

Инфекция, вызываемая вирусом *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы

Буханова Д.В., Белов Б.С.

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

Настоящий обзор посвящен проблеме инфекции, вызываемой реактивацией вируса *Herpes zoster* (HZ), при ревматических заболеваниях (РЗ). По данным абсолютного большинства исследований, частота HZ-инфекции при РЗ превышает популяционную в 2–10 раз. В качестве факторов риска выделяют возраст, пол, прием глюкокортикоидов, длительность и тяжесть заболевания. Несомненно, важной является проблема вакцинации против HZ-инфекции пациентов с РЗ. На сегодняшний день представляет интерес изучение эффективности и безопасности новой адъювантной HZ/su-вакцины у пациентов с РЗ.

Ключевые слова: *Herpes zoster*; коморбидные инфекции; коморбидность; аутоиммунные ревматические заболевания; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; дерматомиозит; генно-инженерные биологические препараты; вакцинация.

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова; rheumodaria@yandex.ru

Для ссылки: Буханова ДВ, Белов БС. Инфекция, вызываемая вирусом *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2016;10(3):69–76.

Herpes zoster virus infection and rheumatic diseases: Current state of the problem

Bukhanova D.V., Belov B.S.

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

This review deals with infection caused by *Herpes zoster* (HZ) reactivation in rheumatic diseases (RD). The absolute majority of studies show that the incidence of HZ infection in RD is 2–10-fold higher than the population one. Patient age, gender, use of glucocorticoids, and duration and severity of the disease are identified as risk factors. Vaccination against HZ infection is sure to be important for patients with RD. Investigation of the efficacy and safety of a new adjuvant NZ/su vaccine in patients with RD is of interest today.

Keywords: *Herpes zoster*; comorbid infections; comorbidity; autoimmune rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; dermatomyositis; biological agents; vaccination.

Contact: Daria Valerievna Bukhanova; rheumodaria@yandex.ru

For reference: Bukhanova DV, Belov BS. *Herpes zoster virus infection and rheumatic diseases: Current state of the problem. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):69–76.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-69-76>

Сегодня инфекция, вызываемая реактивацией вируса *Herpes zoster* (HZ), является одной из наиболее распространенных оппортунистических (или индикаторных) инфекций при ревматических заболеваниях (РЗ), маркером иммунного повреждения в организме-хозяине. Частота этой инфекции в популяции имеет тенденцию к нарастанию с течением времени, несмотря на наличие вакцины, а многочисленные исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о повышенном риске возникновения HZ-инфекции и ее осложнений у пациентов с нарушениями иммунитета, связанными как с основным заболеванием, так и с иммуносупрессивной терапией.

Характеристика HZ-инфекции

Вирус варицелла-зостер (*varicella-zoster virus*, VZV) принадлежит к герпесвирусам, семейству *herpesviridae*, подсемейству альфа-герпесвирусов, и содержит двухцепочечную ДНК. Первичная инфекция – *varicella*, – протекающая в виде ветряной оспы преимущественно у детей, активирует ви-

рус-специфический гуморальный и клеточный иммунитет, вовлекающий как CD4+, так и CD8+ Т-клетки. Протективный эффект реакции иммунной системы на вирус сохраняется на протяжении всей жизни, оберегая организм хозяина от реактивации вируса. Первичная HZ-инфекция вызывает появление антител к различным вирусным гликопротеинам. Наиболее вероятно, что специфические антитела защищают организм человека от диссеминации HZ-инфекции, но не оказывают протективного эффекта в отношении его реактивации. Т-клеточный иммунитет, напротив, за счет клеток памяти предотвращает не только повторное возникновение заболевания, но и реактивацию HZ-инфекции. Тем не менее вирус сохраняется в латентном состоянии преимущественно в ганглиях тройничного нерва и спинномозговых ганглиях чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга. На фоне снижения преимущественно CD4+ и CD8+ Т-клеточного иммунитета у пожилых, у лиц с нарушениями иммунитета или пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, а также при наличии неко-

торых других факторов возможна реактивация вируса в нейронах с возникновением НЗ-инфекции — опоясывающего герпеса (лишай), к наиболее характерным проявлениям которого относятся односторонние везикулярные высыпания, обычно ограниченные одним дерматомом, сопровождающиеся выраженным невропатическим болевым синдромом вследствие ганглионита и поражения нейронов активировавшимся НЗ-вирусом [1]. В тяжелых случаях может возникнуть гангренозная или генерализованная НЗ-инфекция. Примерно у 8% пациентов 50–59 лет и у 12% старше 70 лет отмечаются осложнения после опоясывающего лишая. Наиболее частым из них является постгерпетическая невралгия, возникающая после исчезновения элементов сыпи и приводящая к выраженному длительному ухудшению качества жизни. Постгерпетическая невралгия может персистировать годами и зачастую трудно поддается лечению, при этом прием противовирусных препаратов в активную фазу заболевания не предотвращает ее появления [2].

По данным департамента здравоохранения и социальной защиты США, заболеваемость НЗ-инфекцией в популяции составляет около 4 случаев на 1000 жителей в год. Среди людей старше 60 лет этот показатель равен 10 на 1000 жителей в год, из них от 1 до 4% пациентов нуждаются в госпитализации в связи с развившимися осложнениями, при этом 30% составляют лица с нарушениями иммунной системы (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия и др.). В популяции с течением времени частота случаев НЗ-инфекции нарастает: с 1992 по 2010 г. она увеличилась на 39% [3]. В странах Европы регистрируются аналогичные цифры — от 2,0 до 4,6 на 1000 пациентов в год без каких-либо очевидных географических особенностей. При этом также существует ярко выраженная тенденция к увеличению частоты НЗ-инфекции с возрастом: от 1 на 1000 пациентов-лет у детей младше 10 лет до 4 на 1000 пациентов-лет у людей в возрасте до 50 лет с дальнейшим нарастанием частоты до 10 на 1000 человек старше 80 лет. Помимо этого, имеются также гендерные различия: установлено, что женщины в большей степени подвержены развитию НЗ-инфекции [4].

