

Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Коротаева Т.В., Глухова С.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования – изучить частоту, структуру и факторы риска коморбидных инфекций (КИ) у больных спондилоартритами (СпА). **Материал и методы.** В исследование включено 332 пациента со СпА. Больные были опрошены врачом-исследователем, дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей (ДП) и ЛОР-органов. У 42% больных отмечено обострение СпА после перенесенной КИ, у 83 пациентов – более тяжелое течение КИ на фоне СпА. Документировано 63 случая серьезных КИ (СКИ), 63,5% из них – инфекции ДП и ЛОР-органов. Предикторами развития инфекций нижних ДП (НДП) и ЛОР-органов являлись применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в целом (отношение шансов, ОШ 2,018; 95% доверительный интервал, ДИ 1,221–3,335; $p=0,006$ и ОШ 1,761; 95% ДИ 1,1–2,819 соответственно; $p=0,018$) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) в частности (ОШ 2,376; 95% ДИ 1,417–3,983; $p=0,001$ и ОШ 1,833; 95% ДИ 1,123–2,994; $p=0,015$), а также продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 1,774; 95% ДИ 1,034–3,042; $p=0,037$ и ОШ 2,22; 95% ДИ 1,378–3,576; $p=0,001$). Риск развития инфекций НДП был выше при наличии хронического заболевания легких (ОШ 3,673; 95% ДИ 1,602–8,425; $p=0,002$) и индекса коморбидности Чарльсона ≥ 1 (ОШ 2,381; 95% ДИ 1,439–3,94; $p=0,001$), риск развития инфекций ЛОР-органов – при использовании >1 ГИБП (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,199–4,804; $p=0,013$) и длительности терапии метотрексатом более 5 лет (ОШ 2,478; 95% ДИ 1,053–5,831; $p=0,038$). Факторами риска развития СКИ были применение ГИБП в целом (ОШ 1,941; 95% ДИ 1,063–3,545; $p=0,031$) и иФНО α в частности (ОШ 2,246; 95% ДИ 1,218–4,139; $p=0,01$).

Заключение. Проблема КИ при СпА является весьма актуальной. У подавляющего числа больных СпА необходимо проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа.

Ключевые слова: спондилоартриты; коморбидные инфекции; инфекции дыхательных путей; инфекции ЛОР-органов; герпесвирусные инфекции; микозы; иммуносупрессивная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Борис Сергеевич Белов: belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Коротаева ТВ, Глухова СИ. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023;17(4):64–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70

Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors

Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., Korotaeva T.V., Glukhova S.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: To investigate the frequency, structure, and risk factors of comorbid infections (CI) in patients with spondyloarthritis (SpA).

Material and methods. The study included 332 patients with SpA. Patients were interviewed by the investigating physician, and additional information was obtained from medical records.

Results and discussion. Respiratory tract (RT) and ear, nose, and throat (ENT) infections ranked first in the structure of CI. Exacerbation of SpA after CI was found in 42% of patients, and more severe CI against the background of SpA was found in 83 patients. 63 cases of severe CI (SCI) were documented, 63.5% of which were infections of the RT and ENT organs. Predictors for the development of lower RT (LRT) and ENT organ infections were the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in general (odds ratio, OR 2.018; 95% confidence interval, CI 1.221–3.335; $p=0.006$ and OR 1.761; 95% CI 1.1–2.819, respectively; $p=0.018$) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in particular (OR 2.376; 95% CI 1.417–3.983; $p=0.001$ and OR 1.833; 95% CI 1.123–2.994; $p=0.015$), and disease duration of more than 5 years (OR 1.774; 95% CI 1.034–3.042; $p=0.037$ and OR 2.22; 95% CI 1.378–3.576; $p=0.001$). The risk of developing LRT infection was higher in the presence of chronic lung disease (OR 3.673; 95% CI 1.602–8.425; $p=0.002$) and Charlsson Comorbidity Index ≥ 1 (OR 2.381; 95% CI 1.439–3.94; $p=0.001$), risk of developing ENT organ infections – with the use of >1 bDMARD (OR 2.4; 95% CI 1.199–4.804; $p=0.013$) and duration of methotrexate therapy over 5 years (OR 2.478; 95% CI 1.053–5.831; $p=0.038$). Risk factors for the development of SCI were the use of bDMARDs in general (OR 1.941; 95% CI 1.063–3.545; $p=0.031$) and TNF α in particular (OR 2.246; 95% CI 1.218–4.139; $p=0.01$).

