

# Ревматоїдний артрит і вірусні гепатити. Тактика лікаря ревматолога. Огляд літератури



**Л. В. Журавльова,  
М. О. Олійник,  
Ю. К. Сікало,  
В. О. Федоров**

Харківський національний  
медичний університет

Ревматоїдний артрит є автоімунним захворюванням, що може супроводжуватися багатофакторним ураженням печінки. Діагностика, диференціювання та менеджмент цих станів часто ускладнені через невелику частоту виконання біопсії та схожість симптомів з іншими захворюваннями печінки. Перебіг вірусних гепатитів В і С на тлі ревматоїдного артриту може маскуватися під ревматологічні вияви, ускладнюючи їх своєчасну діагностику та погіршуючи прогноз для пацієнтів із ревматоїдним артритом.

**Мета огляду літератури** – систематизувати знання щодо оцінки ризиків, асоційованих із лікуванням, у пацієнтів із ревматоїдним артритом, інфікованих вірусними гепатитами В і С, а також надати рекомендації щодо скринінгу й лікування вірусних гепатитів у цих пацієнтів.

Проведено аналіз літератури за останні 10 років (клінічні дослідження, метааналізи, систематичні огляди та рекомендації з лікування вірусних гепатитів у пацієнтів із ревматоїдним артритом). За даними літератури, ураження печінки в пацієнтів із ревматоїдним артритом може бути спричинене самим захворюванням, його лікуванням або вірусними інфекціями. Результати досліджень свідчать про важливість регулярного моніторингу печінкових функцій та скринінгу на вірусні гепатити В і С до початку лікування ревматоїдного артриту та під час застосування імуносупресивних препаратів.

Інтеграція скринінгу на вірусні гепатити В і С у стандартні медичні протоколи для пацієнтів із ревматоїдним артритом до початку імуносупресивної терапії є обов'язковим заходом. Важливість своєчасного виявлення зазначених інфекцій полягає в тому, що лікування гепатитів та імуносупресивна терапія ревматоїдного артриту взаємопов'язані й потребують комплексного підходу. Адаптація лікування залежно від стану вірусної інфекції є необхідною для мінімізації ризиків для печінки та оптимізації результатів лікування основного захворювання.

## Ключові слова:

ревматоїдний артрит, вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, лікування.

Ревматоїдний артрит (РА) є автоімунним ревматичним захворюванням, різновидом системних захворювань сполучної тканини [19]. При ураженні печінки в контексті автоімунного захворювання часто складно визначити, чи є це виявом ревматичного захворювання, супутнього первинного захворювання печінки або гепатотоксичного ураження внаслідок лікування.

Ураження печінки при автоімунних ревматичних захворюваннях найчастіше виявляється безсимптомними змінами в печінкових тестах (підвищення рівня амінотрансфераз (гепатоцелюлярне ураження), лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази з білірубіном або без нього (холестатичний патерн), або поєднання інших патологічних показників печінки). Іноді ураження печінки може прогресувати до цирозу. Крім того, існують рідкісні випадки фульмінантного гепатиту, а також спонтанного розриву печінки внаслідок некротичного артеріїту [3, 4]. Рання діагностика ураження печінки при автоімунних ревматичних захворюваннях часто є складним завданням із кількох причин. По-перше, біопсію печінки рідко проводять у таких пацієнтів; по-друге, препарати, які застосовують у ревматології, часто мають гепатотоксичні ефекти, які

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

**Журавльова  
Лариса Володимирівна**

д. мед. н., проф., зав. кафедри  
внутрішньої медицини № 3  
та ендокринології  
E-mail: lv.zhuravlova@knmu.edu.ua  
<http://orcid.org/0000-0002-0051-3530>

Отримано • Received  
13/09/2024

Прийнято до друку • Accepted  
17/10/2024

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0  
Published under the CC BY-ND 4.0 license

складно диференціювати від печінкових виявів основного захворювання та потенційної шкоди медикаментозної терапії. Крім того, пацієнти з автоімунними ревматичними розладами схильні до асоційованих захворювань печінки.

Підвищення рівня печінкових ферментів часто є результатом прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП). Дозозалежне транзиторне підвищення рівня амінотрансфераз є частим побічним ефектом таких ХМАРП, як метотрексат (МТХ), лефлуномід та циклофосфамід, які застосовують для лікування РА.

