

Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В.

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

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) сохраняет свою актуальность. Это обусловлено как наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье освещены современные аспекты основных КИ (туберкулез, пневмония, хронические вирусные инфекции) у больных ревматоидным артритом (РА). Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении РА. Подчеркнуто значение иммунизации (в первую очередь гриппозными и пневмококковыми вакцинами) больных РА с целью снижения частоты инфекций нижних дыхательных путей и риска летальных исходов от них.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; иммуносупрессивная терапия; туберкулез; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens. Современная ревматология. 2019;13(3):102–108.

Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens

Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V.

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

The problem of infectious comorbidities (ICs) remains relevant in modern rheumatology. This is due to both the presence of an autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressant drugs. The paper highlights the current aspects of main ICs (tuberculosis, pneumonia, chronic viral infections) in patients with rheumatoid arthritis (RA). It also shows the importance of measures to prevent ICs in the treatment of RA. Emphasis is placed on the importance of primarily influenza and pneumococcal vaccination in RA patients in order to reduce the incidence of lower respiratory tract infections and the risk of death from these conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis; immunosuppressive therapy; tuberculosis; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102–108.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108

Эпидемиология

Ушедший в историю XX в. ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями, блестящими открытиями и достижениями в этой области. Однако в современных условиях инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свое значение. Это объясняется динамичным характером естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменением нозологической структуры инфекционных болезней, ростом международных связей и т. п. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, инфекционные заболевания в XXI в. вновь будут стремиться к доминирующему положению в структуре общей патологии, а также являться одной из ведущих причин смерти во всем мире. Это практически полностью относится и к ревматологии. Хорошо известно, что наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, существенно осложняя курацию таких пациентов. В настоящей статье будут освещены современные аспекты КИ у больных ревматоидным артритом (РА).

Обсуждение указанной проблемы целесообразно начать с фонового риска развития КИ, обусловленного самим наличием РА. Известно, что КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают второе-третье место среди причин смерти [1]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» частота КИ при РА значительно превышала таковую у здоровых: 19,64 и 12,87 на 100 пациенто-лет соответственно (относительный риск, ОР 1,53; 95% доверительный интервал, ДИ 1,41–1,65). При этом наиболее значительное повышение риска по сравнению с общей популяцией отмечалось (в порядке убывания) для септического артрита, остеомиелита, инфекций кожи и мягких тканей, пневмонии [2]. По данным многоцентрового исследования российских авторов, выполненного в начале XXI в., частота вторичных КИ у стационарного контингента больных РА составила 38,1% [3]. Недавно проведенный ретроспективный анализ когорты из 122 больных РА, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показал, что учащение или появление новых инфекций на фоне ос-

новного заболевания отмечено в 32,8% наблюдений. Об ухудшении течения РА в случаях развивающейся инфекции сообщили 40,2% пациентов. Частота возникновения серьезных КИ (т. е. потребовавших госпитализации или парентерального применения антибиотиков) достигала 23,7% [4].

Проблема КИ в ревматологии в последние годы приобрела еще большую актуальность в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь существенных успехов в первую очередь в лечении РА. Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по лечению РА. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития КИ, в том числе тяжелых.

В настоящее время повышенный риск возникновения КИ рассматривается как нежелательное явление, специфичное для всех синтетических таргетных (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП. В связи с этим целесообразно напомнить наиболее важные организационные аспекты, позволяющие минимизировать влияние инфекции на терапию РА указанными препаратами.

На исходном этапе:

- тщательный отбор больных в строгом соответствии с показаниями для терапии;
- исключение больных с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- тщательное обследование с целью выявления латентной инфекции → соответствующее лечение в случае ее обнаружения → отсрочка начала терапии ГИБП/тБПВП;
- крайняя осторожность при решении вопроса о лечении ГИБП/тБПВП у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций.

