

Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях

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

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

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических противовоспалительных препаратов. В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза (ТБ). Помимо этого регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. В статье проанализированы данные литературы (преимущественно за последние 5 лет), касающиеся частоты и локализации инфекций у больных ревматического профиля при лечении ГИБП. Охарактеризована значимость различных инфекций (ТБ, пневмонии, хронические вирусные гепатиты, герпес-вирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; инфекции; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4–15.

Targeted therapy and infections in rheumatic diseases

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

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

In the past decade, rheumatology has shown clear progress in the practical introduction of biological agents (BAs) and targeted sintetic anti-inflammatory agents. At the same time, the use of these agents is associated with an increasing risk for infections of different origin and sites, including opportunistic infections (invasive my-coses, Pneumocystis pneumonia, etc.), as well as an increased risk for reactivation of latent infections, primarily tuberculosis (TB). In addition, there are cases of severe infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions, etc.), including those with a fatal out-come. The review analyzes the literature data (mainly in the last 5 years) regarding the frequency and localization of infections in rheumatologic patients treated with BAs. It characterizes the significance of various infections (TB, pneumonia, chronic viral hepatitis, herpesvirus infection, etc.) in the tactics of following up these patients. The authors emphasize the need for the more widespread use of various vaccines (especially those against influenza and pneumococcal infection) in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Keywords: rheumatic diseases; biological agents; infections; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):4–15.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-4-15>

Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и принес целую серию блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), фор-

мирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ оказывают значительное влияние на morbidity и летальность, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани. Данная проблема в последние годы стала еще более важной в связи с активным и все нарастающим внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь больших успехов, в первую очередь в лечении ревматоидного артрита (РА). Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по

Л Е К Ц И Я

лечению РА. Однако с накоплением мирового клинического опыта стало понятно, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений (включая тяжелые) различной этиологии и локализации,

На сегодняшний день до конца не распознаны механизмы, лежащие в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП. Однако повышенная восприимчивость больных к инфекциям, возможно, объясняется тем, что «мишенями» для указанных препаратов служат компоненты, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23, В- и Т-лимфоциты и др.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α , обусловило создание группы препаратов (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаба пэгол – ЦЗП), блокирующих его действие.

Ревматоидный артрит

Применение ингибиторов ФНО α (иФНО α) было весьма успешным прежде всего при РА. В то же время в клинических исследованиях все чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических (пневмоцистная пневмония, инвазивные микозы и др.), а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом туберкулеза (ТБ). Кроме того, отмечались случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и т. д.), в том числе заканчивавшиеся летально. Данные относительно риска развития инфекций представлялись весьма неоднозначными. В частности, в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) отмечалась низкая частота развития тяжелых инфекций, которая была аналогична таковой при приеме других стандартных базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), в частности метотрексата (МТ), или у больных РА в целом. Однако применение иФНО α у больных РА и другими РЗ в условиях реальной клинической практики сопровождалось явным нарастанием частоты инфекций, в том числе серьезных (т. е. требовавших госпитализации и назначения парентерального введения антибиотиков). Британские авторы в ходе ретроспективного исследования констатировали, что активное применение иФНО α у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 г. привело к нарастанию частоты развития серьезных КИ (СКИ) с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [1]. Более впечатляющими являются данные швейцарских исследователей, которые показали, что при лечении ИНФ и ЭТЦ развитие СКИ наблюдалось в 18,3% случаев. При этом ежегодная частота СКИ возросла с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 раза [2].

Нарастающая частота развития СКИ при лечении как иФНО α , так и другими ГИБП подтверждается данными крупных наблюдательных исследований, метаанализов и национальных регистров. Среди больных РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, СКИ

значимо чаще развивались в течение первых 90 дней терапии иФНО α , чем при лечении БПВП как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6; 4,1; 5,6 и 3,9 раза соответственно) [3]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СКИ при лечении иФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациенто-лет, и была максимальной в течение первых 6 мес лечения [4]. По данным специалистов, которые анализировали материалы германского регистра RABBIT, частота развития бактериальных СКИ при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ – 6,2, БПВП – 2,3 на 100 пациенто-лет ($p=0,016$) [5]. Впоследствии эти же авторы предложили специальную шкалу (RABBIT risc score), позволяющую оценивать риск развития СКИ у больных РА, получающих иФНО α . В частности, показано, что применение иФНО α повышает риск развития СКИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона ≥ 15 мг, риск инфекции повышается до 4,7 [6]. В соответствии с последними данными, частота развития СКИ у пациентов указанного регистра составляет 5,4% [7]. Анализ шведского регистра показал, что частота развития СКИ на фоне стартовой терапии иФНО α составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО α на другой – 10 на 100 пациенто-лет [8]. В когорте больных РА итальянского регистра GISEA, которые получали терапию иФНО α , СКИ встречались в 8,16% случаев [9]. У пациентов с РА, включенных в голландский регистр DREAM, частота СКИ на фоне терапии иФНО α составила в целом 6,3%, достигая максимума в течение первого года (4,57 на 100 пациенто-лет) и снижаясь в дальнейшем (2,91 на 100 пациенто-лет). Частота СКИ в зависимости от препаратов была следующей: АДА – 2,61, ИНФ – 3,86, ЭТЦ – 1,66 на 100 пациенто-лет соответственно. По данным мультивариантного анализа, в качестве значимых предикторов развития СКИ фигурировали возраст старше 65 лет [относительный риск (ОР) 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,22; $p=0,001$], значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0; $p=0,017$), показатель HAQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22; $p=0,011$), лечение глюкокортикоидами (ГК; ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20; $p=0,017$). В структуре СКИ основную позицию занимали инфекции нижних дыхательных путей (38,8%), за ними следовали инфекционные поражения кожи и мягких тканей (17%), а также костно-мышечной системы (11%) [10].

