

Серьезные коморбидные инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: частота, структура, факторы риска

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

Серьезные коморбидные инфекции (СКИ) — инфекции, развивающиеся на фоне основного заболевания и требующие госпитализации и/или внутривенного введения антибактериальных препаратов. В структуре коморбидной инфекционной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС) на долю СКИ приходится не более 4%. Однако именно они являются непосредственной причиной смерти этих пациентов. Развитию СКИ у пациентов с ВЗС способствуют различные факторы, в том числе социально-демографические, а также связанные непосредственно с самим ВЗС, включая проводимую терапию.

В статье рассматриваются частота, структура, факторы риска СКИ у пациентов с ВЗС.

Ключевые слова: серьезные коморбидные инфекции; ревматоидный артрит; спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; псориазический артрит; факторы риска; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Марина Михайловна Баранова; baranovamarina103@gmail.com

Для ссылки: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС. Серьезные коморбидные инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2025;19(2):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-107-112

Severe comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases: frequency, structure, risk factors

Baranova M.M., Muravyova N.V., Belov B.S.

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

Severe comorbid infections (SCI) are infections that develop against the background of the underlying disease and require hospitalization and/or intravenous administration of antibacterial drugs. In the structure of comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases (IJD), the number of SCI does not exceed 4%. However, they are the direct cause of death in these patients. Various factors, including sociodemographic factors, as well as factors directly related to the IJD itself, including therapy, contribute to the development of SCI. This article discusses the incidence, structure and risk factors in patients with IJD.

Keywords: severe comorbid infections; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; risk factors; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Contact: Marina Mikhailovna Baranova; baranovamarina103@gmail.com

For reference: Baranova MM, Muravyova NV, Belov BS. Severe comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases: frequency, structure, risk factors. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-107-112

Серьезные коморбидные инфекции (СКИ) — инфекции, которые развиваются на фоне основного заболевания и требуют госпитализации и/или внутривенного введения антибактериальных препаратов. Хотя СКИ у больных с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС) наблюдаются гораздо реже, чем инфекции, не соответствующие критериям СКИ (1,4 против 34,9 на 100 пациенто-лет) [1], именно СКИ являются непосредственной причиной смерти этих пациентов. Так, в исследовании бразильских ученых летальность по причине СКИ у больных ревматоидным артритом (РА) составила 17%, уступив лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы (35,1%) [2]. По данным корейских авторов, смертность от инфекционных заболеваний (отношение шансов,

ОШ 4,41; 95% доверительный интервал, ДИ 1,60–12,17), в частности от пневмонии (ОШ 3,92; 95% ДИ 1,46–10,53), была значимо выше в группе пациентов с РА, чем в популяции в целом [3]. Таким образом, СКИ являются актуальной проблемой для пациентов с ВЗС — РА и спондилоартритами (SpA). При этом несомненный интерес представляют изучение частоты и структуры СКИ у пациентов с ВЗС, а также выявление факторов, способствующих их развитию у этой категории больных.

Частота и структура СКИ у пациентов с ВЗС

Согласно имеющимся данным, частота СКИ у пациентов с ВЗС значительно различается в зависимости от типа кли-

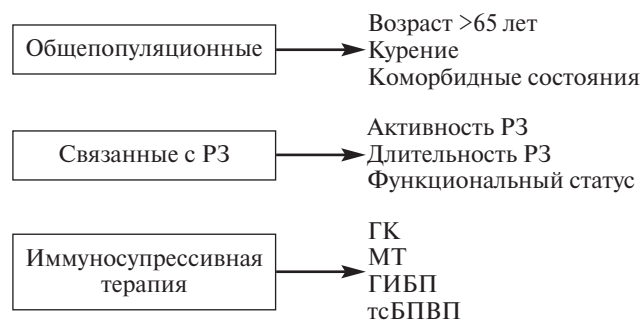
нического исследования и других факторов, характеризующих популяцию пациентов. Так, в систематическом обзоре и метаанализе исследований частота СКИ у больных псориатическим артритом (ПсА) и аксиальным спондилоартритом (аксСпА) составила 1,09 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,85–1,35). При этом наименьшая частота СКИ регистрировалась в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) – 0,77 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,41–1,20), а наибольшая – в обсервационных исследованиях – 1,68 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 1,03–2,47) [4]. Такие различия могут быть обусловлены по меньшей мере тремя причинами. Во-первых, ограничением по объему и, что важнее, по времени проведения РКИ, в связи с чем поздно развившиеся нежелательные явления (включая СКИ) могут не попасть в отчет об исследовании. Во-вторых, жесткими критериями отбора в РКИ, не допускающими включение пациентов с различными коморбидными состояниями, что не соответствует условиям реальной клинической практики и также может повлиять на частоту возникновения СКИ. В-третьих, феноменом publication bias, т. е. систематической ошибкой, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, в частности спонсируемых фармацевтическими компаниями или из других источников.

