nagashima и сътр. съобщават за 60-годишна жена, лекувана повече от пет години с Tocilizumab, когато случайно се открива наличието на HBV инфекция с активна вирусна репликация, но с нормална ултрасонографска находка и трансаминази [56]. D. Kishida и сътр. докладват добри резултати с Tocilizumab при пациент с болест на Still, амилоидоза тип AA, хроничен хепатит B с активна репликация и повишени трансаминази. В случая преди лечението с Tocilizumab е започната антивирусна терапия с Entecavir. На фона на комбинираната терапия се наблюдава значително подобрение при пациента на фона на неоткриваеми вирусни нива. В заключение авторите съобщават, че Tocilizumab може да се прилага при HBV инфектирани пациенти на фона на антивирусна терапия [57].

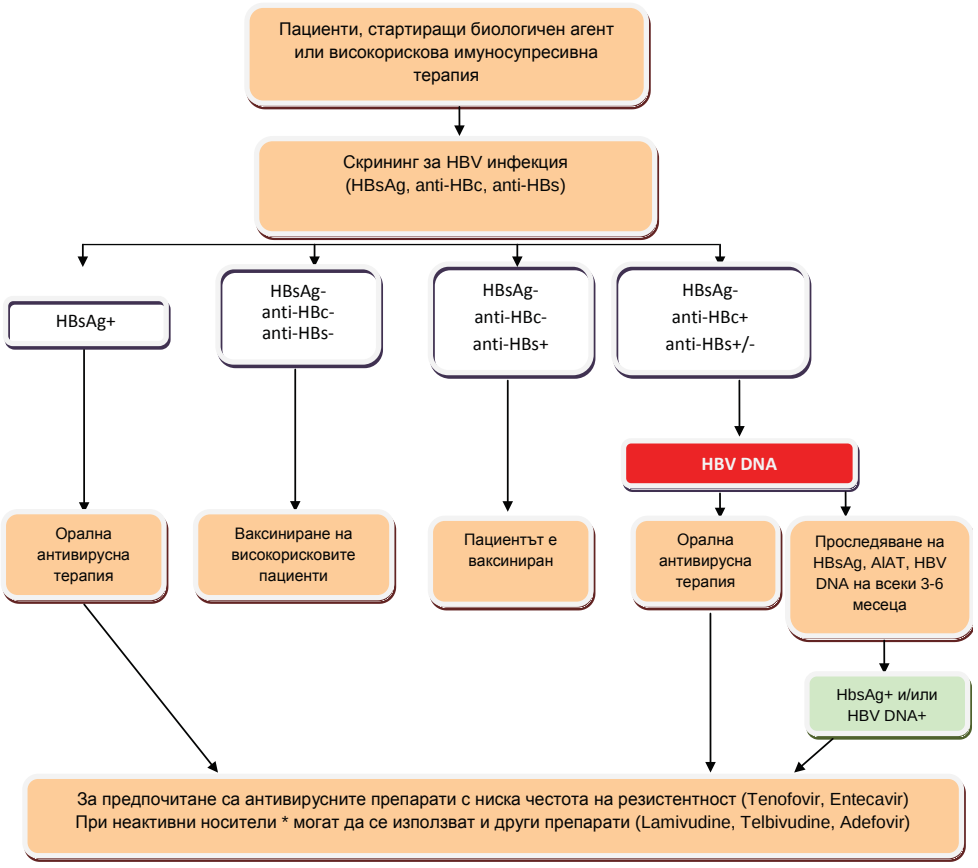
Ustekinumab и хронични вирусни хепатити

Ustekinumab е препарат, който реализира своите ефекти, като блокира IL-12/23, и се използва за лечение на псориазис и псориатичен артрит. IL-12 играе основна роля в защитата срещу инфекциозни болести. J. Quroga и сътр. докладват повишени нива на IL-12 сред HCV

пациентите с нормализиране на AlAT и клирънс на виремията в края на терапията с Ribavirin и Interferon [58]. Редица публикации демонстрират ефикасността на IL-12 в лечението на хроничен хепатит С. Относно връзката на IL-12/23 и HBV S. Rossol и сътр. установяват in vivo, че IL-12 може би е важен елемент за установяване на имунен контрол върху репликацията на хепатит В и клирънса на вируса [58]. Други автори, както при HCV, също отчитат ефикасност на IL-12 при лечението на хепатит В [59, 60].