Також при деяких захворюваннях печінки можуть спостерігатися симптоми, подібні до станів ревматичного генезу. Такі випадки потребують додаткового аналізу, щоб заперечити первинний ревматичний розлад. При цьому важливо виявити ураження печінки на ранній стадії та призначити адекватне лікування залежно від характеру патологічного процесу, інакше ураження печінки може негативно вплинути як на перебіг, так і на прогноз ревматичного захворювання. Патогістологічний аналіз біоптатів печінки при автоімунних ревматичних захворюваннях зазвичай підтверджує невеликі неспецифічні зміни: стеатоз печінки, вузлову регенеративну гіперплазію, гранулематозні реакції та портальний фіброз [17]. Ураження судин не є рідкістю. Його описують як артеріїт внутрішньопечінкових дрібних судин, синдром Бадда-Кіарі або ізольовану портальну гіпертензію [2]. Літературні дані про поширеність, значення та специфіку ураження печінки при автоімунних ревматичних захворюваннях є суперечливими [2, 17].

Щодо вірусних гепатитів, зокрема вірусного гепатиту В (HBV) та вірусного гепатиту С (HCV), їх перебіг також може супроводжуватися позапечінковими виявами, схожими зі симптомами ревматичного захворювання. Ревматичні вияви HBV або HCV необхідно вчасно розпізнати, оскільки вони часто минають без печінкових симптомів і можуть бути помилково діагностовані як первинний автоімунний ревматичний розлад. З огляду на локалізацію залучених суглобів і ранкову скутість ці форми артриту можуть бути схожі на гострий РА [20].

Через велику частоту латентних форм хронічного гепатиту, які виявляються серйозними ускладненнями, важливо виявити маркери вірусної інфекції в пацієнтів із РА, які отримують імуносупресивне лікування. Ризик реактивації вірусних гепатитів залежить від початкового стану пацієнта, вірусного навантаження, специфіки імуносупресивних препаратів, їх дози та використання антивірусної профілактики.

## Коморбідність HBV та ревматоїдний артрит

Дослідження показали, що поширеність HBV серед пацієнтів із ревматичними захворюваннями відповідає загальній частоті в популяції. Частота хронічної HBV інфекції у пацієнтів із РА становить близько 3,0%. Дослідження, проведене в 223 пацієнтів з РА у Китаї, не виявило зв'язку між HBV та РА, синовітом чи руйнуванням суглобів, що свідчить про необхідність проведення досліджень для визначення наявності чи відсутності патогенетичного зв'язку між РА та HBV [3, 4].

Американська асоціація гастроентерологів (AGA) рекомендувала стратифікацію ризику реактивації HBV залежно від серологічного статусу пацієнта, типу й тривалості імуносупресивної терапії. У 2015 р. AGA опублікувала рекомендації з профілактики та лікування HBV у пацієнтів з онкологічними та системними запальними захворюваннями, виділивши групи з високим, середнім та низьким ризиком розвитку реактивації HBV [17].

### **Стратифікація ризику реактивації HBV відповідно до настанов AGA [17]**

*Високий ризик (> 10%)*

- Ритуксимаб
- Високі дози кортикостероїдів 4 тиж та довше

*Помірний ризик (1–10%)*

- Блокатори фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )
- Інгібітори цитокінів
- Помірні дози стероїдів 4 тиж та довше

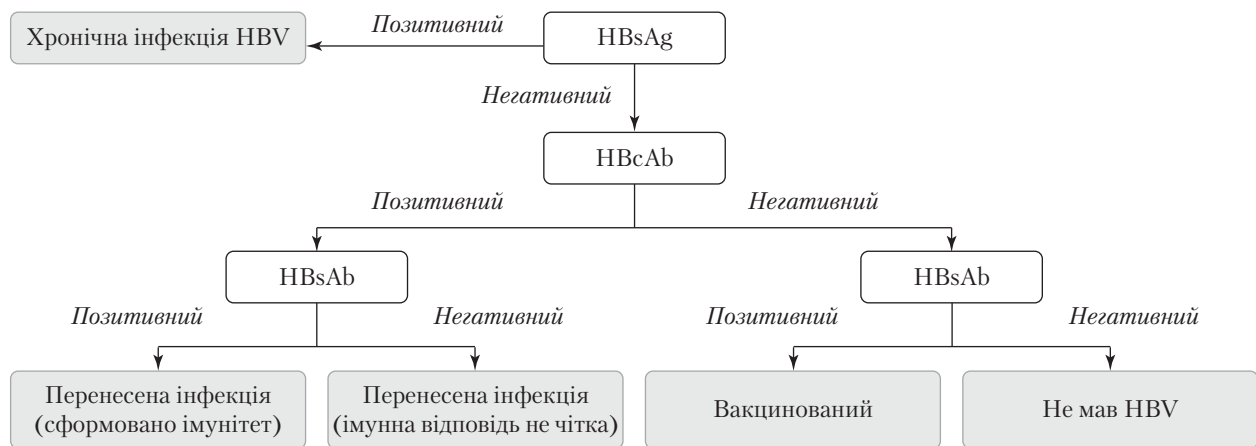
*Низький ризик (< 1%)*

- Традиційні імуносупресанти
- Внутрішньосуглобові кортикостероїди
- Системні стероїди до 1 тиж