НЗ-инфекция и некоторые РЗ: частота, факторы риска

Ниже будут рассмотрены клинико-эпидемиологические характеристики НЗ-инфекции при различных РЗ с учетом проводимой терапии¹.

В 2014 г. были опубликованы результаты популяционного исследования, включавшего 144 959 случаев НЗ-инфекции, зарегистрированных с 2000 по 2011 г. Примечательно, что, помимо традиционных факторов риска (возраст, пол и т. д.), была проведена оценка вклада коморбидных заболеваний (КЗ) в вероятность развития герпетической инфекции. Так, для ревматоидного артрита (РА) отношение шансов (ОШ) составляло 1,46, для системной красной волчанки (СКВ) — 1,72. При ВИЧ-инфекции этот показатель равнялся 5,07, при сахарном диабете — 1,02, а при лейкозах — 1,78. Эти данные наглядно демонстрируют, насколько значима проблема НЗ-инфекции у пациентов с РЗ [5]. Роли ба-

ктериальных коморбидных инфекций (КИ) при РЗ посвящено достаточно исследований, в то же время проблема вирусных КИ раскрыта значительно в меньшей степени. Определенный объем материала в этом отношении накоплен у больных РА.

Сведения о частоте и факторах риска НЗ-инфекции у пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию, неоднозначны. Так, авторами по-разному оценивается вклад базисных препаратов в повышение риска НЗ-инфекции. В 2006 г. F. Wolfe и соавт. [6] провели сравнительное исследование, в котором не выявили достоверных различий в частоте НЗ-инфекции при РА и «невоспалительных» заболеваниях опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз, хроническую боль в спине и др. (13,2 и 14,6 на 1000 пациентов-лет соответственно, что, тем не менее, выше популяционных значений). Пол и возраст не увеличивали частоту НЗ-инфекции. Факторами риска являлись как функциональное состояние пациента (относительный риск — ОР — 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5) независимо от основного заболевания (оценка проводилась по индексу HAQ), так и получаемая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) из группы ингибиторов циклооксигеназы 2 (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6), циклофосфамидом — ЦФ (ОР 4,2; 95% ДИ 1,6–11,5), азатиоприном — АЗА (ОР 2,0; 95% ДИ 1,2–3,3), лефлуномидом — ЛЕФ (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8), ГК (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,8), тогда как прием метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), напротив, не ассоциировался с увеличением частоты НЗ-инфекции.

В 2007 г. опубликованы результаты двух ретроспективных когортных исследований, включавших базы данных пациентов с РА в США (PharMetrics claim database 1998–2002 гг.) и Великобритании (GPRD 1990–2001 гг.). В исследование включено 160 893 пациента с РА. Заболеваемость НЗ-инфекцией составляла 13,2 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,65; 95% ДИ 1,57–1,75) в британской когорте пациентов с РА и 9,83 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,91; 95% ДИ 1,80–2,03) в американской когорте, тогда как в популяции этот показатель составлял 3,71 на 1000 пациентов-лет. На момент проведения исследования опыт применения ГИБП в США был крайне мал, а в британской когорте эти препараты не применялись вовсе. Частота НЗ-инфекции в группе пациентов из США имела тенденцию к нарастанию при наличии сахарного диабета, хронических заболеваний легких, онкологических заболеваний, приеме НПВП. Терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) достоверно повышала риск герпетической инфекции (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,18–1,59), как и терапия ГК (ОШ 2,51; 95% ДИ 2,05–3,06). В британской когорте НЗ-инфекция встречалась чаще у пожилых пациентов, женщин и при наличии КЗ. ОР для пациентов с РА в сравнении с группой контроля равнялся 1,70 (95% ДИ 1,61–1,79); с учетом КЗ — 1,65 (95% ДИ 1,57–1,75). ОШ при терапии БПВП составляло 1,27 (95% ДИ 1,10–1,48), а при использовании ГК — 1,46 (95% ДИ 1,24–1,70). Наиболее высокий риск регистрировался при сочетанном применении ГК и БПВП (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,46–2,26) [7]. В ретроспективном исследовании когорты из 86 тыс. пациентов с РА старше 66 лет в период с 1992 по 2010 г. НЗ-инфекция была 2-й по частоте среди всех серьезных инфекций (8,54 на 1000 пациентов-лет при общей заболеваемости 46,36 на 1000 пациентов-лет). Из зна-

¹Обсуждение многопланового и далеко не однозначного вопроса об этиологической роли НЗ-инфекции при РЗ, несомненно, заслуживает отдельной публикации и находится за рамками данного обзора.

чимых факторов, влияющих на реактивацию HZ-инфекции, авторы отметили терапию ГК: ОШ возрастало с 3,96 до 7,57 при увеличении с дозы ГК <5 мг/сут до ≥20 мг/сут [8]. По данным другого ретроспективного когортного исследования, включавшего 20 357 пациентов, заболеваемость HZ-инфекцией составляла 9,96 на 1000 пациентов-лет. Факторами риска являлись возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02), сопутствующие заболевания легких (ОР 1,28; 95% ДИ 1,10–1,49), тяжелая почечная (ОР 1,52; 95% ДИ 1,18–1,97) и печеночная (ОР 1,36; 95% ДИ 1,00–1,85) недостаточность, наличие онкологических заболеваний (ОР 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48), терапия ГК (ОР 1,41; 95% ДИ 1,19–1,67). Группа пациентов с наиболее низкой активностью РА на протяжении исследования, получавшая в качестве терапии в основном сульфасалазин, гидроксихлорохин, пенициллинамин, препараты золота, характеризовалась наименьшей частотой HZ-инфекции (8,0 на 1000 пациентов-лет), тогда как частота HZ-инфекции в группе, получавшей МТ, ЛЕФ, АЗА, ЦФ, циклоспорин и анакинру, равнялась 11,18 на 1000 пациентов-лет, а в группе, находящейся на терапии различными препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), – 10,6 на 1000 пациентов-лет [9].