Conclusion. The problem of CI in SpA is of great importance. The vast majority of patients with SpA should be vaccinated against pneumococcal infection and influenza.

Key words: spondyloarthritis; comorbid infections; respiratory infections; infections of ENT organs; herpesvirus infections; mycoses; immunosuppressive therapy; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Contact: Boris Sergeevich Belov: belovbor@yandex.ru

For reference: Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Korotaeva TV, Glukhova SI. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):64–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70

Спондилоартриты (SpA) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современной номенклатуре, она включает анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), SpA, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), реактивный артрит, аксиальный и периферический SpA, соответствующие классификационным критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [1, 2]. Значительный прогресс в изучении этих заболеваний в последнее десятилетие, совершенствование методов диагностики и лечения, в том числе широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), привели к необходимости изучения проблемы инфекционных заболеваний у больных SpA с точки зрения не только их триггерной или патогенетической роли, но и безопасности проводимой терапии [3].

По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненного Р. Wang и соавт. [4], коморбидные инфекции (КИ) были наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) у больных АС при лечении ингибиторами интерлейкина (иИЛ) 17. В другом систематическом обзоре и метаанализе РКИ, опубликованном в 2016 г., показано значимое увеличение числа случаев любых инфекций (20%), серьезных инфекций (40%) и туберкулеза (ТБ, 250%) на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) у больных ревматоидным артритом, АС и ПсА [5]. Вместе с тем более поздний метаанализ не продемонстрировал значимого роста числа серьезных инфекционных осложнений (отношение шансов, ОШ 1,59; 95% доверительный интервал, ДИ 0,63–4,01), а также риска прекращения лечения из-за НЯ (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,95–2,54) у больных АС, находящихся на лечении иФНО α , по сравнению с группой плацебо [6].

Учитывая противоречивость имеющихся зарубежных данных, представляется необходимым проведение российского исследования, направленного на изучение КИ у больных SpA, получающих современную антиревматическую терапию.

Цель исследования — изучить частоту и структуру КИ у больных SpA, а также факторы, ассоциированные с развитием КИ.

Материал и методы. В исследование включено 332 пациента (190 мужчин, 142 женщины, средний возраст — $39,5 \pm 12,1$ года), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2022 гг. Больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Исследование одобрено Комитетом по этике НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

У 206 больных диагностирован АС, у 98 — ПсА, у 26 — недифференцированный SpA, у 2 — SpA, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Медиана (Ме) длительности заболевания составила 9 [4; 16] лет. 60% опрошенных никогда не курили. На момент включения в исследование у 157 больных индекс коморбидности Чарлсона [7] был равен 0, у 79 — 1, у 37 — 2, у 59 — ≥ 3 .

Таблица 1. Коморбидная патология у больных SpA
Table 1. Comorbid pathology in patients with SpA

| Коморбидные заболевания | n |
|---|--------|
| Хронические заболевания легких: | |
| хронический обструктивный бронхит | 13 |
| бронхиальная астма | 12 |
| Сердечно-сосудистые заболевания: | |
| гипертоническая болезнь | 73 |
| ИБС (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе) | 13 (3) |
| хроническая сердечная недостаточность | 9 |
| нарушение ритма сердца | 4 |
| Заболевания нервной системы: | |
| ОНМК в анамнезе | 6 |
| мигрень | 1 |
| Хронические заболевания органов пищеварения: | |
| язвенная болезнь желудка/ДПК | 42 |
| хронический холецистит | 25 |
| хронический гастрит | 17 |
| хронический колит | 6 |
| хронический панкреатит | 5 |
| Заболевания мочеполовой системы: | |
| мочекаменная болезнь | 26 |
| хроническая болезнь почек | 9 |
| заболевания предстательной железы | 8 |
| заболевания матки и придатков | 7 |
| Заболевания эндокринной системы: | |
| заболевания щитовидной железы | 12 |
| сахарный диабет | 11 |
| Злокачественные новообразования в анамнезе | 4 |
| Болезни кожи (за исключением псориаза) | 10 |