### **Серологічний скринінг на HBV та інтерпретація результатів**

Реактивація HBV характеризується різким зростанням або повторною появою ДНК HBV у пацієнтів із неактивною хронічною або перенесеною інфекцією HBV, що може привести до широкого спектра клінічних виявів — від асимптоматичного підвищення рівнів печінкових ферментів до потенційно летальної фульмінантної печінкової недостатності. Пацієнти з хронічним HBV (HBsAg-позитивні) мають у 5–8 разів вищий ризик реактивації HBV порівняно з тими, хто переніс інфекцію HBV (HBsAg-негативні та HBcAb-позитивні) (рис. 1) [11].

Можливою етіологією реактивації є порушення здатності імунної системи інфікованої особи ефективно контролювати реплікацію HBV. З упровадженням препаратів імунобіологічної



HBcAb — антитіла до ядерного антигену гепатиту В, HBsAb – антитіла до поверхневого антигену гепатиту В.

**Рис. 1.** Серологічний скринінг на HBV та інтерпретація результатів [7]

терапії для лікування ревматичних захворювань упродовж останніх 20 років спостерігається зв'язок між реактивацією HBV і використанням інгібіторів ФНП- $\alpha$  у пацієнтів із запальними артритами, такими як РА та псоріатичний артрит. Також повідомляють про випадки реактивації у пацієнтів, які отримували інші класи біологічних агентів — абатацепт (блокатор ко-стимуляції Т-лімфоцитів) і тоцилізумаб (антитіло до інтелейкіну-6). Реактивацію HBV можна значно зменшити та контролювати за допомогою ретельного скринінгу на HBV у всіх пацієнтів до початку лікування біологічними ХМАРП, зокрема застосувавши антивірусну профілактику в пацієнтів із хронічною інфекцією HBV. M.J. Burton і співавт. вивчили безпечність застосування біологічних і синтетичних ХМАРП у пацієнтів із РА, інфікованих HBV. Було проаналізовано 959 випадків лікування, з них 26 (2,7%) були пов'язані з гепатотоксичністю. З-поміж 309 епізодів застосування біологічних препаратів (абатацепт, ритуксимаб і блокатори ФНП- $\alpha$ ), виявлено 8 випадків гепатотоксичності, а з-поміж 650 епізодів небіологічної терапії зареєстровано 18 випадків ураження печінки [2].

Маркери HBV, такі як антитіла до ядерного антигену (HBcAb), були виявлені в 86,2% випадків, тоді як поверхневий антиген (HBsAg) та e-антиген (HBeAg) — у 12,6 та 10,9% відповідно. Біологічні та синтетичні препарати мають порівнянні рівні гепатотоксичності (2,6 та 2,8%). Загальний ризик гепатотоксичності залишався низьким навіть у пацієнтів із ризиком реактивації HBV із незначними відмінностями між групами лікування синтетичними та біологічними ХМАРП. Серед біологічних не-ФНП- $\alpha$  препаратів виявлено дещо вищу гепатотоксичність порівняно з блокаторами ФНП- $\alpha$ , але різниця не