В.М. Veetil и соавт. [10] проследили частоту HZ у пациентов до развития РА и не нашли достоверных отличий от среднепопуляционных данных (5,4 на 1000 пациентов-лет), тогда как на фоне РА заболеваемость увеличивалась до 12,1 на 1000 пациентов-лет (ОР 2,4; 95% ДИ 1,7–3,5). Риск был значимо повышен у пациентов с эрозивным артритом (ОР 1,74; ДИ 1,12–2,71), наличием предшествующего хирургического вмешательства на суставах (ОР 2,20; 95% ДИ 1,39–3,49), а также у больных, принимавших гидроксихлорохин (ОР 1,58; 95% ДИ 1,00–2,48) и ГК (ОР 1,72; 95% ДИ 1,03–2,87), в то время как при лечении МТ и иФНОα подобных ассоциаций не прослеживалось. Осложненное течение HZ-инфекции при РА встречалось не чаще, чем в популяции.

Сходные данные получены в японской когорте пациентов с РА (n=7986, 30 140 пациентов-лет; наблюдение проводилось с 2005 по 2010 г.), в которой заболеваемость HZ-инфекцией составляла 9,1 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 6,2–2,9), при этом она была выше у женщин, чем у мужчин (10,1 против 7,8 на 1000 пациентов-лет). Факторами риска являлись возраст (ОР 1,268; 95% ДИ 1,153–1,393), высокая активность заболевания (ОР 1,642; 95% ДИ 1,067–2,528), прием МТ (ОР 1,382; 95% ДИ 1,076–1,774) или ГК (для дозы <5 мг/сут – ОР 1,531; 95% ДИ 1,211–1,936, для дозы ≥5 мг/сут – ОР 1,471; 95% ДИ 1,034–2,093) [11].

М.А. Antonelli и соавт. [12] сообщают о повышении частоты HZ-инфекции среди пациентов, имеющих более высокие титры ревматоидного фактора и большую длительность РА. По данным базы ARAD (Australian Rheumatology Association Database), включавшей 2152 пациента с РА, заболеваемость HZ-инфекцией составляла 15,9 на 1000 пациентов-лет. Наиболее часто при HZ-инфекции отмечалось поражение межреберья (17,1%), нижней части спины (15%), нижних конечностей (12,8%). В 9,3% случаев зарегистрировано вовлечение глаз, в 34,8% – постгерпетическая невралгия [13].

Как указывалось выше, при РА реактивация HZ чаще наблюдается у пациентов, получающих ГК, при этом данный эффект чаще всего зависит от дозы препарата. Так, по результатам анализа немецкого регистра RABBIT, при применении преднизолона >10 мг/сут скорректированное ОР

равнялось 2,52 (95% ДИ 1,12–5,65), тогда как шанс возникновения HZ-инфекции не возрастал в группе пациентов, получавших данный препарат в суточной дозе <10 мг/сут [14]. При анализе североамериканского регистра CORRONA также сделан вывод о повышении риска возникновения HZ-инфекции при лечении ГК в дозе >7,5 мг/сут по сравнению с контрольной группой, не получавшей ГК-терапии (ОР 1,78; 95% ДИ 1,20–2,63) [15].

Одной из наиболее важных и широко обсуждаемых проблем терапии ГИБП является их связь с инфекциями. В настоящее время максимальное количество данных получено для наиболее длительно и широко применяемой группы ГИБП – иФНОα. А. Strangfeld и соавт. отмечают, что заболеваемость HZ-инфекцией достоверно выше у пациентов, получающих инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА): 11,1 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 7,9–15,1), чем у пациентов, получающих этанерцепт (ЭТЦ): 8,9 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 5,6–13,3), что может быть связано с биохимической структурой, различными механизмом действия и режимом введения этих препаратов. Тем не менее при сравнении с базисной терапией (5,6 на 1000 пациентов-лет; 95% ДИ 3,6–8,3) отмечалось увеличение числа случаев заболевания на фоне лечения всеми препаратами из группы иФНОα, которые применяли в данном исследовании [14].

В 2015 г. опубликованы результаты анализа базы данных Medicare, в котором сравнивали частоту HZ-инфекции у пациентов с РА, получавших различные ГИБП (всего 29 129 случаев инициации ГИБП). Наибольшая частота HZ-инфекции (2,45 на 100 пациентов-лет) отмечалась у пациентов, получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП), наименьшая (1,61 на 100 пациентов-лет) – голimumаб (ГЛМ). Авторы отмечают, что, несмотря на высокий риск HZ-инфекции при РА, очень малая часть пациентов (<5%) была вакцинирована противогерпетической вакциной. Это связано в первую очередь с отсутствием четких клинических рекомендаций, основанных на данных крупных исследований по применению живой аттенуированной HZ-вакцины у пациентов с РЗ [16].