Во время и после лечения:

- информирование больных о способности ГИБП/тБПВП повышать восприимчивость к инфекциям;
- разъяснение больным необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения ГИБП/тБПВП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или признаков, позволяющих заподозрить туберкулез – ТБ (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);
- тщательное наблюдение как минимум в течение 6 мес после окончания лечения ГИБП/тБПВП (в частности, ингибитором фактора некроза опухоли α , и ФНО α);
- прекращение терапии ГИБП/тБПВП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующего обследования и лечения.

Туберкулез

В современных условиях развитие ТБ отмечено при лечении РА всеми ГИБП/тБПВП в большей или меньшей степени. Опасность возникновения ТБ на фоне указанной терапии прямо зависит от распространения данной инфекции в популяции. Так, ретроспективное когортное исследование, выполненное в Турции, продемонстрировало нарастание риска развития ТБ у больных РА (ОР 5,7; 95% ДИ 1,41–23,08) [5]. При выполнении квантиферонового теста у пациентов с

воспалительными поражениями суставов китайские исследователи диагностировали латентную форму ТБ в 23% случаев [6]. Актуальной остается проблема профилактики развития активного ТБ у больных с РЗ в России. Опубликованы методические рекомендации, содержащие основной комплекс мероприятий по диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у таких пациентов [7]. Авторы подчеркивают, что с учетом расширения показаний к применению ГИБП, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, длительно получающих указанное лечение, следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге на ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Пневмония

В структуре инфекционных осложнений у больных РА лидирующее место занимают пневмонии (Пн). Частота Пн при РА составляет 2,4–10%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность вследствие Пн при РА колеблется от 8 до 22% [8–10].

По данным многофакторного анализа, факторами риска развития Пн у больных РА признаны следующие показатели: возраст (ОР 1,30), наличие предшествующих заболеваний легких (ОР 2,9) и сахарного диабета (ОР 1,5), лечение глюкокортикоидами (ГК; ОР 1,7), величина HAQ (ОР 1,5; $p < 0,001$ для всех случаев), использование БПВП и ГИБП (ОР 1,1; $p = 0,02$) [11].

В исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА рассматривались следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов, ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и применение ГК в качестве монотерапии (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [12].

В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 181 больного РА с интерстициальным поражением легких, показано, что частота инфекционной Пн составила 3,9 на 100 пациенто-лет. При этом встречаемость инфекционных осложнений при наличии организованной интерстициальной Пн (27,1 на 100 пациенто-лет) была значимо выше, чем при обычной интерстициальной Пн (7,7 на 100 пациенто-лет) или неспецифической интерстициальной Пн (5,5 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [13]. Роль исходного интерстициального поражения легких в развитии инфекционной Пн при РА подтверждается и другими авторами [14, 15].

Активное внедрение ГИБП/тБПВП в клиническую практику в последние годы сделало проблему Пн при РЗ еще более актуальной. Это подтверждают результаты клинических исследований недавно зарегистрированных в Российской Федерации новых препаратов – ингибитора рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 сарилумаба и ингибитора Янускиназ 1-го, 2-го типов барицитиниба, в спектре инфекционных осложнений которых одно из лидирующих мест занимает Пн [16, 17].

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Частота ППн при воспалительных заболеваниях суставов ([19] в модификации)

Страна, годы	Длительность катамнеза, пациенто-лет	Частота ППн на 1000 пациенто-лет	Источник
Северная Америка, 1999–2010	17 712	<0,01	[20]
США, 1998–2007	28 493	0,56	[21]
Великобритания, 2001–2005	9868	0	[22]
США, 2001–2006	15 047	0,14	[23]
Франция, 2004–2007	57 711	0,087	[24]
Япония, 2003–2004	2500	8,8	[25]
Япония, 2005–2006	3272	4,6	[26]
Япония, 2003–2008	582	5	[27]
США, 2000–2005	1765	0,07	[28]

Отдельного рассмотрения заслуживает пневмоцистная Пн (ППн), которая ассоциируется с высокой летальностью у больных РЗ, особенно при лечении иммуносупрессивными препаратами. В связи с этим крайне необходима разработка международного консенсуса по профилактике ППн с четким определением показаний и лекарственных схем [18]. Наиболее убедительные данные в пользу профилактики ППн получены для больных гранулематозным полиангиитом, особенно в период индукционной терапии циклофосфаном или ритуксимабом (РТМ). В то же время наблюдаются выраженные различия в частоте ППн в европейской и североамериканской когортах больных, с одной стороны, и в японской когорте – с другой.