СКИ также являются наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями для относительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО α – ГЛМ и ЦЗП. Так, частота СКИ у больных РА, получавших ГЛМ по 50 или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45; 8,9 и 2,5% соответственно) после 160 нед лечения [11]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СКИ при лечении ГЛМ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [12]. Интегральный анализ отдаленной переносимости позволил установить, что частота СКИ, развившихся в рамках РКИ, при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых 3 мес терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79 на 100 пациенто-лет соответственно) [13].

Л Е К Ц И Я

Анкилозирующий спондилит

В наблюдательном исследовании канадских авторов частота СКИ у больных анкилозирующим спондилитом (АС) составила 5,2%, или 1,3 на 100 пациенто-лет. Применение иФНОα не имело значимой взаимосвязи с нарастанием риска развития СКИ [14].

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента с АС, которые получали иФНОα, в течение 12-летнего периода наблюдения, как минимум одна СКИ зафиксирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Частота СКИ в зависимости от препаратов была следующей: АДА – 3, ЭТЦ – 3,6, ИНФ – 6,1 на 100 пациенто-лет. Среди случаев СКИ, верифицированных микробиологическими методами, бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая *Herpes zoster* – HZ) – 5,6%. В 32% случаев СКИ наблюдались в течение первых 12 мес лечения. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (пневмония, бронхиты) и кожа. По данным мультивариантного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНОα ($p = 0,03$), лечение ГК ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$). СКИ значимо чаще развивались при лечении ИНФ по сравнению с ЭТЦ (ОР 0,52; 95%ДИ 0,4–0,7; $p < 0,001$) или АДА (ОР 0,59; 95% ДИ 0,4–0,8; $p = 0,002$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении больных АС иФНОα [15].

Псориаз и псориатический артрит

По данным датского регистра DANBIO, среди больных псориатическим артритом (ПсА) при лечении иФНОα (АДА, ИНФ, ЭТЦ) СКИ развивались в 4,3% случаев [16]. У пациентов с ПсА, включенных в Британский регистр, частота СКИ на фоне терапии теми же препаратами составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные серонегативной формой РА, получавшие с-БПВП [17]. В ходе исследования RAPID-PsA, целью которого была оценка эффективности и безопасности ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдали у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [18]. По данным РКИ GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 нед, частота СКИ составила 3,8%, или 1,16 на 100 пациенто-лет [19].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНОα. Наличие его в целом не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, технологии производства, способа введения и других характеристик препарата.

Анти-В-клеточные препараты**Ритуксимаб**

Ревматоидный артрит. По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) больных РА отмечено повышение частоты СКИ, однако достоверных отличий от групп сравнения не наблюдалось. В частности, в ходе исследования REFLEX она составляла 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо и РТМ соответственно [20]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение

безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СКИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [21]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СКИ. Основными факторами риска развития СКИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность (ОР 3,0; $p = 0,01$), внесуставные проявления болезни (ОР 2,9; $p = 0,009$), низкий (< 6 г/л) исходный уровень IgG (ОР 4,9; $p = 0,005$). У 51% больных СКИ развивались в течение 3 мес, у 79% – 6 мес от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших ≥ 1 курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций, включая СКИ [22, 23].

Системная красная волчанка. В настоящее время имеются данные о высокой эффективности РТМ, применяемого «off-label» в лечении системной красной волчанки (СКВ). Однако у ряда пациентов включение РТМ в схему лечения приводило к развитию тяжелых инфекций [24]. По данным крупного проспективного когортного исследования BIO-GEAS, включавшего 344 больных с системными воспалительными РЗ, в том числе 140 больных СКВ (80% из которых получали РТМ), частота СКИ у последних составила 62,7 на 1000 пациенто-лет. В целом при лечении РТМ частота СКИ равнялась 112,5 на 1000 пациенто-лет. Наиболее распространенными СКИ были пневмония (39%) и сепсис (20%). Среди возбудителей СКИ чаще выделяли *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [25].