По данным британского регистра BSRBR, вероятность развития HZ-инфекции также значимо выше в когорте больных, получающих иФНОα, при этом наименьший риск отмечен для АДА (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0) и наибольший – для ИНФ (ОР 2,2; 95% ДИ 1,4–3,4) в сравнении с БПВП [17]. В исследовании, проведенном на базе регистра ARAD, отношение рисков HZ-инфекции у леченных иФНОα в сравнении с контрольной группой составляло 1,71 (95% ДИ 1,00–2,92). При этом получены противоположные данные: наибольший риск был связан с приемом АДА (ОР 2,33; 95% ДИ 1,22–4,45), наименьший – с приемом ИНФ (ОР 1,29; 95% ДИ 0,37–4,47) [13]. Такие различия, вероятно, обусловлены непродолжительным наблюдением за пациентами, получающими ГИБП, что не позволило зарегистрировать все возможные случаи возникновения HZ-инфекции. Более того, оценка риска HZ-инфекции у пациентов, получающих иФНОα, в сравнении с получающими БПВП затруднена. Как правило, иФНОα назначают при более высокой активности заболевания, часто в сочетании с пероральным приемом ГК, при более длительно протекающем РА вследствие вторичной неэффективности базисной терапии, поэтому нельзя исключить вклад указанных факторов в риск возникновения HZ-инфекции у таких пациентов.

О Б З О Р Ы

Заболееваемость НЗ-инфекцией и ОШ у больных РА [22]

Препарат	Коэффициент заболеваемости/ 100 пациенто-лет	ОШ
АБЦ	2,33 (2,04–2,66)	1,00 (референтное)
АДА	1,95 (1,65–2,32)	1,00 (0,80–1,25)
ГЛМ	2,12 (1,53–2,94)	1,09 (0,76–1,57)
ИНФ	2,71 (2,33–3,08)	1,17 (0,97–1,43)
РТМ	2,67 (2,22–3,22)	1,12 (0,89–1,41)
ТЦЗ	2,48 (2,07–2,98)	1,12 (0,88–1,42)
ТОФА	3,87 (2,82–5,32)	2,01 (1,40–2,88)
ЦЗП	2,55 (2,04–3,20)	1,14 (0,87–1,48)
ЭТЦ	2,08 (1,77–2,45)	1,06 (0,85–1,32)

При анализе четырех различных когорт пациентов с РА (всего – около 59 тыс.) не выявлено значимого повышения частоты НЗ-инфекции на фоне терапии иФНОα. Заболеваемость опоясывающим герпесом среди пациентов, лечившихся БПВП, составляла 12,7 на 1000 пациенто-лет, тогда как среди пациентов, получавших иФНОα, соответствующий показатель равнялся 12,1 на 1000 пациенто-лет [18]. В другом исследовании, основанном на 5-летнем наблюдении пациентов с РА, все иФНОα в равной степени влияли на частоту НЗ-инфекции, и эта частота не превышала таковую при применении базисных препаратов (1,2 и 1,3 на 100 пациенто-лет соответственно) [19]. В небольшом исследовании, проведенном в 2008 г. (300 пациентов, НЗ выявлен у 3% обследованных), также не обнаружено влияния иФНОα на заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом (АС), более высокие показатели заболеваемости НЗ-инфекцией регистрировались у пациентов, получавших ГК и МТ [20].

K.L. Winthrop и соавт. [21] проанализировали данные клинических исследований ингибитора Янус-киназы тофацитиниба (ТОФА) и сделали вывод о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Примечательно, что значимого дозозависимого эффекта не обнаружено, хотя в первые месяцы терапии отмечено увеличение риска НЗ-инфекции в группе пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг дважды в сутки. При сравнении с плацебо-контролем отмечено увеличение частоты НЗ-инфекции, в то время как значимых различий с пациентами, получавшими АДА, не было, хотя прослеживалась тенденция к увеличению частоты герпес-вирусной инфекции в группе ТОФА. Тяжелое диссеминированное герпетическое поражение внутренних органов не зарегистрировано, что согласуется с данными других исследований, свидетельствующих об отсутствии значимого увеличения частоты тяжелых форм НЗ-инфекции у пациентов с РА. Выявлен более высокий риск НЗ-инфекции у пациентов, принадлежащих к азиатской расе (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,9–3,2). Связано ли это с локальными особенностями терапии РА, генетической предрасположенностью или какими-либо иными факторами, остается неясным, хотя популяционная частота НЗ-инфек-

ции среди азиатского населения не превышает таковую в других регионах мира. Из 239 пациентов с выявленной на фоне терапии ТОФА НЗ-инфекцией последняя в 10% случаев послужила причиной полной отмены ТОФА, а в 7% случаев потребовалась госпитализация с внутривенным введением противовирусных препаратов. Заболеваемость НЗ-инфекцией равнялась 4,4 на 100 пациенто-лет, среди азиатов она была выше – 7,7 на 100 пациенто-лет. В группе плацебо эти значения составляли 1,5 на 100 пациенто-лет. Факторами риска в данном исследовании являлись возраст (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,5–2,6), длительность течения РА (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,6), ГК-терапия (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,6).

J.R. Curtis и соавт. [22] проанализировали частоту НЗ-инфекции на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, находившихся на терапии ГИБП (иФНОα, ритуксимаб – РТМ, тоцилизумаб – ТЦЗ, абатацепт – АБЦ) и ТОФА. Показатели НЗ-инфекции колебались от относительно низких для АДА (1,95 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 1,65–2,31) до высоких для ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 2,82–5,32). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития НЗ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между различными ГИБП существенных различий в частоте развития НЗ-инфекции не получено (см. таблицу). Более частое развитие опоясывающего герпеса наблюдалось у больных пожилого возраста, женского пола, при приеме преднизолона в дозе >7,5 мг/сут, наличии инфекций в анамнезе, в то время как вакцинация снижала эту частоту.

Проблема реактивации НЗ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В.М. Veetil и соавт. [10] отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты НЗ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения НЗ-инфекции в когорте пациентов, которым диагноз был поставлен в период с 1995 по 2007 г., был значимо выше, чем в когорте пациентов 1980–1994 гг. (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2).