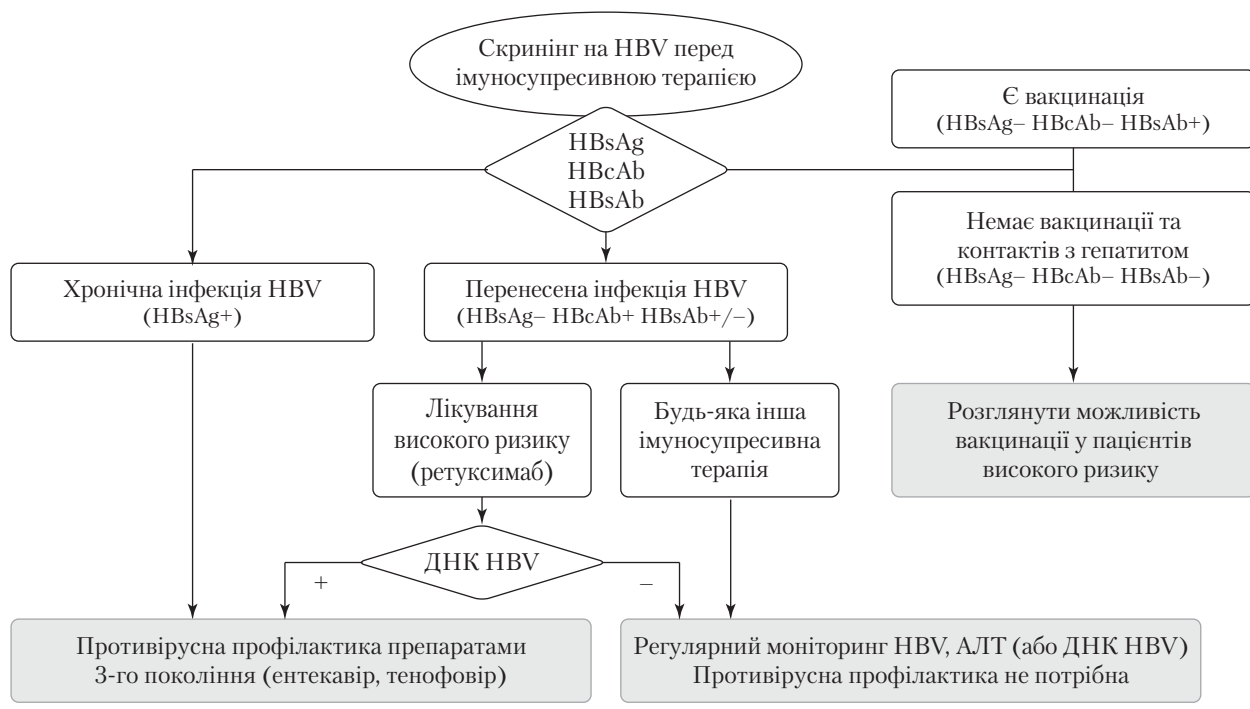
була статистично значущою. Найбільший ризик ураження печінки асоціювався з лефлуномідом і МТХ.

Інші значущі чинники, такі як гематологічні злоякісні новоутворення, інфекція, спричинена вірусом імунодефіциту людини, та прийом пероральних глюкокортикоїдів (ГК) також були пов'язані з розвитком гепатотоксичності. Більшість гепатотоксичних подій відбулися протягом перших 3 міс лікування, причому тестування на реактивацію HBV проводили рідко.

Результати наведеного дослідження демонструють важливість персоніфікованого вибору терапевтичних методів у пацієнтів із РА та інфекцією HBV з огляду на збалансований підхід до ризиків гепатотоксичності залежно від типу терапії та наявності вірусних маркерів [2].

Дослідження, проведене Т.С. Lin і співавт. у 2018 р., висвітлює важливі аспекти управління ризиком реактивації HBV у пацієнтів із запальним артритом, які отримують синтетичні ХМАРП без противірусної профілактики. Це дослідження заслуговує на особливу увагу через його результати і рекомендації для клінічної практики. Виявлено, що швидкість реактивації HBV серед пацієнтів із запальним артритом становила 1,6%, що є низьким показником, але який перевищує показник низького рівня за даними АГА від 2015 р. У пацієнтів, які отримували комбінацію синтетичних ХМАРП і ГК, швидкість реактивації становила 1,7%, а серед тих, хто отримував блокатори ФНП- $\alpha$  — 1,4% [13].

Наведені результати свідчать про необхідність підвищеної уваги з боку лікарів, особливо коли йдеться про пацієнтів із високою активністю РА, які зазвичай отримують комбіновану терапію синтетичними ХМАРП і ГК. Ця комбінація є поширеним методом лікування, але потребує



**Рис. 2.** Алгоритм дій щодо HBV при ревматоїдному артриті [13]

моніторингу реактивації HBV. Значно нижчу частоту реактивації зареєстровано в пацієнтів із хронічною інфекцією HBV, які отримували противірусну профілактику. Це підтверджує ефективність противірусної профілактики щодо зменшення ризиків, пов'язаних із терапією запального артрити [13].

Для оптимізації лікування пацієнтів із запальними ревматичними захворюваннями та інфікуванням HBV слід застосовувати стратегічний підхід до скринінгу. Ідентифікація пацієнтів із високим ризиком реактивації HBV є ефективнішою стратегією, ніж проведення універсального скринінгу. Це дає змогу зосередити ресурси на тих, хто найбільше потребує інтервенції, і знизити загальні витрати на діагностику.

Проведення скринінгу на HBV до початку терапії із застосуванням синтетичних ХМАРП має важливе значення для запобігання реактивації вірусу. Рекомендують використовувати серологічний профіль (HBsAg, HBcAb, HBsAb). Це дасть змогу точно оцінити як існуючу інфекцію, так і статус імунної відповіді пацієнта.

Противірусна профілактика до імуносупресії є обов'язковою для пацієнтів, які є носіями HBsAg. Ця стратегія знижує ризик реактивації HBV під час імуносупресивного лікування, що особливо важливо при зниженні імунітету внаслідок застосування лікарських засобів (рис. 2).