Как видно из табл. 1, частота ППн была крайне низкой на протяжении 3-летнего проспективного наблюдения за больными, включенными во французский регистр RATIO и получавшими иФНО α по поводу болезни Крона и различных воспалительных заболеваний суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит) [24]. Аналогичные данные приводят и другие исследователи из Европы и США [21–23, 26]. В то же время в работах, выполненных в Японии, частота ППн была достаточно высокой, в связи с чем авторами предложены различные схемы профилактики данной инфекции [25–27, 29]. Национальным институтом здоровья (США) инициировано ретроспективное исследование с анализом базы данных всех госпитализированных пациентов с РА, проживавших в штате Калифорния в течение 10 лет. Скорректированные по полу и возрасту ежегодные показатели частоты ППн у больных РА колебались от 0,6 до 4 случаев на 100 тыс. пациенто-лет [30]. Сходные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании, выполненном в США J.W. Baddley и соавт. [31]. Из 33 324 больных, получавших иФНО α по поводу различных воспалительных заболеваний суставов, ППн диагностирована лишь у 16 (0,05%). При этом встречаемость ППн у больных РА, получавших иФНО α , не отличалась от таковой у пациентов, находившихся на лечении БПВП: 0,056 и 0,051 на 10 тыс. пациенто-лет соответственно. По данным крупного метаанализа, включавшего более 30 тыс. больных РА, ППн имела место в 8 случаях, при этом значимой ассоциации ее развития с применением ГИБП не выявлено [28].

Таким образом, в настоящее время большинством авторов не поддерживается необходимость рутинной профилак-

тики ППн у всех пациентов с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов, в том числе при лечении ГИБП. Однако в рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), профилактика ППн рекомендуется больным РА с количеством CD4+ клеток <200/мкл или числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, больные РА, имеющие ≥ 3 фактора риска (возраст старше 65 лет, число лимфоцитов >500/мкл, но <1500/мкл, прием иммунодепрессантов и/или ГК >3 мес, применение ГИБП в анамнезе, сопутствующие заболевания легких, снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), требуют особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [32].

Микозы

У больных РА гранулематозные эндемические и оппортунистические микотические инфекции возникают преимущественно как следствие терапии иФНО α . При этом данные инфекции развиваются значительно чаще при лечении инфликсимабом, чем этанерцептом, и, как правило, в первые 3 мес терапии. По данным испанского регистра ГИБП BIOBADASER, частота грибковых инфекций у больных РА, принимавших иФНО α , составила 6,2%, из них 70% случаев были обусловлены грибами рода *Candida* [33]. Более подробно проблема микотических инфекций в ревматологии (включая РА) проанализирована авторами на страницах настоящего журнала ранее [34].

Вирусные инфекции

Течение и терапию РА могут осложнить разнообразные вирусные инфекции как эндемического (вирусы гриппа, гепатита А, В, С и т. д.), так и оппортунистического (*Herpesviridae*, JC-вирусы и др.) происхождения.

Хронические вирусные гепатиты

Gepatum B. Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних лет, частота выявления неактивных носителей HBs-антиге-

О Б З О Р Ы

Таблица 2. Стратификация риска HBV-инфекции [42]

HBV-статус	сБПВП, ГК в низких дозах	иФНОα, иИЛ-6/ИЛ6R АБЦ, ТОФА	РТМ и ГК
HBs-АГ (+)	Низкий/умеренный	Высокий	Чрезвычайно высокий
HBs-АГ (-) HBc-АТ (+) HBV-ДНК (+)	Низкий/умеренный		Высокий
HBs-АГ (-) HBc-АТ (+) HBV-ДНК (-) HBs-АТ (+)	Очень низкий	Низкий	Умеренный

Примечание. сБПВП – стандартные БПВП (метотрексат, лефлуномид); иИЛ6/ИЛ6R – ингибиторы ИЛ6/ингибиторы рецепторов ИЛ6; АБЦ – абатацепт; ТОФА – тофацитиниб.