Согласно результатам анализа пяти регистров больных РА (Consortium of Rheumatology Research of North America – CORRONA, Swedish Rheumatology Quality of Care Register, Norfolk Arthritis Register, CORRONA International, Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis), стандартизированные по полу и возрасту показатели заболеваемости СКИ находились в диапазоне от 1,14 до 1,62 на 100 пациенто-лет [5]. В немецком регистре RABBIT частота СКИ составила 2,3 на 100 пациенто-лет. Наиболее распространенными были инфекции дыхательных путей (ДП) – 50%, реже встречались инфекции, вызванные вирусом опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*, HZ), – 13%, пиелонефрит и острые бактериальные инфекции кожи – по 11%. Летальный исход как следствие СКИ наблюдался в 3 случаях (инфекции нижних ДП) [6]. В итальянском регистре GISEA частота СКИ на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) у больных РА (n=2769) составила 3,2 на 100 пациенто-лет, у больных СпА (n=3321) – 4,4 на 100 пациенто-лет. Наиболее часто СКИ развивались у больных РА и СпА, получавших инфликсимаб (ИНФ), – 6,5 и 6,1 на 100 пациенто-лет соответственно. Ведущими локализациями СКИ у больных РА были ДП и мочевыводящие пути (МВП), у больных СпА – ДП и кожа, на бактериальную этиологию приходилось от 58,3 до 75,7% случаев СКИ с верифицированным инфекционным агентом [7, 8]. ДП как наиболее частая локализация СКИ у пациентов с ВЗС, получавших различную противоревматическую терапию, отмечена и в двух других исследованиях [9, 10]. Вместе с тем, согласно данным ретроспективного исследования, проведенного в Западной Австралии в 2006–2016 гг., заболеваемость СКИ у больных РА, которым назначали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), составила 8,98 на 100 пациенто-лет, при этом 47,8% из этих СКИ развились на фоне терапии иФНО α : наиболее часто регистрировались СКИ кожи и мягких тканей (28%), несколько реже – инфекции ДП (26%), а третье место занимали СКИ МВП (20%) [11]. Инфекции кожи и мягких тканей были наиболее частыми СКИ у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС),

по данным анализа долгосрочной безопасности адалимумаба (АДА), однако в общей когорте больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) лидирующее место в структуре СКИ занимала пневмония – 0,6 на 100 пациенто-лет [12]. Нарастание частоты СКИ кожи и мягких тканей в двух указанных выше исследованиях, вероятно, можно объяснить физиологической ролью ФНО α в защите кожи и мягких тканей, которая нарушается на фоне лечения иФНО α [13]. Терапия как фактор риска СКИ будет рассмотрена ниже.

Факторы, связанные с развитием СКИ, у пациентов с ВЗС

Можно выделить три группы факторов риска развития СКИ у больных с ИВРЗ (см. рисунок). *Первая группа* – общепопуляционные (социально-демографические) факторы, которые обуславливают тяжелое течение инфекционных заболеваний не только у больных ВЗС, но и в популяции в целом. К ним относятся пожилой возраст (>65 лет), низкий уровень образования и дохода, плохое питание, проживание в эпидемически неблагоприятных регионах, курение, наличие хронической патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек с развитием хронической почечной недостаточности, сахарный диабет, ожирение, общее число сопутствующих заболеваний (индекс коморбидности), СКИ в анамнезе [14].