Рекомендації Американської колегії ревматологів щодо ведення пацієнтів із РА та HBV (2021) наведено в табл. 1 [7].

Алгоритм лікування реактивації HBV при ревматичних захворюваннях передбачає ретельний моніторинг і за потреби раннє втручання для мінімізації ускладнень. Спільнота гепатологів пропонує стратегію, що ґрунтується на частому моніторингу й терапевтичних рішеннях залежно від ризику та стадії інфекції:

1. Регулярний моніторинг HBsAg та/або HBV ДНК (кожних 3–6 міс), а також аланінамінотрансферази (АЛТ) кожні 3 міс, особливо під час та після імуносупресії. Це дає змогу вчасно виявити зміни, які можуть вказувати на реактивацію вірусу.

2. Якщо виявлено ДНК HBV або відбувається серореверсія HBsAg, то слід негайно розпочати лікування, навіть якщо рівень ДНК HBV < 2000 МО/мл і АЛТ у нормі, особливо для пацієнтів із хронічною інфекцією та низьким ризиком реактивації.

3. Профілактика рекомендована для пацієнтів із помірним ризиком реактивації, особливо якщо вони приймають ГК тривалим курсом. Препарати ентекавір, тенофовір, тенофовір алафенамід, а також ламівудин вважають безпечними та ефективними для використання в цьому контексті.

4. Особливу увагу слід приділити пацієнтам, які приймають супутні ГК, оскільки в них вищий ризик реактивації HBV.

5. Пацієнти з HBsAg-негативними й анти-HBc-позитивними профілями, які отримують лікування ГК, мають помірний (1–10%) ризик реактивації, відповідно, їм рекомендована профілактика [5].

**Таблиця 1.** Рекомендації Американської колегії ревматологів щодо ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом і HBV (2021)

Рекомендації	Достовірність доказів	На підставі звітів PICO
Наполегливо рекомендується профілактична протівірусна терапія разом із частим спостереженням для пацієнтів, які починають лікування ритуксимабом і мають позитивний результат тесту на базові антитіла до гепатиту В (незалежно від статусу поверхневого антигена гепатиту В)	Дуже низька	PICO 82 с. 459
Наполегливо рекомендується профілактична протівірусна терапія замість частого моніторингу для пацієнтів, які починають терапію будь-яким біологічним ХМАРП або синтетичним ХМАРП і мають антитіла до ядерного антигена гепатиту В та поверхневий антиген гепатиту В	Дуже низька	PICO 83 с. 464
Частий моніторинг умовно рекомендується замість профілактичної протівірусної терапії для пацієнтів, які починають терапію будь-яким біологічним ХМАРП, окрім ритуксимабу, або синтетичним ХМАРП, і мають наявні антитіла до ядерного антигена гепатиту В та негативний поверхневий антиген гепатиту В	Дуже низька	PICO 84 с. 471

### Вакцинація проти гепатиту В

Вакцинація проти HBV відіграє важливу роль у комплексному підході до лікування пацієнтів із РА, особливо тих, хто готується до терапії ритуксимабом. За даними досліджень, вакцинація HBV не лише безпечна, а й не спричинює погіршення перебігу РА.

*Рекомендації щодо вакцинації:*

1. До початку лікування ритуксимабом слід вакцинуватися проти HBV. Це запобігає реактивації вірусу внаслідок імуносупресивної дії препаратів.

2. Моніторинг імунної відповіді: важливо вимірювати рівень антитіл після вакцинації в пацієнтів із РА, які отримують будь-які ХМАРП, щоб оцінити ефективність імунізації.

Дослідження показують, що гуморальна відповідь на вакцинацію проти HBV у пацієнтів із РА може бути зниженою (68 % порівняно з 100 % у контрольній групі). Це пов'язано з:

- літнім віком пацієнтів;
- високою активністю захворювання на момент вакцинації;
- імуносупресивною дією ритуксимабу.

Попри знижену відповідь, вакцинацію проти HBV вважають ефективною (68 %) і безпечною для використання в пацієнтів із РА. Вона може відіграти провідну роль у запобіганні ускладненням, пов'язаним із HBV, під час імуносупресивної терапії [5, 9].

### Коморбідність HCV та ревматоїдного артриту

Згідно з результатами досліджень взаємодії між HCV і РА, поширеність інфекції HCV серед пацієнтів із РА не відрізняється від такої в загальній популяції. Це свідчить про те, що РА сам по собі не підвищує ризику виникнення інфекції HCV. Ризик реактивації HCV (HCV-p) у пацієнтів із

цією інфекцією є низьким, що важливо для розуміння безпечності застосування імуносупресивної терапії в таких пацієнтів. Частота HCV-p у пацієнтів із РА, які приймають біологічні ХМАРП, значно нижча порівняно з частотою реактивації HBV. Це свідчить про потенційно більшу безпечність імунобіологічної терапії в контексті HCV. Систематичний огляд 153 пацієнтів з інфекцією HCV, які отримували блокатори ФНП- $\alpha$ , показав, що 9 % пацієнтів із РА мали підвищене вірусне навантаження HCV або великий рівень ферментів печінки. Це свідчить про важливість моніторингу зазначених показників під час застосування блокаторів ФНП- $\alpha$  [1].