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 2. Терапия, проводившаяся у больных SpA, по данным анамнеза

Table 2. Therapy in patients with SpA, according to the anamnesis

| Препарат | Длительность терапии, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] | n |
|---------------|---|-----|
| СУЛЬФ | 9 [3; 24] | 199 |
| МТ | 12 [4; 36] | 180 |
| ЛЕФ | 6 [4; 13] | 39 |
| ГК | 6 [2; 30] | 108 |
| иФНО α | 19 [8; 47] | 89 |
| иИЛ17 | 8 [4; 12] | 27 |
| иИЛ12/23 | 12 [7,5; 18] | 4 |

Примечание. МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид.

В табл. 1 представлена коморбидная патология, выявленная у больных SpA, включенных в исследование, в табл. 2 — терапия, которую получали пациенты.

Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 56 больным. По данным анамнеза, один базисный противовоспалительный препарат (БПВП) получали 143 пациента, два — 102, три — 24, комби-

Таблица 3. Клиническая характеристика больных СпА, получавших различную антиревматическую терапию
Table 3. Clinical characteristics of SpA patients receiving various antirheumatic therapy

| Показатель | 1-я группа, ГИБП±БПВП/ГК (n=102) | 2-я группа, БПВП±ГК (n=118) | 3-я группа НПВП±СУЛЬФ (n=112) |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| АС/ПсА/недифференцированный СпА/СпА, ассоциированный с ВЗК, n | 64/36/1/1 | 65/41/11/1 | 77/21/14/0 |
| Мужчины/женщины, n | 58/44 | 58/60 | 74/38 |
| Возраст, годы, М±σ | 38,0±11,8 | 41,4±12,3 | 38,9±12,0 |
| Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 11 [7; 18] | 6 [3; 12] | 8 [4; 15] |
| Курение, n (%) | 38 (37,3) | 40 (33,9) | 55 (49,1) |
| Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 1 [0; 1] | 1 [0; 2] | 1 [0; 2] |

нированную терапию двумя БПВП – 22. Наиболее часто назначаемым БПВП (у 60% больных) был сульфасалазин (СУЛЬФ). Глюкокортикоиды (ГК) использовали 32,5% пациентов: у 41 из них доза составила $\leq 7,5$ мг/сут, у 60 – $\geq 7,5$ мг/сут (в том числе у 2 – ≥ 30 мг/сут) в пересчете на преднизолон, 7 больных не смогли указать дозу препарата. ГИБП применяли 102 пациента, Ме длительности терапии составила 18 [9; 42] мес. При этом один ГИБП получали 63 пациента, два – 22, три – 9, четыре – 5, пять – 2 и шесть – 1. Наиболее часто назначались иФНОα. Комбинированная терапия БПВП и ГИБП проводилась 55% пациентам. Три больных до назначения ГИБП не принимали ни БПВП, ни ГК.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Оценка связи между различными факторами и КИ проводилась с применением критерия Пирсона χ^2 и с дальнейшим построением графиков форрест-плот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Несомненный интерес представляло изучение влияния различных видов антиревматической терапии на частоту и структуру КИ. С этой целью нами выделены три группы пациентов. В 1-ю группу вошли больные, получавшие комбинированную иммуносупрессивную терапию, характеризующуюся, по данным литературы, наибольшей частотой КИ (ГИБП±БПВП/ГК). Во 2-ю группу (БПВП±ГК) включены пациенты, использовавшие МТ и/или ЛЕФ в качестве монотерапии или в комбинации с ГК, а также больные, получавшие СУЛЬФ в комбинации с ГК, т. е. лекарственные схемы, которым присуща сравнительно меньшая частота инфекционных НЯ. Пациенты 3-й группы принимали НПВП±СУЛЬФ, не вызывающие инфекционных НЯ. Иную антиревматическую терапию больные этой группы не получали. Клиническая характеристика пациентов трех групп представлена в табл. 3.