В испанском многоцентровом продольном ретроспективном исследовании LESIMAB у больных СКВ, получавших лечение РТМ, частота СКИ составила 12,6 на 100 пациенто-лет. Инфекции были причиной летального исхода в 2 (33%) из 6 случаев [26].

По данным Института ревматологии, у больных СКВ при лечении РТМ самыми частыми нежелательными реакциями были инфекционные осложнения (30%), в том числе тяжелые (5%). В разные сроки наблюдения инфекционные осложнения отмечались примерно у 1/3 больных. Курс терапии РТМ не был завершен в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, из них у 5 больных были сопутствующие инфекционные осложнения (у 4 – пневмонии) [27]. В то же время в данной работе частота тяжелых КИ была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ – EXPLORER (9,5%) [28] и LUNAR (16,4%) [29].

АНЦА-ассоциированные васкулиты. По данным ретроспективного исследования, выполненного во Франции, применение РТМ у 80 больных ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системными васкулитами сопровождалось развитием СКИ в 12 (15%) случаях, с преобладанием поражения бронхолегочной системы (10%). В 4 случаях имел место летальный исход. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость вакцинации подобных больных против пневмококковой инфекции перед назначением РТМ [30].

Среди 50 больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, включенных в российский регистр НОРМА, которые получали терапию РТМ, СКИ диагностированы у 6 (12%). Во всех случаях СКИ развивались после первого курса РТМ в среднем через 3 мес, у 2 пациентов они

Л Е К Ц И Я

привели к летальному исходу. Зависимость СКИ от сопутствующего применения цитостатиков не установлена [31].

Белимуаб

В настоящее время продолжается активное изучение эффективности и переносимости нового анти-В-клеточного препарата белимуаба (БЛМ) у больных СКВ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, при лечении этим препаратом инфекционные осложнения также были наиболее частыми нежелательными явлениями и их встречаемость не отличалась от таковой в плацебо-контроле. Так, в исследовании BLISS-52 частота серьезных КИ составила 8; 4 и 6% для больных СКВ, получавших БЛМ в дозах 1 и 10 мг/кг и плацебо соответственно [32]. В аналогичном по дизайну, но более продолжительном исследовании BLISS-76 указанные параметры составили 7; 7,3 и 5,8% соответственно [33]. В открытой продолженной фазе этих исследований частота КИ при лечении БЛМ была максимальной в течение первого года (8,3%) и в дальнейшем снижалась к концу 4-го года наблюдения (4,7%). Наиболее частыми КИ были целлюлит и пневмония. Зарегистрировано два случая оппортунистических инфекций – кокцидиоидомикоз и цитомегаловирусная пневмония [34].

Абатацепт

В ходе РКИ частота развития СКИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако по данным годового исследования AIM, СКИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [35]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СКИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [36]. Продemonстрировано нарастание частоты СКИ при комбинации АБЦ с иФНОα [37]. В целом при оценке 8 крупных РКИ частота развития СИ при внутривенном введении АБЦ была выше, чем в контроле (5,5 и 2,0%, ОР 3,68 и 2,6 соответственно) и снижалась при более длительном (>1 года) периоде наблюдения (ОР 2,87) [38]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СКИ при внутривенном введении АБЦ составила 7,1%, или 4,1 на 100 пациенто-лет. При этом увеличение возраста на каждые 10 лет и наличие в анамнезе СКИ/рецидивирующих инфекций, по данным мультивариантного анализа, расценены как значимые факторы риска СКИ при лечении АБЦ (p=0,001 и p=0,009 соответственно) [39]. По данным ретроспективного когортного исследования, частота СКИ, требовавших госпитализации, у больных РА, получавших АБЦ, не отличалась от таковой при лечении другими ГИБП (35 и 36 на 1000 пациенто-лет соответственно) [40]. Наиболее частой локализацией СКИ были органы дыхания (пневмония, бронхит, синусит), урогенитальный тракт (пиелонефрит), кожа и мягкие ткани, а также пищеварительная система (дивертикулит). Отмечено незначимое нарастание частоты герпесвирусной инфекции по сравнению с контролем (2 и 1% соответственно). Случаев развития инфекций, ассоциированных с вирусами гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (ВИЧ) и JC, не наблюдалось [41, 42].

Интегрированный анализ безопасности недавно введенной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного введения показал, что риск развития

СКИ был ниже, чем при внутривенном введении препарата (1,94 и 2,87 соответственно), а спектр клинических проявлений практически не различался. При 24-месячном проспективном наблюдении нарастания риска СКИ не отмечено [43].