### Вплив гепатиту С на перебіг ревматоїдного артриту

Дослідження, в якому порівнювали пацієнтів із РА та РА/HCV, виявило кілька важливих відмінностей у клінічному перебігу захворювання. Так, у групі РА/HCV була тривалішою ранкова скутість і більшою кількістю болісних та набряклих суглобів. Це спричинило підвищення значень індексу активності захворювання DAS28 порівняно з тими, хто мав лише РА. Пацієнти з РА/HCV також відчували виразніший біль за візуальною аналоговою шкалою болю, ніж пацієнти без HCV-інфекції. Хоча різниця за рівнем ревматоїдного фактора й титрами антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду між двома групами не була статистично значущою, пацієнти з РА/HCV мали тенденцію до вищих рівнів цих маркерів порівняно з групою РА [14, 16].

### Протівірусна терапія хронічного гепатиту С

З появою протівірусних препаратів прямої дії (ПППД) лікування HCV зазнало значного прогресу, зокрема в пацієнтів із РА. Хоча даних про ефективність та безпечність терапії ПППД у цій

**Таблиця 2.** Рекомендації Американської колегії ревматологів щодо лікування ревматоїдного артриту при супутній HCV-інфекції [18]

Варіант перебігу	Рекомендації	Достовірність доказів
Наявність інфекції HCV та прийом протівірусної терапії чи ефективне протівірусне лікування раніше	Такі самі рекомендації, як і для пацієнтів без гепатиту	Дуже низька
Наявність інфекції HCV без проведеного протівірусного лікування, або визначена потреба в протівірусній терапії	Використовуйте ХМАРП замість блокаторів ФНП-α	Дуже низька

групі пацієнтів недостатньо, попередні результати свідчать про високу ефективність цих препаратів. Зокрема, частота стійкої вірусологічної відповіді серед пацієнтів із РА, які отримували лікування за допомогою сучасних схем ПППД, становила 89%. Не зафіксовано жодного випадку невдалого лікування порівняно з результатами лікування осіб без РА.

Пацієнти з РА під час лікування ПППД тимчасово не отримували МТХ або біологічних препаратів, але після завершення курсу протівірусної терапії та елімінації вірусу HCV зареєстровано значне поліпшення імунологічного та гепатологічного статусу, а також зниження активності РА. Це свідчить про потенційну користь ПППД для поліпшення загального стану здоров'я пацієнтів із РА, інфікованих HCV. Крім того, побічні ефекти були мінімальними та не призвели до припинення застосування протівірусних препаратів, що свідчить про високий рівень безпечності цієї терапії. Однак слід пам'ятати про необхідність проведення ретельного моніторингу латентних інфекцій після елімінації HCV, зокрема туберкульозу, щоб запобігти їх реактивації [10, 18].

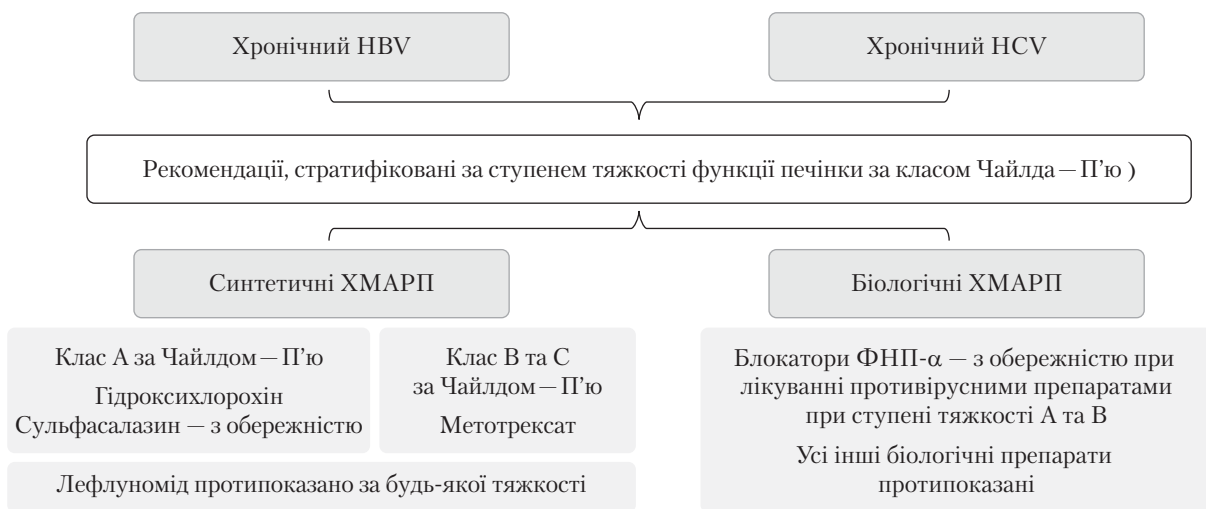
**Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки (EASL)** розробила практичні рекомендації з ведення пацієнтів із хронічним HCV,