Среди пациентов 1-й и 3-й групп преобладали мужчины. Длительность заболевания в 1-й группе была значимо больше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$ для обеих групп), но не различалась во 2-й и 3-й группах ($p \geq 0,05$). Большинство пациентов во всех трех группах никогда не курили. Значимых различий по возрасту и индексу коморбидности Чарлсона между группами не выявлено ($p \geq 0,05$).

Частота и структура КИ у больных СпА отражены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей (ДП) и ЛОР-органов, второе – герпесвирусные инфекции, третье – микозы. В 10 случаях герпесвирусные инфекции были обусловлены вирусом опоясывающего герпеса (Herpes zoster, HZ), 1 пациент перенес инфекционный мононуклеоз, остальные случаи были вызваны вирусом простого герпеса. Микозы были представлены главным образом грибковыми инфекциями кожи, слизистых оболочек и ногтей. У 1 пациента, согласно выписке из истории болезни, была диагностирована микст-пневмония – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с COVID-19, осложнившаяся бактериально-грибковой инфекцией (*Klebsiella pneumoniae* 10⁸ + *Candida* 10⁴). Грибковые инфекции при АС встречались значимо чаще, чем при ПсА ($p = 0,034$), частота других КИ при этих нозологиях не различалась. У 2 пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ), а также у 1 больной, находившейся на монотерапии НПВП, был документирован ТБ: 2 случая инфильтративного ТБ легких, 1 случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Еще в 5 наблюдениях на основании положительного результата Диаскинтеста и отсутствия специфических изменений в легких по данным компьютерной томографии диагностирована латентная туберкулезная инфекция.

При оценке частоты и структуры КИ у больных СпА в зависимости от проводимой терапии получены следующие результаты. Ведущее место в трех группах занимали инфекции ДП и ЛОР-органов. Частые ОРВИ (более 3 раз в год) на фоне СпА встречались значимо чаще у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию ($p = 0,00045$ при сравнении 1-й и 2-й групп и $p = 0,03$ при сравнении 2-й и 3-й групп). Инфекции ЛОР-органов значимо чаще возникали в группе больных, имевших в анамнезе лечение ГИБП, по сравнению с пациентами, не использовавшими эти препараты ($p = 0,003$). Частота инфекций нижних ДП (НДП) в 1-й группе превышала таковую в двух других группах более чем на 10% (1-я и 2-я группы – $p = 0,013$, 1-я и 3-я группы – $p = 0,025$). Второе место во всех группах принадлежало герпесвирусным инфекциям, причем частота HZ у пациентов 1-й группы была значимо выше, чем у больных СпА, не получавших ГИБП ($p = 0,04$ при сравнении 1-й и 3-й групп). Третье место по частоте в 1-й и 3-й группах занимали микозы, во 2-й группе микозы и инфекции мочевыводящих путей встречались практически с одинаковой частотой.

Таблица 4. Частота и структура КИ у больных СпА, n (%)
Table 4. Frequency and structure of CI in patients with SpA, n (%)