на и лиц с латентной HBV-инфекцией среди больных РА составляет от 10 до 70% и более [35–38]. С помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа выявлена значимая ассоциация РА с хронической HBV-инфекцией (ОР 1,89; 95% ДИ 1,55–2,29; $p < 0,001$). Авторы делают вывод о необходимости обследования всех больных РА на HBV-инфекцию [39]. В то же время случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП/тБПВП, зарегистрированных в нашей стране (исключая сарилумаб и барицитиниб). Японские авторы показали, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p = 0,008$) [40]. Применение РТМ у больных РА, которые не получали противовирусную HBV-профилактику, было сопряжено с максимальным риском реактивации гепатита В по сравнению с таковым при использовании других ГИБП (ОР 16,5; 95% ДИ 1,82–149,7; $p = 0,013$) [41].

В соответствии с современными рекомендациями всем больным РЗ (включая РА) перед назначением иммуносупрессивной терапии показано исследование нескольких маркеров гепатита В для определения риска реактивации HBV-инфекции (табл. 2).

По мнению большинства исследователей, в том числе экспертов EULAR, терапия ГИБП у больных РА, являющихся носителями HBV, может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [43]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности терапии ГИБП и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до назначения ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после его отмены. В процессе терапии обязателен мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед. Снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции является первым признаком обратной сероконверсии в HBs-антиген и реактивации процесса, что было дополнительно подтверждено в недавнем исследовании Y.M. Chen и соавт. [44].

Hepatitis C. Данные о тактике ведения больных РА с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV), до последнего времени были неполными и противоречивыми. Интерес к этой проблеме возрос после разработки и внедрения в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), которые позволяют достичь вы-

соких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать назначения лекарственных схем, включающих интерферон и рибавирин.

Учитывая вышеизложенное, в 2019 г. экспертами Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней были опубликованы согласительные рекомендации, посвященные курации больных РА с гепатитом С [45]. Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

1. HCV-антитела необходимо определять у всех больных РА на момент установления диагноза, но в любом случае – до начала лечения сБПВП и ГИБП. HCV-РНК (вирусную нагрузку) оценивают у всех HCV-позитивных пациентов, а также HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени (или наличием ее в анамнезе).

2. У всех HCV-инфицированных больных РА следует проводить эрадикацию вируса с помощью ПППД до начала терапии сБПВП/ГИБП. Терапию ПППД не сочетают с лечением сБПВП/ГИБП, так как отсутствуют данные о безопасности их совместного применения.

3. Гидроксихлорохин (для больных с классами тяжести цирроза печени А и В по Чайлд-Пью) и сульфасалазин (для класса А) рассматриваются как безопасные препараты. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при наличии признаков цирроза печени всех классов. Показана анти-HCV-активность циклоспорина А. Установлено, что иФНОα (этанерцепт) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с HCV-инфекцией. Профиль безопасности РТМ у пациентов с криоглобулинемией благоприятный, однако возможен рост вирусной нагрузки; препарат противопоказан при циррозе печени класса В и С.

4. Длительная терапия ГК в малых дозах (< 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической HCV-инфекции.

5. Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки у всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

Herpes zoster (HZ). По данным турецких авторов, частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) у больных РА, получавших иФНОα, более чем в 10 раз превышала таковую при лечении сБПВП и составляла 5,3 и 0,4 случая на

100 пациенто-лет соответственно [46]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость НЗ у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО α , наличие онкологической патологии, хронических заболеваний легких, недостаточности функции печени и почек [47]. По данным Германского регистра ГИБП, НЗ-инфекция у больных РА при использовании иФНО α развивалась достоверно чаще, чем при назначении сБПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно; $p=0,01$). При этом в 18% наблюдений вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [48]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития НЗ у больных РА при лечении иФНО α составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм НЗ у этих пациентов примерно в 2–4 раза превышала таковую при лечении сБПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [49].