Тоцилизумаб

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СКИ, развивавшихся у больных РА при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,4–9,0 на 100 пациенто-лет [44–51] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНОα. При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СКИ повышалась в 2,33 раза [52]. Основными факторами риска развития СКИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54; p=0,0415), длительность болезни >10 лет (ОР 1,8; p=0,0052), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР 1,9; p=0,002) и суточная доза ГК >5 мг (ОР 2,8; p=0,0004) [48]. Также сходной с иФНОα была структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, НЗ-инфекцию, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных, и т. д. В отдельных случаях СКИ приводили к летальному исходу. Эксперты Японской коллегии ревматологов полагают, что для минимизации развития оппортунистических инфекций у больных РА перед назначением ТЦЗ необходимо соблюдение следующих условий: а) число лейкоцитов периферической крови ≥ 4000 в 1 мм^3 ; б) число лимфоцитов периферической крови ≥ 1000 в 1 мм^3 ; в) отрицательный сыровороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов) [53].

При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль ИЛ6 состоит еще и в том, что он, с одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, инициирует повышение температуры тела, с другой – стимулирует продукцию белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и уровня СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в том числе СКИ. В качестве казуистики приводят описание двух случаев тяжелой пневмонии с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение суток после начала терапии ТЦЗ [54].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) – препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ12/23, зарегистрирован в России в 2013 г. для лечения псориаза средней/тяжелой степени и активного ПСА с предшествующей неэффективностью с-БПВП. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была достаточно низкой и не превышала таковую в контрольных группах [PSUMMIT 1 (5 больных) – 0,8%, PSUMMIT 2 (2 больных) – 0,96%]. Случаев развития ТБ не наблюдали [55]. В крупном многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем около 1500 больных псориазом, которые получали различные ГИБП, частота СКИ составила 0,83; 1,47; 1,97 и 2,49 на 100 пациенто-лет для УСТ, ЭТЦ, АДА и ИНФ соответственно [56].

Л Е К Ц И Я

Секукинумаб

Секукинумаб (СКМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ17А. Препарат зарегистрирован в России для лечения псориаза, ПсА и АС. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при указанных заболеваниях. При изучении СКМ у больных АС в ходе исследований MEASURE I и II каких-либо СКИ не зарегистрировано. Наблюдали 6 случаев кандидоза различной локализации, полностью регрессировавшего в результате стандартной противогрибковой терапии [57]. Следует отметить, что ИЛ17 играет ведущую роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СКМ может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных псориазом, частота развития кандидоза была выше в группе пациентов, получавших СКМ (4,7%), по сравнению с ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [58]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован у 11 (3,7%, все – в группе СКМ). Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [59]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СКМ, рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования в отношении *Candida spp.* и при необходимости – курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол [60].

Тофацинитиб

Тофацинитиб (ТОФА) – ингибитор Янус-киназы 1–3-го типов; зарегистрирован в Российской Федерации в 2013 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА при недостаточно эффективной предшествующей терапии с-БПВП. По данным РКИ, частота СКИ при лечении ТОФА¹ у пациентов, ранее не получавших ГИБП, не отличалась от таковой в контроле и составила 3,29; 3,08 и 1,88 на 100 пациенто-лет в группах больных, принимавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут либо плацебо соответственно. На фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты СКИ у больных, принимавших в прошлом с-БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [61]. Наиболее значимыми факторами риска СКИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР 2,3), сахарный диабет (ОР 2,0), прием ГК в дозе >7,5 мг/сут (ОР 1,5), применение ТОФА в дозе 10 мг/сут (ОР 1,4) [62]. При анализе данных 5 РКИ, выполненных в рамках исследований II фазы, частота СКИ достигала 5,4% [63]. В работе, посвященной изучению эффективности и безопасности ТОФА у больных умеренным и тяжелым РА (n=4102), частота СКИ (главной из которых была пневмония) составила 4,5%, НЗ – 6,1%, оппортунистических КИ (включая ТБ) – 0,7%. При этом КИ расценивались в качестве основной причины как временного прекращения приема

ТОФА, так и его полной отмены (14,4 и 3,8% соответственно) [64]. Согласно данным о безопасности ТОФА, полученным в ходе 7-летнего наблюдения, частота СКИ составила 8,4%, или 2,8 на 100 пациенто-лет [65]. В ходе российского многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА отмечена 31 нежелательная реакция, из них 13 относились к инфекционным процессам. Наиболее часто наблюдались нетяжелые инфекционные заболевания, среди которых на первом месте стояли респираторные вирусные инфекции: 6 случаев с возможной или вероятной связью с исследуемым препаратом, по оценке исследователя, 1 случай без связи с ТОФА. Зарегистрировано 3 случая острого бронхита (все после вирусной респираторной инфекции), закончившихся выздоровлением после лечения в амбулаторных условиях. Отмечается, что развитие респираторных вирусных инфекций совпало с сезонным эпидемическим периодом. Встретилось 2 случая *Herpes simplex (labialis)*. В одном случае наблюдался выраж модифицированной туберкулиновой (диаскинтест) реакции, не сопровождавшейся клиническими или рентгенологическими симптомами ТБ. Инфекционных нежелательных реакций, отвечающих критериям СКИ, не было [66].