Данните относно безопасността на препарата при пациенти с вирусни хепатити са оскъдни и се базират върху пациенти с псориазис. Y. Chiu и сътр. анализирали ефектите на Ustekinumab върху чернодробното заболяване при 18 пациенти с вирусни хепатити – 14 с HBV и 4-ма с HCV инфекция, на които били приложени поне две апликации с препарата. 11 пациенти били HBsAg позитивни, а 3-ма – с окултна инфекция (HBsAg-/anti-HBc+). 7 от 11-те HBsAg+ пациенти не приемали антивирусен препарат, като при двама (29%) се наблюдавала HBV реактивация. Такава нямало при пациентите с окултен хепатит В. При пациентите с HCV инфекция, при един с хепатоцелуларен карцином и цироза се наблюдавало повишение на HCV RNA. Не било отчетено значимо повишение на аминотрансферазите при нито един пациент. Екипът обобщава, че антивирусната профилактика ограничава риска от вирусна реактивация при пациентите с HBV инфекция. Без ефективна антивирусна профилактика отношението полза/риск трябва да се прецени внимателно при пациентите с HBV/HCV инфекция, подлежащи на терапия с Ustekinumab [61]. R. Navarro и сътр. не докладват обостряне на хепатит С при трима пациенти с псориазис, лекувани с Ustekinumab в рамките на проследяващ период от средно 15 месеца. Един пациент с хроничен хепатит В е лекуван с Ustekinumab и Entecavir, като не се е наблюдавала реактивация на 7-ия месец от лечението [62].

Базирайки се на литературни данни и на препоръките, направени от различни научни дружества, D. Vassilopoulus и сътр. предлагат следния алгоритъм за скрининг и лечение с имуносупресивни препарати при пациенти с хепатит В (фиг. 1) [63].



**Дефинира се като HBV DNA < 2000, нормални нива на AlAT, липсващо или минимално възпаление и/или фиброза, ако е извършена чернодробна биопсия.*

***Фиг. 1.** Алгоритъм за скрининг и лечение с имуносупресивни препарати при пациенти с хепатит В (D. Vassilopoulus и сътр.)*

Изводи

1. Рискът от реактивация на хепатит В при провеждане на биологична anti-TNF терапия е най-висок при HBsAg позитивните пациенти и значително по-нисък при пациентите с прекарана хепатит В-инфекция – HBsAg-/anti-HBc+ (предполагаема окултна HBV инфекция).

2. При пациентите, носители на HBsAg, антивирусната терапия намалява риска от реактивация.

3. Лечение на основното заболяване с анти-TNF препарат на фона на съпътстващ хроничен хепатит С е възможно – препарат на избор е Etanercept.

4. Tocilizumab може да се прилага при HBV инфектирани пациенти на фона на провеждането на антивирусна терапия.

Библиография

1. Silman A, Hochberg M. Epidemiology of the Rheumatic Diseases, 2nd ed., New York: Oxford University Press; 2001.

2. O'Neill T, Silman A. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. Baillieres Clin. Rheumatol., 1994; 8: 245-261.

3. Lawrence R, Helmick C, Arnett F, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum., 1998; 41: 778-799.

4. European Centre for Disease Prevention and Control Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, 2010.

5. Dienstag J. Hepatitis B virus infection. N. Engl. J. Med., 2008, 359, 1486-1500.

6. Liang T. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology, 2009; 49(5): 13-21.

7. Chisari F, Isogawa M et S. Wieland. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol. Biol., 2010, 58: 258–266.

8. Hosel M, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. Hepatology, 2009, 50: 1773-1782.

9. Puro R et Schneider R. Tumor necrosis factor activates a conserved innate antiviral response to hepatitis B virus that destabilizes nucleocapsids and reduces nuclear viral DNA. J. Virol., 2007; 81(14): 7351-7362.

10. Lok A. et B. McMahon. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. American Association for the Study of Liver Disease.

11. Hadziyannis S. et D. Vassilopoulos. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2001, 34: 617-624.

12. Hoofnagle J. Reactivation of hepatitis B. Hepatology, 2009, 49: 156–165.

13. Raimondo G, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J. Hepatol., 2008, 49(4): 652-657.

14. Torbenson, M, Thomas D. Occult hepatitis B. Lancet Infect. Dis., 2002, 2: 479-486.

15. Samal J. Molecular Mechanisms Underlying Occult Hepatitis B Virus Infection, Clin. Microbiol. Rev., 2012, 25 (1): 142-163.

16. Rosen H. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. N. Engl. J. Med., 2011, 364: 2429-2438.

17. Lauer G. et B. Walker. Hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med., 2001, 345: 41-52.

18. Saadoun D, Landau D, et al. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. Rheumatology (Oxford), 2007, 46: 1234-1242.