Факторы, способствующие развитию СКИ у пациентов с ИВРЗ. РЗ – ревматическое заболевание; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
Factors contributing to the development of SCD in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. РЗ – rheumatic disease; ГК – glucocorticoids; МТ – methotrexate; тсБПВП – targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

Вторая группа – факторы, непосредственно связанные с наличием ИВРЗ *per se*, в частности с активностью болезни. Так, в наблюдательном исследовании с участием 20 361 больных РА самый низкий уровень заболеваемости СКИ отмечен в группе пациентов с ремиссией/низкой активностью, оцениваемой по шкале PAS (Patient Activity Score), – 13,4 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 12,4–14,6), в то время как при умеренной активности данный показатель был равен 26,7 (95% ДИ 25,1–28,5), а при высокой – 41,3 (95% ДИ 32,5–52,4) [9]. Согласно данным ретроспективного анализа регистра CORRONA, вероятность развития СКИ у пациентов с низкой активностью РА по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index) была выше в 1,69 раза, а при умеренной/высокой активности – в 2,08 раза, чем у больных с устойчивой ремиссией заболевания [15]. По данным К. Thomas и соавт. [6], больные РА, у которых развивались СКИ, имели большую продол-

Риск СКИ у пациентов с РА при лечении ГИБП/тсБПВП [25, в модификации]

The risk of SCI in patients with RA treated with bDMARDs/tsDMARDs ([25] in modification)

Источник	База данных	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	cOP (95% ДИ)
S.K. Chen и соавт., 2020 [26]	БДСП	АБЦ	иФНОα	0,78 (0,64; 0,95)
Н.Н. Chen и соавт., 2021 [27]	БДСП	ЭТЦ АДА ГЛМ ТЦЗ	АБЦ	1,52 (0,45; 5,14) 2,15 (0,63; 7,26) 1,24 (0,27; 5,58) 1,90 (0,38; 9,61)
K.L. Grøn и соавт., 2020 [28]	DANBIO	АБЦ ТЦЗ АБЦ	РТМ ТЦЗ	0,95 (0,83; 1,10) 0,98 (0,86; 1,12) 0,98 (0,86; 1,10)
H.L. Jeon и соавт., 2021 [29]	БДСП	ТЦЗ	иФНОα	1,00 (0,90; 1,11)
J.M. Kremer и соавт., 2021 [30]	CORRONA	ТОФА	ГИБП	0,99 (0,75; 1,30)
F. Montastruc и соавт., 2019 [31]	БДСП	АБЦ	Другие ГИБП	1,04 (0,89; 1,21)
G. Ozen и соавт., 2019 [32]	FORWARD	АБЦ	Другие ГИБП	0,37 (0,18; 0,75)
A. Pawar и соавт., 2020 [33]	БДСП	ТОФА	АБЦ АДА ЦЗП ЭТЦ ГЛМ ИНФ ТЦЗ	1,20 (0,97; 1,49) 1,06 (0,87; 1,30) 1,02 (0,80; 1,29) 1,41 (1,15; 1,73) 1,23 (0,94; 1,62) 0,81 (0,65; 1,00) 1,17 (0,89; 1,53)
V. Patel и соавт., 2021 [34]	БДСП	иФНОα не иФНОα	АБЦ	1,48 (1,26; 1,75) 1,46 (1,28; 1,66)
T.A. Simon и соавт., 2019 [35]	БДСП	АБЦ	Другие ГИБП	1,06 (0,96; 1,17)

Примечание. Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистически значимые размеры эффекта. БДСП – база данных страховых претензий (Claims dataset); cOP – скорректированный относительный риск; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол.

жительность заболевания ($p=0,014$) и худший функциональный статус ($p=0,002$), что также можно выделить в качестве факторов риска СКИ, ассоциированных с ИВРЗ.

В качестве *третьего фактора* риска СКИ рассматривается иммуносупрессивная терапия.

ГК и МТ

Роль ГК как фактора риска развития инфекций и их осложнений подтверждена многочисленными исследованиями. Например, в работе, основанной на базе данных FORWARD, применение ГК было наиболее значимым фактором риска возникновения СКИ [9]. Как показал многофакторный анализ, применение ГК у пациентов как с РА, так и со СпА способствовало развитию СКИ на фоне терапии иФНОα [7, 8]. В исследовании C.S. Moua и соавт. [16] прием ГК в дозе $>7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциировался с нарастанием риска СКИ у больных АС в 4 раза [16]. По данным регистра RABBIT, у больных РА суточная доза преднизолона >10 мг повышала риск развития СКИ в 4,8 раза. Другие авторы также констатировали нарастание риска СКИ у больных РА на фоне повышения дозы ГК. С. Roubille и соавт. [17] установили, что значимое увеличение частоты СКИ вызывал как сам факт применения ГК ($p=0,009$), так и нарастание их кумулятивной дозы ($p=0,024$). M.D. George и соавт. [18] проанализировали данные двух крупных национальных баз Medicare и Optum. Частота СКИ, требующих госпитализации, у пациентов из

программы Medicare в течение года при отсутствии терапии ГК составила 8,6%, при дозе ГК ≤ 5 мг/сут – 11%, 5–10 мг/сут – 14,4%, >10 мг/сут – 17,7% (для всех случаев $p<0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК), а у пациентов из программы Optimum – соответственно 4,0; 5,2; 8,1 и 10,6% (для всех случаев $p<0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК).