Сравнительные исследования

На рубеже XX–XXI вв., когда выполнялось достаточно большое количество РКИ, способствовавших быстрому внедрению ГИБП в клиническую практику, сравнительные исследования между различными классами этих препаратов практически не проводились. В силу этого судить о сравнительной эффективности и, что не менее важно, переносимости было возможно только с помощью непрямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J.A. Singh и соавт. [67] проанализировали данные 1643 РКИ и 46 продолженных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СКИ при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле [отношение шансов (ОШ) 1,3; 95% ДИ 1,04–1,82], достигая максимума в первые 6 мес лечения (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,23–2,08). При непрямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СКИ наблюдался при лечении ЦЗП (ОР 4,75; 95% ДИ 1,52–18,05). Как отмечают авторы, «...имеется потребность в большем числе исследований отдаленной безопасности ГИБП и крайняя необходимость в публикациях, посвященных сравнительной безопасности различных ГИБП, предпочтительно без участия фарминдустрии. Наиболее значимыми источниками получения дополнительной информации о краткосрочной и отдаленной безопасности являются национальные и международные регистры и иные типы крупных баз данных».

В подтверждение этого можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено различий по частоте СКИ у больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [68]. В ходе двухлетнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость подкожного введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СКИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СКИ (n=12) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СКИ 9 выбыли (47,4%) из исследования [69].

¹ТОФА не является биологическим препаратом, а относится к группе таргетных синтетических препаратов, но по биологическим и клиническим эффектам близок к ГИБП.

Л Е К Ц И Я

По данным выполненного в Великобритании открытого РКИ ORBIT, частота СКИ в группах больных РА, получавших РТМ или иФНО α , значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно) [70].

При сопоставлении безопасности различных иФНО α в рамках метаанализа, включившего 44 исследования, вероятность развития СКИ у больных РА, получавших ЭТЦ, была минимальной (ОР 0,73; 95% ДИ 0,45–1,20) по сравнению с АДА (ОР 1,69; 95% ДИ 1,12–2,54), ИНФ (ОР 1,63; 95% ДИ 1,07–2,47), ГЛМ (ОР 1,55; 95% ДИ 0,76–3,17) и ЦЗП (ОР 1,98; 95% ДИ 0,99–3,96) [71].

В течение 2004–2013 гг. в регистре итальянского региона Ломбардия идентифицировано 4656 больных РА, у которых имела место госпитализация по поводу СКИ, развившихся на фоне терапии ГИБП. При выборе ЭТЦ в качестве препарата сравнения ОР развития СКИ, требовавших госпитализации, был следующим: АБЦ – 0,29, АДА – 1,37, ЦЗП – 1,31, ГЛМ – 1,09, ИНФ – 0,96, РТМ – 0,95, ТЦЗ – 1,24 [72].

В выполненном испанскими авторами систематическом обзоре, включавшем 66 РКИ и 22 продолженных исследования [73], приводятся следующие данные о частоте СКИ при лечении больных РА различными биологическими препаратами (в пересчете на 100 пациенто-лет): АБА – 3,04, РТМ – 3,72, ТЦЗ – 5,45, иФНО α – 4,9, ТОФА – 2,93.

В соответствии с результатами одного из последних метаанализов, риск развития СКИ, рассчитанный с использованием статистической модели со случайным эффектом, у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении с-БПВП [74].

Туберкулезная инфекция

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. Так, в результате трехлетнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО α . Из них 36 больных получали ИНФ, 28 – АДА и 5 – ЭТЦ. При анализе методом «случай-контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции, по сравнению с ЭТЦ, в 13,3 и 17,1 раза соответственно. Данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО α и проживание в эндемичном регионе [75]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция была диагностирована у 40 больных, получавших иФНО α . По сравнению с ЭТЦ, риск развития ТБ возрастал в 2,84 раза для ИНФ и в 3,53 раза – для АДА [76]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО α происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки – развитие ТБ-инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП (в большей или меньшей степени) [77]. Опасность развития ТБ на фоне таргетной терапии непосредственно связана с распространением данной

инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, в которых изложены основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных с РЗ [78, 79]. Авторы подчеркивают, что, с учетом расширения показаний к применению таргетной терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь 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