Таким образом, при РА, помимо традиционных факторов риска НЗ-инфекции, большой вклад в ее развитие вносят как само заболевание, его высокая активность, функциональная недостаточность, так и ГК-терапия. Абсолютно во всех исследованиях риск реактивации НЗ-инфекции был значимо выше у пациентов с РА, чем в популяции, но при этом осложненное течение вирусного заболевания встречалось с сопоставимой частотой. Вопрос о вкладе терапии в повышение риска НЗ-инфекции у пациентов с РА дискутируется, при этом высказываются диаметрально противоположные мнения.

НЗ-инфекция – одно из наиболее частых вирусных заболеваний при СКВ, наряду с цитомегаловирусной и вызываемой вирусом папилломы человека инфекциями. Заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с СКВ, по данным

Е.Ф. Vorba и соавт., составляет 6,4 на 1000 пациентов-лет. При этом большая часть эпизодов опоясывающего герпеса зарегистрирована при длительности СКВ более 5 лет, на фоне низкой активности заболевания, а также при сочетании применения ГК и иммуносупрессивной терапии. У большей части больных НЗ-инфекция протекала типично и подавлялась стандартной противовирусной терапией [23]. Как и при РА, тяжелое, диссеминированное поражение наблюдается нечасто. В некоторых ранних исследованиях отмечалась высокая заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с СКВ: в конце прошлого века этот показатель составлял 16–22 случаев на 1000 пациентов-лет, но не отмечалось тяжелых диссеминированных форм [24–26]. Так, в ретроспективном исследовании D.V. Hellman и соавт. [27], изучавших причины летальных исходов у пациентов с СКВ в стационаре в 80-х годах прошлого столетия, только в 1 из 44 случаев имелась диссеминированная НЗ-инфекция. I. Moga и соавт. [28] наблюдали 145 пациентов с СКВ в течение 7,6 года. За этот длительный период у 19 (13,1%) из них развилась НЗ-инфекция, при этом тяжелых случаев не отмечено. В крупном ретроспективном когортном исследовании, охватывающем 9-летний период наблюдения, частота НЗ-инфекции у пациентов с СКВ составляла 12 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,71; 95% ДИ 1,08–2,71). Факторами риска служили терапия ГК (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,24–4,23) и микофенолата мофетиллом (ОШ 5,00; 95% ДИ 1,40–17,60) [29]. В другом масштабном 3-летнем исследовании, проведенном на Тайване, в котором участвовало 10 337 пациентов с СКВ, также выявлено достоверное учащение развития НЗ-инфекции (ОР 7,37; 95% ДИ 6,75–8,04); ОР был более высоким у мужчин – 7,51 (95% ДИ 2,89–19,52) в возрасте 18–24 лет (ОР 8,78; 95% ДИ 3,08–24,97) [30].

В настоящее время приводятся более высокие цифры заболеваемости НЗ-инфекцией при СКВ. По данным T.Y. Kang и соавт. [31], в когорте из 303 пациентов с СКВ частота НЗ-инфекции составляла 32,5 случая на 1000 пациентов-лет. Значимыми факторами риска служили lupus-нефрит (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,14–4,43) и наличие анти-Sm-антител (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,09–4,53), при этом достоверной связи с иммуносупрессивной терапией не обнаружено. Вместе с тем в ретроспективном исследовании T.L. Skare и соавт. [32] частоту НЗ-инфекции значимо повышали терапия СКВ (ГК, АЗА, ЦФ) и большая длительность заболевания.

ОШ заболевания НЗ-инфекцией для пациентов с СКВ составляет 2,7 (95% ДИ 1,7–4,3), а для пациентов с болезнью Шёгрена (БШ) – 1,8 (95% ДИ 1,2–2,8). Наличие анти-Ro-антител являлось фактором, влияющим на учащение НЗ-инфекции при этих заболеваниях [33]. В настоящее время имеется одно широкомасштабное исследование, в котором оценивали риск НЗ-инфекции у пациентов с БШ. По данным J.Y. Chen и соавт. [34], заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с БШ составляла 18,74 на 1000 пациентов-лет (в 1,69 раза выше, чем в группе сравнения) и была сопоставима с аналогичными данными для РА и СКВ. Частота госпитализаций и возникновения постгерпетической невралгии была значимо выше, чем в группе сравнения, и составляла 24,41 и 5,62% соответственно. Наиболее значимым фактором риска развития НЗ-инфекции являлась иммуносупрессивная терапия в сочетании с ГК (ОР 4,14; 95% ДИ 3,14–5,45).

В 2015 г. на Тайване впервые изучена частота НЗ-инфекции у пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом (ДМ/ПМ). Заболеваемость в указанной группе больных и в контроле составляла 35,8 на и 7,01 на 1000 пациентов-лет соответственно. Нарастание частоты НЗ-инфекции у пациентов с ДМ/ПМ было прямо пропорционально возрасту, она чаще наблюдалась у женщин (ОР 4,32; 95% ДИ 3,41–5,47) и при наличии КЗ (ОР 6,03; 95% ДИ 4,60–7,91) – сахарного диабета, ожирения, почечной патологии, онкологических заболеваний, других аутоиммунных процессов, васкулитов, а также при приеме иммуносупрессантов и ГК (ОР 5,89; 95% ДИ 4,68–7,43) [35]. Поздняя манифестация ДМ/ПМ коррелирует с более высокой частотой инфекционных осложнений [36]. В сравнительном исследовании у пациентов с идиопатическим и паранеопластическим ДМ общая заболеваемость НЗ-инфекцией составляла 33 на 1000 пациентов-лет. При этом НЗ-инфекция чаще возникла у пациентов, получавших ГК-терапию (ОР 3,71; 95% ДИ 1,02–13,41), при количестве лимфоцитов крови <6000/мл (ОР 3,55; 95% ДИ 1,00–12,65), уровне креатинфосфокиназы >300 Ед/л (ОР 4,81; 95% ДИ 1,28–18,06). Примечательно, что при ДМ, ассоциированном с новообразованиями, НЗ-инфекция встречалась реже, чем в случаях первичного заболевания [37].