| КИ | Всего | 1-я группа, ГИБП±БПВП/ГК (n=102) | 2-я группа, БПВП±ГК (n=118) | 3-я группа, НПВП±СУЛЬФ (n=112) |
|--|------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| ОРВИ | 264 (79,5) | 80 (78,4) | 96 (81,4) | 88 (78,6) |
| ОРВИ > 3 раз в год | 69 (20,8) | 31 (30,4) | 27 (22,9) | 11 (9,8) |
| Грипп | 61 (18,4) | 22 (21,6) | 17 (14,4) | 22 (19,6) |
| Тонзиллит | 103 (31,0) | 42 (41,2) | 37 (31,4) | 24 (21,4) |
| Синусит | 51 (15,4) | 17 (16,7) | 18 (15,3) | 16 (14,3) |
| Отит | 37 (11,1) | 14 (13,7) | 12 (10,2) | 11 (9,8) |
| Пневмония | 51 (15,4) | 19 (18,6) | 17 (14,4) | 15 (13,4) |
| Острый бронхит | 52 (15,7) | 24 (23,5) | 12 (10,2) | 16 (14,3) |
| COVID-19 | 76 (22,9) | 22 (21,6) | 30 (25,4) | 24 (21,4) |
| Герпесвирусные инфекции | 163 (49,0) | 48 (47,1) | 61 (51,7) | 54 (48,2) |
| Опоясывающий герпес | 10 (3,0) | 6 (5,9) | 3 (2,5) | 1 (0,9) |
| Микозы | 75 (22,6) | 26 (25,5) | 23 (19,5) | 26 (23,2) |
| Инфекции мочевыводящих путей | 58 (17,5) | 19 (18,6) | 24 (20,3) | 15 (13,4) |
| Инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит) | 53 (16,0) | 18 (17,7) | 18 (15,3) | 17 (15,2) |
| Инфекции половых органов | 25 (7,5) | 9 (8,8) | 7 (5,9) | 9 (8,0) |
| Инфекции кожи | 22 (6,6) | 11 (10,8) | 6 (5,1) | 5 (4,5) |
| Кишечные инфекции | 21 (6,3) | 6 (5,9) | 9 (7,6) | 6 (5,4) |
| ТБ и латентная туберкулезная инфекция | 8 (2,4) | 4 (3,9) | 0 | 4 (3,6) |
| Хронический гепатит В | 2 (0,6) | 0 | 2 (1,7) | 0 |
| Хронический гепатит С | 5 (1,5) | 2 (1,9) | 0 | 3 (2,7) |
| Другие | 9 (2,7) | 3 (2,9) | 2 (1,7) | 4 (3,6) |

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Однофакторный анализ показал, что продолжительность заболевания более 5 лет, применение ГИБП в целом и иФНОα в частности являлись значимыми предикторами развития инфекций как НДП, так и ЛОР-органов. Более того, с риском развития инфекций НДП ассоциировались наличие хронического заболевания легких и индекс коморбидности Чарлсона ≥ 1 , с риском развития инфекций ЛОР-органов – использование более 1 ГИБП и длительность терапии МТ более 5 лет (рис. 1, 2).

Кроме того, большая продолжительность заболевания была связана с риском развития герпесвирусных инфекций (ОШ 1,988; 95% ДИ 1,247–3,168; $p=0,004$), инфекций глаз (ОШ 2,817; 95% ДИ 1,321–6,008; $p=0,007$), инфекций кожи (ОШ 11,55; 95% ДИ 1,533–87,027; $p=0,018$). Риск возникновения герпесвирусных инфекций был выше у больных с коморбидными состояниями (ОШ 1,715; 95% ДИ 1,11–2,649; $p=0,015$), инфекций кожи – у больных, получавших терапию несколькими БПВП как последовательно, так и в комбинации (ОШ 2,518; 95% ДИ 1,044–6,076; $p=0,04$), кишечных ин-

фекций – у пациентов, применявших иФНОα (ОШ 35,575; 95% ДИ 1,982–638,409; $p=0,015$).

У 53 пациентов были зарегистрированы 63 случая серьезных КИ (СКИ), т. е. инфекций, потребовавших госпитализации или внутривенного введения антибиотиков (рис. 3).

В 63,5% случаев СКИ были представлены инфекциями ДП и ЛОР-органов. У 21 больного отмечалась пневмония (в том числе у 12 она была вызвана инфекцией SARS-CoV-2), у 9 – острый тонзиллит, у 5 – острый синусит, по 2 пациента имели острый бронхит и отит, 1 – инфекцию SARS-CoV-2 без поражения легких.

У пациентов, получавших ГИБП, выявлено значимо большее число случаев СКИ по сравнению с пациентами, которым такая терапия не проводилась (22,5 и 13% соответственно; $p=0,038$). Применение ГИБП в целом и иФНОα в частности было независимым фактором риска развития СКИ (рис. 4).