Не менее важной частью рассматриваемой проблемы являются пневмонии, которые занимают лидирующее место в структуре СКИ у пациентов с РЗ. По данным германского регистра RABBIT, пневмонии значимо чаще встречались у больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших с-БПВП. [5]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, М.А. Lane и соавт. [80] продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Пневмония развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии. При анализе отдаленной безопасности РТМ у 3595 больных РА (в том числе 1246 пациентов с длительностью наблюдения >5 лет) пневмония также была наиболее частой СКИ (2%) [81]. По данным японских исследователей [82], активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. У пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле, и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СКИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01). В ретроспективной когорте больных РА, включенных в базу данных Medicare, пневмония была ведущей СКИ при лечении каждым из 8 ГИБП (см. таблицу) [83].

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной пневмонии, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатной пневмонии». Госпитальная летальность от пневмоцистной пневмонии у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, ряд авторов [84] считает крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем.

Л Е К Ц И Я

Структура и частота СКИ, требующих госпитализации, у больных РА при лечении ГИБП [83]

Препарат	Частота, %					В целом, абс. число
	септ/бакт	пневмонии	ИКМТ	ИУГТ	прочие	
АДА	15,6	31,7	12,9	26,5	10,5	397
ЦЗП	19,8	30,2	10,3	29,3	8,8	116
ЭТЦ	18,8	31,3	11,9	26,2	10,2	336
ГЛМ	15,2	32,3	9,1	35,4	12,6	99
ИНФ	16,7	35,2	10,8	24,4	10,7	472
РТМ	17,3	35,9	10,9	21,8	11,7	643
ТЦЗ	18,7	32,1	13,4	22,4	12,7	134
АБА	15,4	29,9	12,9	28,8	12,9	926

Примечание. септ/бакт – септицемия/бактериемия; ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; ИУГТ – инфекции урогенитального тракта.

Гепатит В и С

Весьма актуальной клинической проблемой представляется курация больных РЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV). По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства у больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 66% [85–90]. В то же время случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех биологических препаратов, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [91, 92]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [87]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [93–97]. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значимо повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,9–10,2; $p<0,001$) [98].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), полагают, что у неактивных HBV-носителей терапия ГИБП может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [99–102]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до начала терапии ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед.

Проблема применения ГИБП у носителей вируса гепатита С (HCV) по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО α наряду с другими провоспалительными цитокинами вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО α может индуцировать продукцию трансформирующего фактора роста α , экспрессия которого тесно связана с гистологической

выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО α оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [103]. Следовательно, блокирование ФНО α могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ($p=0,04$) [104]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

У всех больных перед началом терапии иФНО α необходимо проводить обследование на HCV. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 2015 г. больным с признаками хронической HCV-инфекции, которые получают или получили эффективную противовирусную терапию, условно рекомендуется назначать лечение по поводу РА, протекающего с умеренной и высокой активностью, по общим правилам. Если же пациент с РА и признаками активной HCV-инфекции не получает противовирусную терапию по каким-либо причинам, в этих случаях условно рекомендуется не назначать иФНО α , а из с-БПВП выбирать сульфасалазин или гидроксихлорохин (но не МТ и не лефлуномид). Также подчеркивается необходимость совместной курации таких пациентов ревматологом и инфекционистом (или гастроэнтерологом) с целью мониторингирования их состояния и оценки адекватности противовирусной терапии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным с учетом недавнего появления на рынке препаратов для высокоэффективной терапии гепатита С [105].

В целом для окончательной оценки безопасности применения иФНО α и других ГИБП при РА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Герпес-вирусные инфекции

Частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) у больных РА, получавших иФНО α , более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 слу-

Л Е К Ц И Я

чая на 100 пациенто-лет соответственно [106]. В рамках германского регистра биологических препаратов HZ-инфекция у больных РА, получавших иФНО α , развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно, $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% — потребовалась госпитализация, в 5% — отмечались рецидивы [107]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития HZ-инфекции у больных РА, получавших иФНО α , составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [108]. Н. Yun и соавт. [109] сопоставили частоту выявления HZ у пациентов-«свитчеров» с РА в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения полученные значения скорректированных рисков развития HZ-инфекции: АБЦ — 0,88, АДА — 0,96, ЦЗП — 1,04, ЭТЦ — 1,01, ГЛМ — 0,97, РТМ — 0,94, ТЦЗ — 0,92.

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3151 больного РА частота выявления HZ колебалась в пределах 5,4–7,7%, или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом HZ-инфекция фигурировала в качестве СКИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [110].