які потребують імуносупресивної терапії для лікування РА. Згідно з цими рекомендаціями, до початку імуносупресивного лікування слід провести тестування на рівень трансаміназ, анти-HCV і РНК HCV. Це критично важливо, оскільки імуносупресивне лікування може значно погіршити перебіг HCV [6].

Блокатори ФНП-α вважають безпечними для використання в пацієнтів зі HCV, але існують обмеження при негативному статусі HCV за результатами полімеразної ланцюгової реакції. Така ситуація може потребувати особливого підходу та додаткових заходів безпеки.

Наявність хронічної інфекції HCV також може обмежувати вибір лікарських препаратів для лікування РА через їх виражену гепатотоксичність. У таких випадках лікарі часто мають обирати стратегію із забезпеченням балансу між контролем ревматичного захворювання, безпечністю та запобіганням активації вірусної інфекції.

Згідно з рекомендаціями ACR (American College of Rheumatology) та APLAR (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) для пацієнтів з РА та нелікованою HCV-інфекцією рекомендовано використовувати менш токсичні для печінки препарати, такі як сульфасалазин або гідроксихлорохін, замість агресивних МТХ,



**Рис. 3.** Рекомендації щодо лікування ревматоїдного артриту при супутній інфекції HBV та HCV залежно від ступеня тяжкості функції печінки за класом Чайлда—П'ю [3]

немає посилання на рис у тексті

лефлуноміду чи блокаторів ФНП- $\alpha$ . Це не лише знизить потенційний ризик погіршення стану печінки, а й дасть змогу уникнути додаткової імуносупресії та активації вірусної інфекції.

Щодо застосування блокаторів ФНП- $\alpha$  в лікуванні РА при ко-інфекції HCV, то, попри обмежену кількість даних, така терапія може бути безпечною, якщо одночасно проводити противірусну терапію. Така комбінація знижує ймовірність реактивації вірусу та допомагає управляти симптомами як ревматичного, так і вірусного захворювання (табл. 2) [12, 18].

*Рекомендації Європейської спілки ревматологічних асоціацій EULAR щодо лікування ревматоїдного артриту при супутній інфекції HCV [15]*

1. Використання біологічних та синтетичних ХМАРП: пацієнти із супутньою інфекцією HBV або HCV можуть безпечно використовувати біологічні та таргетні синтетичні ХМАРП. Препарат слід обирати після консультації з гепатологом, особливо з урахуванням стану вірусної інфекції.

2. Супутня противірусна профілактика та лікування: для пацієнтів із HBV рекомендовано отримати супутню противірусну профілактику, а для тих, хто інфікований HCV, — противірусне лікування. Це допомагає знизити ризик реактивації вірусу під час лікування РА.

3. Безпечне застосування біологічних ХМАРП: з-поміж біологічних ХМАРП, блокатори ФНП- $\alpha$ , абатацепт і тоцилізумаб вважають безпечними для пацієнтів із HBV. Блокатори ФНП- $\alpha$  також безпечні для використання в пацієнтів із HCV, при адекватному противірусному лікуванні.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. В. Ж., М. О. О.; збір та опрацювання матеріалу — М. О. О., В. О. Ф.; написання тексту — М. О. О., Ю. К. С.*

4. Недостатність даних для інших ХМАРП: хоча специфічних доказів щодо ризику при використанні інших ХМАРП у пацієнтів з HBV або HCV може не бути, відсутність інформації не означає, що препарати автоматично є безпечними. Необхідно ретельно зважувати потенційні ризики та переваги, керуючись клінічним досвідом і доступними даними.

## **Висновки**

Ведення пацієнтів із РА та супутніми інфекціями HBV і HCV є складним процесом. Ураження печінки в пацієнтів із РА часто перебігає безсимптомно або виявляється лише через підвищення печінкових ферментів, що може бути спричинено як самим РА, так і побічними ефектами препаратів. Це ставить перед лікарями важливе завдання вчасно діагностувати та визначити причини для адекватного менеджменту виявлених порушень. Важливим є проведення скринінгу на HBV та HCV до початку терапії РА, щоб забезпечити правильний вибір лікування та уникнути реактивації вірусу, особливо під час імуносупресивної терапії. Вакцинація проти HBV рекомендована для зниження ризиків, а виявлення та лікування вірусних інфекцій мають відбуватися в контексті індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта.