Большинство исследователей считают монотерапию МТ относительно безопасной, поскольку, несмотря на повышение частоты инфекций ДП и кожи (в первую очередь НЗ), она не ассоциировалась с увеличением частоты СКИ [14, 19]. Однако японские авторы установили связь терапии МТ у больных РА с развитием тяжелой пневмоцистной пневмонии, требующей госпитализации [20]. Комбинированная терапия ГИБП и МТ может приводить к нарастанию частоты СКИ. В частности, по данным L. Quartuccio и соавт. [21], ежегодное количество назначений базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), главным образом МТ, коррелировало с нарастанием частоты СКИ (относительный риск, ОР 1,08; 95% ДИ 1,05–1,12; $p<0,0001$) у больных Пса/тяжелым псориазом и АС, получающих ГИБП (соответственно 35,4 и 37,5%).

ГИБП и тсБПВП

Согласно данным общенационального шведского когортного исследования ARTIS, частота СКИ у больных РА, получающих ГИБП/тсБПВП, более чем в 2 раза, а частота

HZ и туберкулеза (ТБ) более чем в 3 раза превышала популяционную. Наиболее часто СКИ развивались у пациентов, находившихся на терапии ИНФ и ритуксимабом (РТМ), у этих пациентов зарегистрировано на 30% больше случаев СКИ, чем у пациентов, которым назначался этанерцепт (ЭТЦ). А при использовании барицитиниба (БАРИ) и тофацитиниба (ТОФА) частота HZ была почти в 4 раза выше, чем на фоне лечения ЭТЦ [22]. В обзоре, посвященном безопасности противоревматической терапии, во всех исследованиях, имевших низкий уровень систематической ошибки, отмечено нарастание частоты СКИ (в 1,1–1,8 раза) в популяции больных, получавших ГИБП (главным образом, иФНОα), по сравнению с пациентами, которые использовали БПВП [23]. Вклад различных иФНОα в риск развития СКИ трудно определить из-за нехватки прямых сравнительных исследований. Тем не менее метаанализ 12 обсервационных исследований показал более низкую частоту возникновения СКИ (ОР 0,6; 95% ДИ 0,4–1,0; $p=0,04$) и ТБ (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; $p=0,003$) на фоне лечения ЭТЦ по сравнению с терапией ИНФ или АДА, однако неоднородность исследований в отношении СКИ была высокой, в связи с чем нельзя исключить риск систематической ошибки [24]. Напротив, по данным 10-летнего ретроспективного исследования, у пациентов, получавших АДА, СКИ развивались реже (5,3 на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, которым проводилась терапия другими иФНОα, включая ЭТЦ, голимумаб (ГЛМ) и ИНФ (7,6; 12,1 и 34,5 на 100 пациенто-лет соответственно) [11].

Результаты исследований, в которых сравнивался риск развития СКИ на фоне терапии различными ГИБП и тсБПВП, представлены в таблице.

М. Aureal и соавт. [4] на основании данных метаанализа оценили частоту СКИ у пациентов с ПсА и аксСпА, получающих различные ГИБП. Так, наиболее часто СКИ регистрировались на фоне терапии иФНОα: 1,36 и 1,24 на 100 пациенто-лет у больных ПсА и аксСпА соответственно. Реже СКИ отмечались при использовании ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 – 0,97 и 1,20 на 100 пациенто-лет и иИЛ12/23 – 0,29 на 100 пациенто-лет [4]. Анализ датского регистра DANBIO не выявил существенных различий в частоте СКИ у пациентов, получавших АБЦ и ТЦЗ по сравнению с РТМ, а также АБЦ по сравнению с ТЦЗ. В то же время в систематическом обзоре, подготовленном экспертами EULAR, отмечен ряд исследований, в которых у больных РА продемонстрировано нарастание риска развития СКИ на фоне терапии иФНОα, ТЦЗ, по сравнению с АБЦ в 1,24–2,15 раза. Однако для большинства работ уровень систематической ошибки был высоким [25]. Данные, касающиеся более новых препаратов, таких как ингибиторы Янус-киназ, в определенной степени противоречивы. В отдельных исследованиях сообщалось о нарастании риска СКИ при терапии ТОФА в 1,02–1,41 раза по сравнению с таковым при использовании иФНОα и ТЦЗ [33]. Вместе с тем в регистре CORRONA подобного увеличения риска СКИ при применении ТОФА по сравнению с различными ГИБП не отмечалось [30]. В других работах встречаемость СКИ при использовании ТОФА, БАРИ и упадациитиниба у больных РА и ПсА была сопоставима с таковой на фоне применения АДА, причем частота инфекций нарастала при назначении