J.R. Curtis и соавт. [111] проанализировали частоту HZ на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, получавших терапию ГИБП (иФНО α , РТМ, ТЦЗ, АБЦ) и ТОФА. Значения заболеваемости HZ 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 HZ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между ГИБП существенных различий в частоте развития HZ-инфекции авторы не получили. Опоясывающий герпес чаще встречался у пациентов пожилого возраста, женского пола, при наличии инфекций в анамнезе и приеме преднизолона в дозе $>7,5$ мг/сут, в то время как вакцинация против HZ приводила к снижению заболеваемости.

Следует отметить, что проблема реактивации HZ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В.М. Veetil и соавт. [112] отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты HZ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения герпетической инфекции в когорте пациентов с РА, которым диагноз поставлен в период 1995–2007 гг., был значимо выше, чем в когорте 1980–1994 гг. (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистенции инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдаются только при нарушении клеточного иммунитета. Данная инфекция относится к разряду оппортунистических с 80% частотой се-

ропозитивных лиц в популяции и реактивируется с развитием клинически манифестного заболевания только при нарушении клеточного иммунитета. Согласно современным эпидемиологическим данным, в 2% случаев ПМЛ развивается на фоне воспалительных РЗ — СКВ (0,44%), системной склеродермии, РА и дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ). Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП у больных с РЗ. По состоянию на 27.08.2012 в базе данных AERS (Adverse Effects Reporting System) Американской комиссии по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) имелись сведения о 30 случаях верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ (СКВ — 11, РА — 11, ДМ/ПМ — 5, прочие — 3). В 24 случаях проводили лечение РТМ, в 6 — иФНО α . Симптоматика ПМЛ развивалась в среднем через 15 и 5 мес от момента первой и последней инфузии РТМ соответственно [113]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо с сообщением о 2 случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, получавших лечение БЛМ в пострегистрационном периоде [114]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ, АДА и ТЦЗ [115–118]. Основные клинические симптомы ПМЛ — головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при МРТ (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным многие авторы подчеркивают необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики.

Вакцинация

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию указанными вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку у них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Несмотря на то что при терапии ГИБП наблюдается определенное снижение титров поствакцинальных антител, вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему наибольшим из всех ГИБП ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [119–121].

Таким образом, проблема инфекций в рамках таргетной терапии РЗ по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних, по мнению экспертов EULAR, — одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Л Е К Ц И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology*. 2007;46(2):327-34. doi: 10.1093/rheumatology/ke1236.
2. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*. 2003;42(5):617-21. doi: 10.1093/rheumatology/keg263.
3. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2896-904. doi: 10.1002/art.22808.
4. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50(1):124-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq242.
5. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12. doi: 10.1002/art.21386.
6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
7. Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1667-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207838.
8. Askling J, Foreid C, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1339-44. doi: 10.1136/ard.2006.062760.
9. 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;12(2):225-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
10. Van Dartel SA, Franssen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology*. 2013;52(6):1052-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes413.
11. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):538-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195.
12. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):867-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2589.
13. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):96-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660.
14. 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;54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
15. Atzeni F, Sebastiani M, Panetta V, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increase in serious infections in patients with spondyloarthritis (SpA), especially during the first 12 months of treatment: results from the GISEA registry. *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10):3432-3.
16. Glinthorg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):382-90. doi: 10.1002/art.30117.
17. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010;49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423.
18. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25;1(1):e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
19. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806. doi: 10.1002/art.22025.
21. Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, et al. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1002.
22. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaut P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*. 2011;50(1):222-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq368.
23. Gottenberg JE, Ravaut P, Cacoub P, et al. The rate of serious infections remains stable in patients with multiple retreatments in real life: data from the «Autoimmunity and rituximab: (AIR) registry». *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):606-7.
24. Левицки А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494.
25. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397.
26. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627.
27. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506.
28. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802.
29. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359.
30. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80

Л Е К Ц И Я

- patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):532-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket381.
31. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2): 147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2): 147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158.
 32. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
 33. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
 34. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.
 35. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865-76. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003.
 36. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070.
 37. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):228-34. doi: 10.1136/ard.2006.055111.
 38. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40(6):787-97. doi: 10.3899/jrheum.120906.
 39. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207362.
 40. Baker N, Boers M, Hochberg M, et al. Risk of hospitalized infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept and other biologics: analysis of a United States claims database. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(Suppl 2):516.
 41. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5 Suppl 46):46-56.
 42. Smitten A, Simon T, Qi K, et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum*. 2008;58(Suppl 9):786-7.
 43. Schiff MN. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(6):986-97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018.
 44. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455.
 45. 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;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700.
 46. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoAcTEmra). *Arthritis Rheum*. 2012;64 (10 Suppl):152.
 47. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687.
 48. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23. doi: 10.3899/jrheum.130466.
 49. Morel J, Constantin A, Dernis E, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the french registry regate (registry – RoActemra). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):511.
 50. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2016;14:1-10. doi: 10.1080/14397595.2016.1206507.
 51. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C, et al. ROUTINE—a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr; 55(4):624-35. doi: 10.1093/rheumatology/kev372.
 52. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
 53. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):351-7. doi: 10.3109/s10165-009-0197-6.
 54. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):64-8. doi: 10.3109/s10165-008-0111-7.
 55. McKeage K. Ustekinumab: A review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs*. 2014;74: 1029-39. doi: 10.1007/s40265-014-0242-4.
 56. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
 57. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
 58. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371: 326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
 59. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.
 60. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2016. Published online 2016 Aug 31. doi: 10.1111/bjd.15015.
 61. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):192. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.766.
 62. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossler C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid

Л Е К Ц И Я

- arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):194.
63. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis.* 2016. Published online 2016 Jul 25. doi: 10.1111/1756-185X.12901.
64. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41(5):837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683.
65. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral JAK inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and clinical and radiographic efficacy in open-label, long-term extension studies over 7 years. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):252.
66. Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2016;10(3):52-61 [Karateev DE, Abduganieva DE, Babaeva AR, et al. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):52-61. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
67. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011. Issue 2. Art. No.: CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.
68. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
69. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843.
70. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9.
71. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.
72. Bortoluzzi A, Sakellariou G, Carrara G, et al. Risk of hospitalization for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the record study of the Italian society for rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):700.
73. Strand V, Ahadih S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
74. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(9990):258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
75. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
76. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-8. doi: 10.1136/ard.2009.118935.
77. Souto A, Maneiro J, Salgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53(10):1872-85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172.
78. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Москва; 2008. 40 с. [Perel'man MI, Nasonov EL, editors. *Diagnostika tuberkuleznoy infektsii pri planirovani i provedenii terapii blokatorami FNO- α u bol'nykh revmaticheskimi zabolovaniyami: Posobie dlya vrachey* [Diagnosis of tuberculosis infection in the planning and carrying out treatment of TNF- α blockers in patients with rheumatic diseases: A Guide for Physicians]. Moscow; 2008. 40 p.].
79. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Данные на сайте: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf [Borisov SE, Lukina GV. *Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bol'nykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty* [Recommendations for screening and monitoring of TB infection in patients receiving genetically engineered biological agents]. Available from: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf].
80. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2011;90(2):139-45. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
81. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):1000. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1857.
82. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):122-7. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6.
83. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
84. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jiroveci pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
85. 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;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130.
86. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621-7. doi: 10.1007/s10165-011-0458-z.
87. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23. doi: 10.1007/s10165-010-0337-z.
88. 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;31(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2.
89. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):310. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.958.
90. Lan JL, Chen YM, Hsieh, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1719-25. doi: 10.1136/ard.2010.148783.

ЛЕКЦИЯ

91. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1624-5.
92. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7. doi: 10.1136/ard.62.7.686.
93. Pырaσopoulos A, Douma S, Vassiliadis T, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):403-4. doi: 10.1007/s00296-009-1202-2.
94. Ghrenassia E, Mekinian A, Rouaghe S, et al. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):100-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.07.003.
95. Gigi E, Georgiou T, Mougou D, et al. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91-3.
96. Salman-Monte TC, Lisbona MP, Garcia-Retortillo M, Maymo J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):196-7. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.011.
97. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Published online 2016 Jul 5.
98. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):694-704. doi: 10.3109/s10165-012-0709-7.
99. 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;72 Suppl 2:2-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
100. Kato M, Atsumi T. Reactivation of occult hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases: pathogenesis, risk assessment and prevention. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):635-41. doi: 10.1007/s00296-015-3395-x.
101. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):478-84. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.015.
102. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*. 2015;7(3):344-61. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.344
103. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1078-82. doi: 10.1136/ard.62.11.1078.
104. Zein NN and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:315-22. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.025.
105. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1-26.
106. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67-71. doi: 10.1007/s00296-006-0165-9.
107. 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. doi: 10.1001/jama.2009.146.
108. 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;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
109. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Comparative risk of Herpes zoster among RA patients switching biologics in the U.S. care medical program. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1179.
110. 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 Rheum*. 2014;66(11):2924-37. doi: 10.1002/art.38779
111. 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. Published online 2016 Apr 25.
112. 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;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928.
113. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-51. doi: 10.1002/art.34468.
114. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». Данные на сайте: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT> [The letter of Federal service on supervision in sphere of public health on February 7, 2014 № 02И-110/14, «On the new drug for safety data Benlista». Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>].
115. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72-4. doi: 10.3109/s10165-006-0530-2
116. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(15):1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1926.
117. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204978.
118. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191-5. doi: 10.1002/art.27687.
119. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNFα and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
120. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2. doi:10.1186/ar4427.
121. Westra J, van Assen S, Wilting KR, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig) M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-7. doi: 10.1111/cei.12390.

Поступила 20.10.2016

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.