З огляду на взаємодію між РА та вірусними гепатитами, підхід до лікування має бути комплексним, з акцентом на мінімізацію ризику для печінки й оптимізацію ревматологічної терапії. Це потребує тісної співпраці ревматологів та гепатологів для досягнення найкращих можливих результатів у лікуванні пацієнтів із цими складними медичними станами.

## **Список літератури**

1. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of antitumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700-11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190.
2. Burton MJ, Curtis JR, Yang S, et al. Safety of biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in veterans with rheumatoid arthritis and hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 22;17(1):136. doi: 10.1186/s13075-015-0628-z.
3. Chogle AR. Diagnosis and management of rheumatic manifestations of hepatitis B, hepatitis C and immunodeficiency virus. *Indian Journal of Rheumatology* 2017;12(2):97-103. doi: 10.4103/injr.injr\_96\_16.
4. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.
5. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):623-5. doi: 10.1136/ard.61.7.623.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, Huston KK, Kerr G, Kremer J, Nakamura MC, Russell LA, Singh JA, Smith BJ, Sparks JA, Venkatachalam S, Weinblatt ME, Al-Gibbawi M, Baker JF, Barbour KE, Barton JL, Cappelli L, Chamseddine F, George M, Johnson SR, Kahale L, Karam BS, Khamis AM, Navarro-Millán I, Mirza R, Schwab P, Singh N, Turgunbaev M, Turner AS, Yaacoub S, Akl EA. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101387; PMCID: PMC9273041.

8. Gremese E, Gasbarrini A, Ferraccioli G. HBV and targeted synthetic (ts)DMARDs: what have we learned from bDMARDs and tsDMARDs? *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001171. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001171.
9. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019 Dec;25(8):329-34. doi: 10.1097/RHU.0000000000000877.
10. Kida T, Umemura A, Kaneshita S, et al. Effectiveness and safety of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in patients with rheumatic diseases: A case-series. *Mod Rheumatol*. 2020 Nov;30(6):1009-15. doi: 10.1080/14397595.2019.1682787.
11. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646.
12. Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Mar;22(3):357-75. doi: 10.1111/1756-185X.13513. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30809944.
13. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):724-31. doi: 10.1002/acr.23346.
14. NabilaAbd El-Hamid Gohar, et al. Impact of hepatitis C virus infection on disease activity, functional status and ultrasonography findings in Egyptian rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.07.002>.
15. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
16. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, Kerr G, Cannon GW, Baker JF. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):467-74. doi: 10.1002/acr.22463.
17. Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Jun;22(2):219-37. doi: 10.3350/cmh.2016.0024. Epub 2016 Jun 13.
18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480.
19. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
20. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.

**L. V. Zhuravlyova, M. O. Oliinyk, Y. K. Sikalo, V. O. Fedorov**

Kharkiv National Medical University

## Rheumatoid arthritis and viral hepatitis. Tactics of a rheumatologist. Literature review

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that can be accompanied by complex liver involvement. The diagnosis and differentiation of these conditions are often complicated by the rarity of liver biopsies and the similarity of symptoms to other liver diseases. Viral hepatitis B and C in the context of rheumatoid arthritis can mimic rheumatological manifestations, further complicating timely diagnosis and worsening the prognosis for patients with rheumatoid arthritis.

This literature review aims to systematize knowledge and assess the risks associated with the treatment of rheumatoid arthritis in patients with viral hepatitis B and C. Additionally, the article aims to provide recommendations for screening and treatment of viral hepatitis in these patients.

The review is based on the analysis of available literature for the last ten years, including clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, and recommendations for the treatment of viral hepatitis in patients with rheumatoid arthritis. According to the literature, liver involvement in patients with rheumatoid arthritis can be caused by the disease itself, its treatment, or viral infections. Research results emphasize the importance of regular monitoring of liver function and screening for viral hepatitis B and C before starting rheumatoid arthritis treatment and during the use of immunosuppressive drugs.

The integration of screening for viral hepatitis B and C into standard medical protocols for patients with rheumatoid arthritis before starting immunosuppressive therapy is essential. The timely detection of these infections is crucial because the treatment of hepatitis and immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis are interconnected and require a comprehensive approach. Adaptation of treatment depending on the status of viral infection is necessary to minimize liver risks and optimize the outcomes of rheumatoid arthritis treatment.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, viral hepatitis B, viral hepatitis C, treatment.