Об обострении СпА после перенесенной КИ сообщили 42% больных, о более тяжелом течении привычных (сезонных)

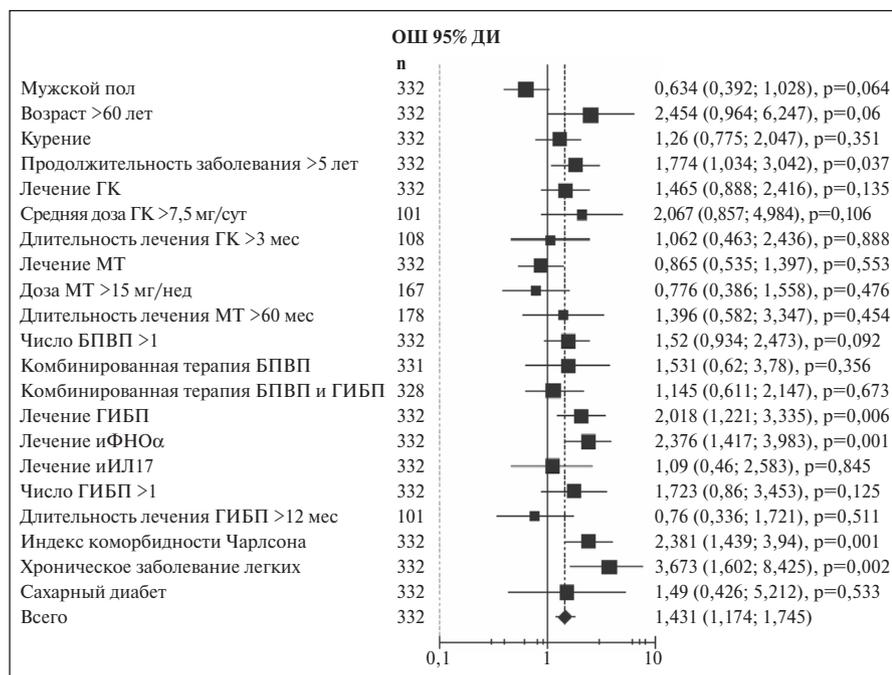


Рис. 1. Факторы риска развития инфекций НДП
Fig. 1. Risk factors for developing LRT infections

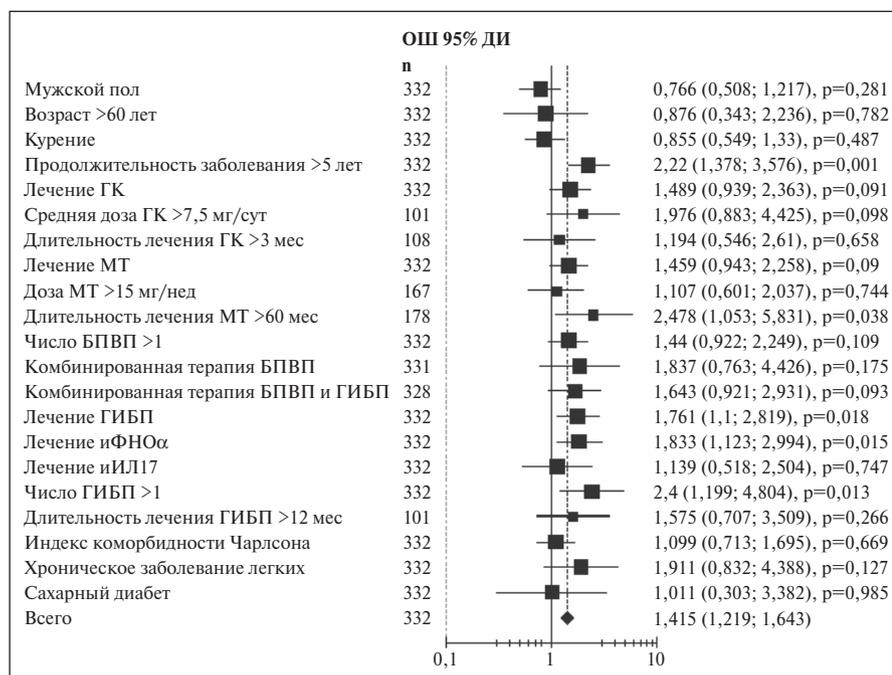


Рис. 2. Факторы риска развития инфекций ЛОР-органов
Fig. 2. Risk factors for the development of ENT infections

инфекций – 83 пациента; у 26 больных из-за развившихся КИ была изменена терапия. Следует подчеркнуть, что только 13 пациентов были привиты против пневмококковой инфекции, 27 проводилась ежегодная вакцинация против гриппа.