19. Ghany M, Strader D, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology, 2009, 49: 1335-1374.

20. Guidotti L, Ishikawa T, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. Immunity, 1996; 4: 25-36.

21. Michel M, Duvoux C, et al. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. J. Rheumatol., 2003, 30: 1624-1625.

22. Ostuni P, Botsios C, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62: 686-687.

23. Perez-Alvarez R. et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine, 2011, 90: 359-371.

24. Carroll M, Forgione M. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action, Clinical Rheumatology, 2010, 29 (9): 1021-1029.

25. Vassilopoulos D, 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; 69(7):1352-1355.

26. Roux C. Safety of anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis, Rheumatology, 2006, 45 (10): 1294-1297.

27. Joung-Liang L, 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; 70: 1719-1725.

28. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J. Hepatol., 2009, 50: 227-242.

29. Kallinowski B, Haseroth K, et al. Induction of tumour necrosis factor (TNF) receptor type p55 and p75 in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Clin Exp Immunol., 1998; 111: 269-277.

30. Kishihara Y, Hayashi J, et al. IL-1 beta and TNF-alpha produced by peripheral blood mononuclear cells before and during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Dig. Dis. Sci., 1996; 41: 315-321.

31. Nelson D, Lim H, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. Dig. Dis. Sci., 1997; 42: 2487-2494.

32. Fukuda R, Ishimura N, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. Liver, 1996;16: 390-399.

33. Tsai S, Liaw Y, et al. Detection of type 2-like Thelper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. Hepatology, 1997; 25: 449-458.

34. Brunasso A, Puntoni M, et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review., Rheumatology, 2011; 50(9):1700-1711.

35. Zein N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Hepatol., 2005, 42: 315-322.

36. Iannone F, La Montagna G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and

hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial., J Rheumatol., 2014; 41(2):286-292.

37. Singh J, Saag K, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan;68(1):1-26..

38. Evens A, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Ann. Oncol., 2011, 22: 1170-1180.

39. Mendez-Navarro J, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. Liver Int., 2011, 31: 330-339.

40. Chen X, Peng J, et al. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. Med. Oncol., 2012; 29:1237-1241.

41. Hui C, Cheung W, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology, 2006; 131: 59-68.

42. Yeo W, Chan T, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol., 2009; 27: 605-611.

43. Watanabe M, Shibuya A, et al. Reappearance of hepatitis B virus (HBV) following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past HBV infection. Liver Int., 2011; 31: 340-347.

44. Huang Y, Hsiao L, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B, J. Clin. Oncol., 2013; 31(22): 2765-2772.

45. Gigi E, Georgiou T, et al. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. Hippokratia, 2013; 17(1): 91-93.

46. Pyrpasopoulou A, Douma S, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for Rheumatoid Arthritis, Rheumatology International, 2009, 31, 3: 403-404.

47. Zaja F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood, 2003; 101: 3827-3834.

48. Quartuccio L, Soardo G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. Rheumatology, 2006; 45: 842-846.

49. Petrarca A, Rigacci L, et al., Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus–related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease, Blood, 2010; 116(3): 335-342.

50. Sneller M, Hu Z, et al. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum., 2012, 64: 835-842.

51. De Vita S et al. A randomized, controlled, trial of rituximab for treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum., 2012, 64: 843-853.

52. Ko-Ming L, et al., Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2013; 46: 65-67.

53. Sene D, Ghillani-Dalbin P, et al. Rituximab may form a complex with IgMκ mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. Arthritis Rheum., 2009, 60: 3848-3855.

54. Iebba F, et al. Case Report: Safety and Efficacy of Tocilizumab in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Hepatitis C, Case Rep Med., 2012; 2012: 212381.

55. Dragonas C, et al, Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. Rheumatology, 2012.

56. Nagashima T, Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. Rheumatology, 2008; 47: 1838–1840.

57. Kishida D, et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still‘s disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis., Mod. Rheumatol., 2011; 21(2): 215-218.

58. Rossol S, Marinos G, et al. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. J. Clin. Invest., 1997; 99: 3025-3033.

59. Zeuzem S, Carreño V. Interleukin-12 in the treatment of chronic hepatitis B and C. Antiviral. Res., 2001; 52:181-188.

60. Rigopoulou E, Suri D, et al. Lamivudine plus interleukin-12 combination therapy in chronic hepatitis B: antiviral and immunological activity. Hepatology, 2005; 42: 1028-1036.

61. Chiu H. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. Br. J. Derm., 2013; 169 (6): 1295-1303.

62. Navarro R., et al. Safety and Effectiveness of Ustekinumab and Antitumour Necrosis Factor Therapy in Patients With Psoriasis and Chronic Viral Hepatitis B or C. Br. J. Derm., 2013; 168(3): 609-616.

63. Vassilopoulos D. et L. Calabrese. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection, Nat. Rev. Rheumatol., 2012, 8: 348-357.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р А. Копчев
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София