более высоких доз препаратов [36, 37]. Существуют исследования, согласно которым применение тсБПВП может приводить к увеличению частоты HZ, который у пациентов с ВЗС может протекать тяжело. В частности, в регистре RABBIT применение тсБПВП ассоциировалось с повышением риска HZ у больных РА в 3,6 раза (95% ДИ 2,3–5,4) [6]. При этом реактивация латентной HZ-инфекции рассматривается рядом авторов как «класс-специфическая» неблагоприятная реакция при лечении тсБПВП [38, 39].

Иммуносупрессивная терапия как фактор риска развития СКИ у больных ВЗС, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой)

В одномоментное ретроспективное исследование, проведенное на базе НИИР им. В.А. Насоновой, было включено 122 больных РА. Средний возраст на момент включения в исследование – $45,25 \pm 15,89$ года, длительность заболевания – $14,4 \pm 13,2$ года. Большую часть когорты составляли женщины (87,7%) с III (55,6%) и IV (30,9%) рентгенологических стадиями и высокой активностью заболевания (53,6%). ГК в дозе $>7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон получали 38 больных, ГИБП, по данным анамнеза, – 24%. Проводилось анкетирование пациентов, при этом использовались данные медицинской документации. Частота СКИ у больных РА составила 23,7%. Наиболее частой СКИ была пневмония (62,9%). Применение ГК у больных РА повышало риск развития СКИ (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,3–5,6; $p=0,005$), в то же время связи между терапией БПВП/ГИБП и развитием СКИ не выявлено [40].

В сходном по дизайну исследовании, включавшем больных СпА ($n=332$), среди которых большинство составляли мужчины ($n=190$) среднего возраста ($39,5 \pm 12,1$ года) со средней длительностью заболевания 9 лет, частота СКИ достигала 16%. При этом инфекции ДП и ЛОР-органов значимо преобладали в структуре СКИ у больных СпА (63,5%; $p=0,0024$). Применение ГИБП в целом и иФНОα в частности являлось предиктором развития инфекций нижних ДП (ОШ 2,018 и 2,376 для ГИБП и иФНОα соответственно; $p \leq 0,031$) [41].

Заключение

Таким образом, пациенты с ВЗС более подвержены развитию СКИ по сравнению с популяцией в целом. У больных с ВЗС, несмотря на широкий спектр СКИ, лидирующее место занимают инфекции ДП и ведущим этиологическим фактором являются бактерии. В качестве факторов риска развития СКИ отмечены: возраст (>65 лет), коморбидная патология, активность и продолжительность ИВРЗ, функциональный статус. При этом не существует абсолютно безопасных с точки зрения риска возникновения СКИ препаратов, поскольку различные механизмы их действия определяют существование так называемых класс-специфических СКИ. Профилактика и мониторинг СКИ – неотъемлемая часть курации пациентов с ВЗС. При этом одним из наиболее эффективных методов профилактики СКИ остается вакцинация, вопросы эффективности и безопасности которой по-прежнему сохраняют актуальность для пациентов с ИВРЗ.

1. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med*. 2014 Mar 22;12:77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.
2. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2221-8. doi: 10.3899/jrheum.150166. Epub 2015 Oct 15.
3. Choi IA, Lee JS, Song YW, Lee EY. Mortality, disability, and healthcare expenditure of patients with seropositive rheumatoid arthritis in Korea: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2019 Jan 8;14(1):e0210471. doi: 10.1371/journal.pone.0210471.
4. Aureal M, Seauve M, Laplane S, et al. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies. *RMD Open*. 2023 Sep;9(3):e003064. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003064.
5. Yamanaka H, Askling J, Berglund N, et al. Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme. *RMD Open*. 2017 Oct 10;3(2):e000498. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000498.
6. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Incidence, risk factors and validation of the RABBIT score for serious infections in a cohort of 1557 patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2223-2230. doi: 10.1093/rheumatology/keaa557.
7. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):225-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. 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. Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019 Jun 9;5(1):e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
10. 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.
11. Sharma C, Keen H. Ten-year retrospective review of the incidence of serious infections in patients on biologic disease modifying agents for rheumatoid arthritis in three tertiary hospitals in Western Australia. *Intern Med J*. 2019 Apr;49(4):519-525. doi: 10.1111/imj.14109.
12. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):364-380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8.
13. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2368-76. doi: 10.1002/art.21978.
14. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, et al. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Feb 1;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509.
15. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679-684. doi: 10.1002/acr.23426.
16. Moura CS, Rahme E, Maksymowych WP, et al. Use of disease-modifying anti-rheumatic or anti-tumour necrosis factor drugs and risk of hospitalized infection in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2019 Mar;48(2):121-127. doi: 10.1080/03009742.2018.1470253. Epub 2018 Aug 16.
17. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3738-3746. doi: 10.1093/rheumatology/keaa850.
18. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a Cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 1;173(11):870-878. doi: 10.7326/M20-1594. Epub 2020 Sep 22.
19. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):323-330. doi: 10.1097/BOR.0000000000000389.
20. Hashimoto A, Suto S, Horie K, et al. Incidence and Risk Factors for Infections Requiring Hospitalization, Including Pneumocystis Pneumonia, in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:6730812. doi: 10.1155/2017/6730812. Epub 2017 Oct 18.
21. 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.
22. Frisell T, Bower H, Morin M, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023 May;82(5):601-610. doi: 10.1136/ard-2022-223762.
23. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.
24. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb;20(2):161-168. doi: 10.1111/1756-185X.12970.
25. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):107-118. doi: 10.1136/ard-2022-223357.
26. Chen SK, Liao KP, Liu J, et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jan;72(1):9-17. doi: 10.1002/acr.23824. Epub 2019 Nov 29.
27. Chen HH, Lin CH, Wang CY, et al. Association of hospitalised infection with socioeconomic status in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics or tofacitinib: a population-based cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 12;8:696167. doi: 10.3389/fmed.2021.696167.
28. Grøn KL, Grintborg B, Nørgaard M, et al. Overall infection risk in rheumatoid arthritis during treatment with abatacept, rituximab and tocilizumab; an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):1949-1956. doi: 10.1093/rheumatology/kez530.
29. Jeon HL, Kim SC, Park SH, Shin JY. The risk of serious infection in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab compared with tumor necrosis factor inhibitors in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct;51(5):989-995. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.004. Epub 2021 Jul 8.
30. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC,

- et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3): 173-184. doi: 10.1002/acr2.11232. Epub 2021 Feb 11.
31. Montastruc F, Renoux C, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):1053-1058. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.009. Epub 2019 Jan 25.
32. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, et al. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 7; 21(1):141. doi: 10.1186/s13075-019-1921-z.
33. Pawar A, Desai RJ, Gautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Feb;2(2):e84-e98. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30137-7.
34. Patel V, Pulungan Z, Shah A, et al. Risk and cost of infection-related hospitalizations in medicare beneficiaries with comorbid rheumatoid arthritis treated with abatacept versus other targeted disease-modifying antirheumatic drugs. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec; 24(1):299-307. doi: 10.1080/13696998.2021.1881525.
35. Simon TA, Boers M, Hochberg M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 8;21(1):228. doi: 10.1186/s13075-019-1992-x.
36. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):2924-37. doi: 10.1002/art.38779.
37. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):7-18. doi: 10.3899/jrheum.171361. Epub 2018 Sep 15.
38. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(11):2051-2060. doi: 10.1093/rheumatology/kez175. PMID: 31106368.
39. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Nov;14(11): 945-956. doi: 10.1080/17446666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
40. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский Совет. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinskiy sovet.* 2019;(9): 86-91. (In Russ.)].
41. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС и др. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023;17(4):64-70. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, et al. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4): 64-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.12.2025.23.02.2025/25.02.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание №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 study was conducted as part of a research project, state assignment №1021051503137-7.

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>.