Данные литературы, освещающие проблему НЗ-инфекции при псориатическом артрите (ПсА), немногочисленны. В крупном ретроспективном исследовании пациенты с ПсА были разделены на четыре группы в зависимости от получаемой терапии. Частота НЗ-инфекции во всех группах равнялась 9,06 на 1000 пациентов-лет. При этом наиболее низкой она была среди больных, не получавших какой-либо терапии по поводу основного заболевания, – 7,36 (95% ДИ 5,41–9,79), в группе, получавшей БПВП, – 9,21 (95% ДИ 7,5–11,21), а иФНОα – 8,64 (95% ДИ 4,84–14,26). Наиболее высокой частота НЗ-инфекции оказалась у пациентов, принимавших комбинированную терапию БПВП и ГИБП, – 17,86 (95% ДИ 10,91–27,58). Значимыми факторами риска являлись возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,00–1,02), прием ГК (ОР 1,08; 95% ДИ 1,04–1,13), а также комбинации иФНОα и БПВП (ОР 2,37; 95% ДИ 1,32–4,22) [38].

По данным регистра WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial), заболеваемость НЗ-инфекцией среди пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, составляла 45 случаев на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 27–70). При этом значимыми факторами риска являлись нарушение почечной функции с уровнем креатинина крови >1,5 мг/дл (ОР 6,3; 95% ДИ 2,0–19,8), а также женский пол (ОР 4,6; 95% ДИ 1,6–13,2). Иммуносупрессивная терапия не оказывала значимого влияния на риск НЗ-инфекции [39].

К сожалению, на сегодняшний день недостаточно данных о распространенности НЗ-инфекции среди пациентов с другими РЗ. В небольшом исследовании, в котором оценивали частоту различных КИ при системной склеродермии [40], описано 3 случая НЗ-инфекции. Учитывая объем когорты (n=117; 310 пациентов-лет), расчетная заболеваемость составляла 9,67 случаев на 1000 пациентов-лет.

Вакцинация

Как следует из вышеизложенного, частота НЗ-инфекции, а также нередко осложняющей ее постгерпетической невралгии повышена в несколько раз у пациентов с различ-

ными P3, получающих иммуносупрессивную терапию. Можно ли снизить этот риск, предотвратить развитие HZ-инфекции и ее осложнений? В настоящий момент в мире зарегистрирована единственная вакцина для профилактики HZ-инфекции — Zostavax (Merck, Sanofi Pasteur), содержащая живой аттенуированный вирус штамма *Oka varicella zoster* в высокой дозе в сравнении с другими аналогичными вакцинами. Этот штамм впервые был получен Dr. Takahashi в Японии в 1970-х годах. Данная вакцина применяется с 2006 г. более чем в 60 странах мира у людей с сохранным иммунитетом старше 50 лет в виде однократной подкожной инъекции. Несмотря на очень хорошие результаты применения вакцины в указанной группе населения (эффективность предотвращения реактивации HZ-инфекции — 51,3%, постгерпетической невралгии — 66,5%), ее протективные свойства уменьшались с возрастом [41]. Это показано также в исследовании M.N. Oxman и соавт. [42], в котором эффективность вакцинации составила 63,9% у пациентов 60–69 лет и 37,6% в группе старше 70 лет. В другом крупном рандомизированном контролируемом исследовании эффективность вакцины у пациентов 50–59 лет достигала 69,8% [43]. Со временем протективный эффект вакцины снижается: в течение 11 лет наблюдения он уменьшился с 51,3 до 21,1%, преимущественно начиная с 8-го года после вакцинации [44].

К моменту написания данного обзора существовало немало публикаций о применении живой аттенуированной вакцины у пациентов с P3. По предварительным данным исследования VERVE, опубликованным на сайте ACR в конце 2015 г., вакцина была безопасной для пациентов с РА, ПсА и серонегативными спондилоартритами, получающих терапию иФНО α , по крайней мере в течение 6 нед наблюдения [45]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 43 369 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с РА, ПсА, АС, оценивали эффективность вакцинации на протяжении 6 лет наблюдения. Если в течение первого года наблюдения ОР возникновения HZ-инфекции был значимо ниже у вакцинированных (0,52; 95% ДИ 0,45–0,61), то к 6-му году наблюдения различий уже не выявлено (ОР 0,92; 95% ДИ 0,45–1,86) [46]. Невысокая иммуногенность вакцины и опасность диссеминации содержащегося в ней вируса в макроорганизме, находящемся в состоянии иммуносупрессии, подтолкнули ученых к разработке принципиально новой вакцины.