Обсуждение. Полученные данные показывают, что лидирующее место в структуре КИ у больных СпА занимают инфекции ДП и ЛОР-органов. Это подтверждается и ре-

зультатами ряда зарубежных исследований [8–10]. Кроме того, частота инфекций указанной локализации при назначении ГИБП была значимо выше, чем у больных, которые не получали эти препараты, что согласуется с данными других авторов. В частности, в метаанализе, выполненном китайскими учеными, риск инфекций верхних ДП у больных СпА, получавших ГИБП и таргетные БПВП, в целом был повышен в 1,17 раза, а у пациентов с аксиальным СпА на фоне терапии иФНОα – в 1,37 раза [11]. В другом исследовании использование ИНФ у больных СпА являлось независимым фактором риска развития внебольничной пневмонии, требующей госпитализации (относительный риск, ОР 2,55; p=0,04), в то время как связи между лечением БПВП и развитием тяжелой внебольничной пневмонии не выявлено [12]. По данным N. Frede и соавт. [13], возникновение инфекций НДП было связано с хроническим заболеванием легких (ОР 17,44; p=0,006), что также продемонстрировано в нашем исследовании. Другим фактором риска инфекций НДП являлось число примененных ГИБП (ОР 1,72; p=0,017), в нашей же работе данный фактор ассоциировался с развитием инфекций ЛОР-органов.

Вместе с тем проведенное исследование показало крайне низкий охват вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа у больных СпА. При этом наш опыт и результаты исследований зарубежных авторов свидетельствуют о том, что вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа является безопасной, иммуногенной и эффективной и ее следует настоятельно рекомендовать большинству пациентов ревматологического профиля, в том числе больным СпА. Этот тезис особенно актуален для тех пациентов, которым планируется или уже проводится терапия ГИБП [14–16].

Не установлено взаимосвязи возникновения двух других ведущих КИ (герпесвирусных инфекций и микозов) с терапией, которую получали пациенты.

В ранее проведенных исследованиях отмечено нарастание риска НЗ у больных СпА, леченных МТ, ГК, иФНОα [17–19]. В то же время следует помнить о потенциальном риске развития грибковых инфекций при назначении иИЛ17 [20].

В нашей работе факторами риска возникновения некоторых КИ также являлись большая продолжительность СпА и коморбидные заболевания. Вместе с тем некоторые авторы указанные ассоциации не подтверждают [21].

В работе L. Quartuccio и соавт. [22] наиболее частыми СКИ у больных РА, ПсА/тяжелым псориазом и АС, получающих ГИБП, были инфекции ДП, встречавшиеся в 53,5; 35,4 и 37,5% случаев соответственно. Продемонстрирована связь между значением индекса коморбидности Чарлсона (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,19–1,52; $p < 0,0001$) и риском развития СКИ; в нашем исследовании указанный фактор ассоциировался с развитием инфекций НДП. По данным итальянских авторов, значимыми предикторами СКИ у больных СпА, леченных иФНО α , были прием ГК ($p=0,012$), возраст на момент начала терапии иФНО α ($p=0,03$), число сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$), мужской пол ($p=0,012$) [8]. Согласно нашему исследованию, фактором риска развития СКИ было только применение ГИБП (в частности, иФНО α).

Заключение. Таким образом, проблема КИ при СпА является весьма актуальной. Полученные данные убедительно свидетельствуют о нарастании частоты КИ у больных СпА, получавших иммуносупрессивную терапию, особенно ГИБП. Учитывая главенствующую роль инфекций ДП и ЛОР-органов в структуре КИ в целом и СКИ в частности, у этой когорты пациентов необходимо проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа. Данный подход будет способствовать предупреждению возможных инфекционных осложнений и, следовательно, повышению эффективности антиревматической терапии.