В 2015 г. K.L. Winthrop и соавт. [50] проанализировали данные клинических исследований ингибитора Янус-киназ 1, 3 ТОФА и пришли к выводу о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Отмечен более высокий риск НЗ-инфекции у пациентов азиатской расы (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,9–3,2). При оценке эффективности и безопасности ТОФА на протяжении 9,5 года примерно у 4500 больных РА частота развития НЗ-инфекции составила 3,4 на 100 пациенто-лет, или 11,7%, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести. Частота рецидивов инфекции – 2,6 на 100 пациенто-лет. Отмечены различия в частоте возникновения данной инфекции в подгруппах, получавших ТОФА в составе комбинированного лечения (преимущественно с метотрексатом) и в виде монотерапии: 3,6 и 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно, а также в зависимости от суточных доз препарата (20 и 10 мг): 4,1 и 2,2 на 100 пациенто-лет соответственно [51]. В недавно опубликованном метаанализе обобщены данные о применении ингибиторов Янус-киназ ТОФА ($n=5888$), барицитиниба ($n=3520$) и упадациитиниба ($n=1736$) в рамках II и III фаз клинических исследований. Показано значимое нарастание частоты НЗ-инфекции как для группы в целом (ОР 1,7; 95% ДИ 1,02–2,83), так и для барицитиниба в отдельности

(ОР 2,86; 95% ДИ 1,26–6,5). Зарегистрировано 8 случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах, получавших исследуемые препараты (4 – ТОФА, 4 – барицитиниб), и 3 случая в группе плацебо [52]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции сегодня рассматривается как «класс-специфическая» нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов Янус-киназ [53]. Так, показано, что ТОФА снижает продукцию интерферона γ (уменьшая его противовирусный эффект), пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4+ Т-клеток, экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что проведенная до начала терапии ТОФА вакцинация против НЗ-инфекции может способствовать снижению ее частоты у больных РА [54].

Вакцинация

В многочисленных исследованиях подтверждены иммуногенность и безопасность в первую очередь гриппозных и пневмококковых вакцин при РА и прочих РЗ. Эксперты EULAR и других научных ревматологических ассоциаций настоятельно рекомендуют осуществлять иммунизацию гриппозной и пневмококковой вакцинами всех больных с аутоиммунными воспалительными РЗ (включая РА) из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинации подлежат даже больные с ожидаемым субоптимальным ответом.

Высокая клиническая эффективность и безопасность иммунизации трехвалентной инактивированной гриппозной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцинами у больных РА также показана в работах, которые проводятся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [55, 56]. Несомненно важной представляется продемонстрированная возможность иммунизации указанными вакцинами в активной фазе РА при наличии адекватного лечения и, как правило, без значимой потери иммунного ответа.

Таким образом, проблема КИ при РА (как и при других РЗ) по-прежнему заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РА на распространенность КИ с оценкой их клинического течения и исходов, по мнению экспертов EULAR, является одним из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):481-94.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2287-93.
3. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов международной конференции ревматологов. Чимкент; 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases. Abstracts of the international conference of rheumatologists. Shymkent; 2006. P. 17.]
4. 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):80-3. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Meditsinskii sovet.* 2019;(9):80-3. (In Russ.).]
5. Aydin V, Akici A, Isli F, et al. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Feb 14. doi: 10.1111/jcpt.12814. [Epub ahead of print]
6. Liu YJ, Xu J, Guo Q, et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jan 1;99(1): 20-24. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2019.01.005.
7. Лукина ГВ, Борисов СЕ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 394-410. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 394-410.]