В настоящее время создана новая вакцина HZ/su (производства GlaxoSmithKline Vaccines), содержащая рекомбинантный гликопротеин E (gE) вируса варицелла-зостер и адъювант AS01B. Целью разработчиков было создать достаточно иммуногенную и при этом безопасную вакцину для людей с нарушениями иммунитета без риска возникновения HZ-инфекции. gE — вирусный белок, экспрессирующийся на поверхности зараженных клеток, участвующий в проникновении вируса внутрь клетки, его репликации, межклеточной передаче. Его присутствие в организме вызывает гуморальный и клеточный иммунный ответ, что показано как при естественном течении HZ-инфекции, так и при вакцинации живым аттенуированным вирусом [47]. В недавнем исследовании продемонстрировано, что CD4+ Т-клеточная реакция после введения живой вакцины была наиболее выраженной в ответ именно на gE-гликопротеин [48]. AS01B (Adjuvant System 01) — адъювантный белок, вызывающий CD4+ Т-клеточную и гуморальную реакцию на

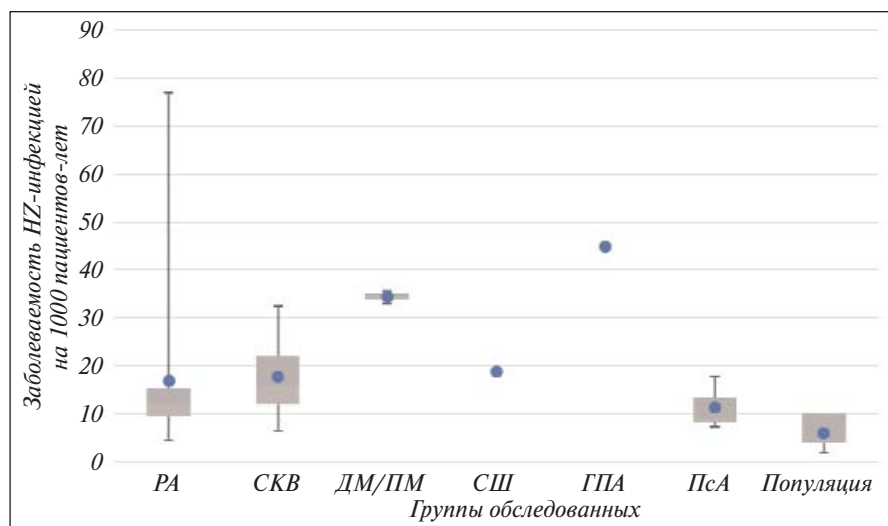
рекомбинантный белок при попадании его в организм. Особенность действия вакцины заключается в стимуляции преобладающих gE-специфичных CD4+ Т-лимфоцитов и анти-gE-гуморального ответа, в том числе у пожилых людей и пациентов с иммунными расстройствами. Показано, что введение 2 доз вакцины с интервалом в 2 мес снижает риск возникновения HZ-инфекции на 97,2% у лиц старше 50 лет и этот эффект сохраняется независимо от возраста пациента. Однако требуется изучение отдаленных результатов иммунизации HZ/su-вакциной.

Таким образом, применение этой вакцины представляется весьма перспективным для профилактики инфекции, вызываемой реактивацией HZ у пожилых людей и пациентов с нарушенным иммунитетом. В настоящий момент опубликованы данные о трех фазах клинических испытаний новой вакцины. В III фазе исследование проводилось также среди пожилых и пациентов с иммуносупрессией. В исследовании ZOE-50 была протестирована эффективность вакцины у 14 759 человек в возрасте старше 50 лет в течение 3,2 года. Эффективность вакцинации составила 97,4% в группе 50–59 лет и 97,9% в группе старше 70 лет [49]. Обращает на себя внимание, что при приемлемом, по данным исследования, профиле безопасности эффективность вакцинации выше, чем при использовании живой аттенуированной вакцины, и не снижается с увеличением возраста пациента.

В рандомизированное мультицентровое исследование Zoster-001, часть I/II фазы клинических испытаний, был включен 121 пациент старше 18 лет, перенесший трансплантацию гемопоэтических клеток за 50–70 дней до исследования. Иммунный ответ в виде повышения уровня специфических антител и активации CD4+ Т-лимфоцитов был различным в зависимости от заболевания (наиболее низкий в группе неходжкинских лимфом) и сохранялся в течение года после вакцинации. Среди нежелательных явлений зарегистрирован только 1 случай пневмонии, который исследователи связали с вакцинацией [50]. Исследование Zoster-015 также являлось частью I/II фазы и включало 123 ВИЧ-инфицированных пациента, которые были разделены на три группы в зависимости от иммунного статуса. Анти-gE-гуморальный и CD4+ Т-клеточный иммунный ответ измеряли на протяжении 18 мес наблюдения. С повышением дозы вакцины клеточно-гуморальный ответ фиксировался со значений 40% (1 доза gE/AS01B) до 90% (3 дозы gE/AS01B) и обнаруживался вплоть до конца исследования (18 мес). Наиболее частой неблагоприятной реакцией была болезненность в месте инъекции. Ни одного серьезного нежелательного явления не отмечено, и профиль безопасности охарактеризован авторами как приемлемый для клинического применения [51]. Однако необходимы дальнейшие масштабные многоцентровые исследования иммуногенности и безопасности данной вакцины у таких пациентов с длительными сроками наблюдения для оценки возможных отдаленных последствий вакцинации.

Заключение

Таким образом, частота инфекции, вызываемой реактивацией вируса HZ, у пациентов с различными P3 повышена в несколько раз в сравнении с популяцией (см. рисунок). Значимыми факторами риска являются возраст и пол, терапия ГК, наличие коморбидной патологии, длительность заболевания и др. Дискуссионным остается вопрос о влиянии лечения на риск возникновения HZ-инфекции, во многом



Заболеемость НЗ-инфекцией среди пациентов с РЗ и в популяции.
ГПА – гранулематоз с полиангиитом