Рис. 3. Структура СКИ у больных СпА
Fig. 3. The structure of SCI in patients with SpA

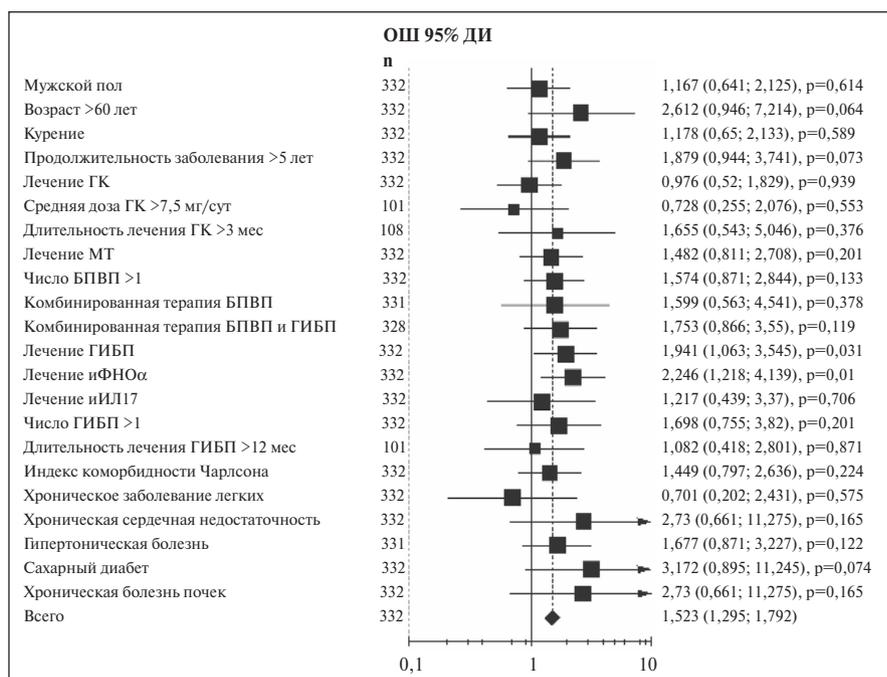


Рис. 4. Факторы риска развития СКИ у больных СпА
Fig. 4. Risk factors for the development of SCI in patients with SpA

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84-88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84-88. (In Russ.)].
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
3. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4): 414-420.

[Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes SF. Reactive arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2015;53(4):414-420. (In Russ.)].
4. Wang P, Zhang S, Hu B, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8): 3053-3065. doi: 10.1007/s10067-020-05545-y. Epub 2021 Jan 12.
5. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
6. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, et al.

The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis—a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Apr;54(2):234-243. doi: 10.1007/s12016-017-8623-6.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87) 90171-8.
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al; GISEA group. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: A survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):649-655. Epub 2019 Feb 11.
9. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al.

- Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 21; 22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
10. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafrilla B, et al. BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: Incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011 Nov 12;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032. Epub 2011 Apr 22.
11. Hu L, Man S, Ji X, et al. Risk of infections of biological and targeted drugs in patients with spondyloarthritis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Apr 20;135(8):911-919. doi: 10.1097/CM9.0000000000001928.
12. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, et al. Hong Kong Society of Rheumatology. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 13;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618. eCollection 2020.
13. Frede N, Rieger E, Lorenzetti R, et al. Respiratory tract infections and risk factors for infection in a cohort of 330 patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Front Immunol*. 2022 Oct 26;13:1040725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040725. eCollection 2022.
14. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС и др. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(1-2):39-44. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, et al. Immunogenicity, safety, and clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2022;67(1-2):39-44. (In Russ.)].
15. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. Медицинский совет. 2018;(12):106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskii sovet*. 2018;(12):106-110. (In Russ.)].
16. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
17. Wong SCT, Li IWS, Ng AHY, et al. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2020 Feb;23(2):189-196. doi: 10.1111/1756-185X.13694. Epub 2019 Sep 6.
18. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12;12:153-161. doi: 10.2147/CLEP.S239511. eCollection 2020.
19. Lim DH, Kim YJ, Kim SO, et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort data-base. *Mod Rheumatol*. 2018 Jan;28(1):168-173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034. Epub 2017 May 26.
20. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):47-62. doi: 10.1111/bjd.15015. Epub 2017 Jun 1.
21. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255. Epub 2014 Aug 13.
22. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19;15:87-93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003. eCollection 2019 Jan.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2023/8.06.2023/13.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 1021051503137-7 as a part of government task.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Баранова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>