О Б З О Р Ы

8. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
9. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
10. Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R, Hernandez V, et al. Coverage, predictors of vaccination and frequency of severe infections due to streptococcus pneumoniae in a cohort of patients with chronic inflammatory arthritis within an eighteen-year period. *Ann Rheum Dis.* 2019;78 (Suppl 2) 638. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2183
11. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):628-34. DOI:10.1002/art.21568
12. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical picture, risk factors. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 24 p.]
13. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2016 Oct;35(10):2585-9. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z. Epub 2016 Jul 22.
14. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ, et al. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019 May 14. pii: kez177. doi: 10.1093/rheumatology/kez177. [Epub ahead of print]
15. Singh N, Varghese J, England BR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 May 15. pii: S0049-0172(18)30639-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.005. [Epub ahead of print]
16. Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018 Jun;78(9):929-940. doi: 10.1007/s40265-018-0929-z
17. 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
18. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
19. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Oct;16(10):445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
20. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):380-6. doi: 10.1136/ard.2008.089276
21. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23. doi: 10.1136/ard.2010.137422. Epub 2010 Dec 21.
22. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):189-94. Epub 2007 Jul 20.
23. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009 May;36(5):898-906. doi: 10.3899/jrheum.080791. Epub 2009 Mar 30.
24. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.* 2011 Jul;38(7):1258-64. doi: 10.3899/jrheum.101009. Epub 2011 Apr 15.
25. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1384-9. doi: 10.1002/art.37866.
26. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Sep 6;9(Suppl 1):29-40. doi: 10.4137/CCRP.M.S23286. eCollection 2015.
27. Louie GH, Wang Z, Ward MM. Trends in hospitalizations for Pneumocystis jirovecii pneumonia among patients with rheumatoid arthritis in the US: 1996-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3826-7. doi: 10.1002/art.27735.
28. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(12):1649-57. doi: 10.1093/cid/ciu185. Epub 2014 Mar 18.
29. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, et al. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis.* 2012 Jun;15(3):277-83. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01728.x. Epub 2012 May 20.
30. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
31. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic Therapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1942-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203407
32. Galli M, Antinori S, Atzeni F, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Nov-Dec;35(6):1018-1028.
33. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B, et al. 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.
34. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Микотические инфекции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(2):18-24. [Belov BS, Tarasova GM, Buhanova DV. Mycotic infections in rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):18-24. (in Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-18-24
35. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130.
36. Mok CC, Ho LY, Chan KL, et al. Prevalence of occult hepatitis b carrier status and its associated factors in patients with rheumatic diseases undergoing biological therapies. *Ann Rheum Dis.* Jun 2018;77 (Suppl 2):317. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4333
37. Arevalo Ruales K, Soler Bas B, Ivorra Cortes J, et al. Prevalence of hepatitis b and c infection and reactivation in patients receiving biologic iv therapies. *Ann Rheum Dis.* Jun 2017; 76 (Suppl 2):1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4827
38. Chen YM, Huang WN, Wu YD et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):780-782. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322. Epub 2017 Jun 29.

39. Mahroum N, Watad A, Tiosano S, et al. Chronic hepatitis B viral infection among RA patients—a cross-sectional control study. *Clin Rheumatol*. 2019 May;38(5):1237-1241. doi: 10.1007/s10067-019-04448-x. Epub 2019 Feb 8.
40. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2. Epub 2012 Apr 28.
41. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):566-573. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
42. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Feb;52(1):1-8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002/
43. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii2-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
44. Chen YM, Chen HH, Huang WN, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):1145-1151. doi: 10.1111/1756-185X.13582. Epub 2019 May 22.
45. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan 22:1-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918. [Epub ahead of print]
46. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Nov;27(1):67-71. Epub 2006 Aug 2. doi:10.1007/s00296-006-0165-9
47. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1364-71. doi: 10.1086/598331.
48. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009 Feb 18;301(7):737-44. doi: 10.1001/jama.2009.146.
49. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014 May; 81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
50. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2675-84. doi: 10.1002/art.38745.
51. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 5; 21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
52. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 14. pii: kez087. doi: 10.1093/rheumatology/kez087. [Epub ahead of print]
53. 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: 10.1080/1744666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
54. 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 May 18. pii: kez175. doi: 10.1093/rheumatology/kez175. [Epub ahead of print]
55. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Suppl 2):676. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3663
56. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Suppl 2): 336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173

Поступила 17.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.