это связано с недостаточным количеством данных о применении ГИБП и ТОФА и относительно небольшим сроком их использования. Представляется сложным оценить вклад лечения в развитие НЗ-инфекции без учета тяжести и активности РЗ. Возникновение серьезных осложнений, включая постгерпетическую невралгию, заставляет врача временно отменять иммуносупрессивную терапию. Это в свою очередь может привести к обострению заболевания и ухудшению качества жизни пациента. В настоящее время наиболее перспективным для пациентов с РЗ является применение как аттенуированной, так и адьювантной НЗ/su-вакцины. Эти вакцины показали эффективность в исследованиях, проведенных у больных с высоким риском НЗ инфекции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Kaslow RA, Stanberry LR, LeDuc JW. Viral infection of humans: epidemiology and controls. 5th ed. New York: Springer Science Business Media; 2014. P. 971-96.
- Chen N, Li Q, Zhang Y, et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007795. doi: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
- U.S. Department of Health & Human Services, Shingles (Herpes Zoster). <http://www.cdc.gov/shingles/index.html>.
- Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr 10;13:170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170.
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014 May 13;348:g2911. doi: 10.1136/bmj.g2911.
- Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1370-5.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1431-8.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):353-61. doi: 10.1002/acr.21812.
- 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.
- Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928.
- Nakajima A, Urano W, Inoue E, et al. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):558-61. doi: 10.3109/14397595.2014.984829.
- Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90(3):295-8.
- Segan J, Staples MP, March L, et al. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- α inhibitors. *Intern Med J*. 2015 Mar; 45(3):310-8. doi: 10.1111/imj.12679.
- 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;301(7):737-44.
- Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Dec;67(12):1671-8. doi: 10.1002/acr.22628.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):731-6. doi: 10.1002/acr.22470.
- Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):229-34.
- Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-TNF therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9): 887-95. doi: 10.1001/jama.2013.1099.
- Dewedar AM, Shalaby MA, Al-Homaid S, et al. Lack of adverse effect of anti-tumor necrosis factor-alpha biologics in treatment of rheumatoid arthritis: 5 years follow-up. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):330-5.
- Wendling D, Streit G, Toussiroit E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2008 Oct;75(5):540-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.011. Epub 2008 Jul 31.
- 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.
- Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 25. pii: annrheumdis-2016-209131. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131. [Epub ahead of print].
- Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, et al. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2010 Apr;16(3):119-22. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7.
- Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1254-8.
- Kahl LE. Herpes zoster infections in sys-

- temic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol.* 1994 Jan;21(1):84-6.
26. Moutsopoulos HM, Gallagher JD, Decker JL, et al. Herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978 Sep-Oct;21(7):798-802.
27. Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore).* 1987 Sep;66(5):341-8.
28. Moga I, Formiga F, Canet R, et al. Herpes-zoster virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Esp.* 1995 Aug;195(8):530-3.
29. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Mar;22(3):238-44. doi: 10.1177/0961203312470186. Epub 2012 Dec 20.
30. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, et al. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(7):1177-82.
31. Kang TY, Lee HS, Kim TH, et al. Clinical and genetic risk factors of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2005 Mar;25(2):97-102. Epub 2003 Oct 31. doi: 10.1007/s00296-003-0403-3.
32. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, Nisihara RM. Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (Sao Paulo).* 2016 Mar;14(1):47-51. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3490.
33. Chakravarty EF, Odell J, Rasmussen A, et al. Varicella Zoster Reactivation in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and SLE [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10).
34. Chen JY, Wang LK, Feng PH, et al. Risk of Shingles in Adults with Primary Sjögren's Syndrome and Treatments: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015 Aug 25;10(8):e0134930. doi: 10.1371/journal.pone.0134930. eCollection 2015.
35. Tsai SY, Lin CL, Wong YC, et al. Increased Risk of Herpes Zoster Following Dermatomyositis and Polymyositis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul; 94(28): e1138. doi: 10.1097/MD.0000000000001138.
36. Chen IJ, Tsai WP, Wu YJ, et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2429-37. doi: 10.1093/rheumatology/keq279. Epub 2010 Sep 13.
37. Fardet L, Rybojad M, Gain M, et al. Incidence, risk factors, and severity of herpesvirus infections in a cohort of 121 patients with primary dermatomyositis and dermatomyositis associated with a malignant neoplasm. *Arch Dermatol.* 2009 Aug; 145(8): 889-93. doi: 10.1001/archdermatol.2009.152.
38. Zisman D, Bitterman H, Shalom G, et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):131-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205148.
39. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS, et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. WGET Research Group. *Am J Med.* 2005 Dec;118(12):1416.
40. 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
41. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub2.
42. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2271-84.
43. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(7):922-8. doi: 10.1093/cid/cir970. Epub 2012 Jan 30.
44. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 15;60(6):900-9. doi: 10.1093/cid/ciu918. Epub 2014 Nov 20.
45. Curtis JR, Turner A, Thomas C, et al. Safety, Clinical and Immunologic Effectiveness of the Live Zoster Vaccine Administered to Patients Receiving Anti-TNF Biologics [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10).
46. Yun H, Xie F, Baddley J, et al. Long Term Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine Among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10).
47. Malavige GN, Jones L, Black AP, Ogg GS. Varicella zoster virus glycoprotein E-specific CD4+ T cells show evidence of recent activation and effector differentiation, consistent with frequent exposure to replicative cycle antigens in healthy immune donors. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jun;152(3):522-31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03633.x. Epub 2008 Mar 20.
48. Laing KJ, Russell RM, Dong L, et al. Zoster vaccination increases the breadth of CD4+ T cells responsive to varicella zoster virus. *J Infect Dis.* 2015 Oct 1;212(7):1022-31. doi: 10.1093/infdis/jiv164. Epub 2015 Mar 17.
49. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Epub 2015 Apr 28.
50. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A Phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2014 Nov 6;124(19):2921-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-573048. Epub 2014 Sep 18.
51. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a Phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015 Apr 15;211(8):1279-87. doi: 10.1093/infdis/jiu606. Epub 2014 Nov 3.

Поступила 01.08 2016.

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.