

Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему

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

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

В обзоре рассматривается проблема коморбидных инфекций (КИ) при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите (ПсА) как основных нозологических форм спондилоартритов (SpA). Проанализирована частота КИ на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Сделано заключение, что проблема КИ при SpA заслуживает самого пристального внимания.

Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении SpA. В частности, отмечено, что в соответствии с обновленными рекомендациями EULAR и других научных ревматологических ассоциаций всем больным с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (включая SpA), получающим иммуносупрессивную терапию, рекомендуется иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом. Приведены основные пункты рекомендаций медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом (Пс) по применению рекомбинантной вакцины против инфекции Herpes zoster (RHZV) у больных Пс/ПсА.

Необходимы дальнейшие исследования частоты и структуры КИ, а также влияния новых методов терапии на распространенность КИ у больных SpA. Важным направлением будущих исследований должно стать определение эффективности и безопасности вакцинации у данного контингента больных.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; коморбидные инфекции; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Муравьева НВ, Белов БС, Баранова ММ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2020;14(4):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110

Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem

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

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

The review considers the problem of comorbid infections (CIs) in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis (PsA) as the main nosological entities of spondyloarthritis (SpA). It analyzes the frequency of CIs during therapy with biological agents and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. It is concluded that the problem of CI in SpA deserves the closest attention.

The review also shows the importance of preventive measures for CI in the treatment of SpA. It is in particular noted that in accordance with the updated guidelines of the European League Against Rheumatism and other rheumatology research associations, all patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (including SpA) on immunosuppressive therapy are recommended to get influenza and pneumococcal vaccines due to the high risk of death from respiratory tract infections. Moreover, vaccination is indicated even for patients with an expected suboptimal response. The review gives the main points of the recommendations of the Medical Board of the National Psoriasis (Ps) Foundation on the use of recombinant Herpes zoster vaccine in patients with Ps/PsA.

There is a need for further investigations of the frequency and pattern of CIs and the impact of new therapy options on the prevalence of CIs in patients with SpA. Determination of the effectiveness and safety of vaccination in this patient population should become an important area for future investigations.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; comorbid infections; biologic agents; targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Muravyeva NV, Belov BS, Baranova MM, Korotaeva TV. Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110

Спондилоартриты (SpA) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, инструментальными и генетическими особенностями.

К ним относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), SpA, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит [1].

Наибольший интерес среди перечисленных нозологий представляют АС и ПсА. Целью терапии этих заболеваний является достижение ремиссии или минимальной активности воспалительного процесса, замедление или предотвращение рентгенологического прогрессирования, улучшение качества жизни больных. Для реализации данной цели используется широкий спектр лекарственных препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с разными механизмами действия [2, 3].

Хорошо известно, что у больных ревматоидным артритом (РА) применение ГК, сБПВП, тсБПВП и ГИБП ассоциируется с высоким риском развития коморбидных инфекций (КИ) разнообразной природы и локализации, в том числе оппортунистических, а также активации латентного туберкулеза (ТБ). Данные многочисленных зарубежных исследований и собственный опыт, подтверждающие эти положения, были освещены нами в ранее опубликованных обзорах и оригинальных работах [4–7]. Можно предполагать, что проблема КИ при СпА является не менее актуальной.

В настоящем обзоре анализируются данные литературы, касающиеся риска развития КИ при СпА (главным образом на фоне применения ГИБП и тсБПВП). Кроме того, рассматриваются КИ при псориазе (Пс) как частом спутнике ПсА.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Выявление основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО α), привело к созданию группы препаратов, блокирующих его действие, в которую вошли инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Ингибиторы ФНО α (иФНО α) показали высокую эффективность как при РА, так и при СпА (АС и ПсА). В то же время в реальной клинической практике при их назначении нередко отмечались возникновение и увеличение тяжести течения инфекционных осложнений, в частности оппортунистических, а также повышение риска реактивации латентного ТБ. Кроме того, выявлялись случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе с летальным исходом.

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента со СпА, получавшего иФНО α , как минимум одна серьезная КИ (СКИ) документирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Максимальная частота СКИ зарегистрирована у больных ПсА – 5,2 на 100 пациенто-лет, несколько ниже она оказалась у пациентов с АС, недифференцированным СпА и энтеропатическим артритом – 4,3; 3,0 и 2,7 на 100 пациенто-лет соответственно. В 32% случаев развитие СКИ наблюдалось в первые 12 мес терапии. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (НДП) и кожа. Среди случаев СКИ с верифицированным этиологическим агентом бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая *Herpes zoster*, HZ) – 5,6%. Риск СКИ при назначении ИНФ (6,1 на 100 пациенто-лет) был выше, чем при использовании АДА (2,99 на 100 пациенто-

лет) и ЭТЦ (3,61 на 100 пациенто-лет). По данным мультивариантного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО α ($p = 0,03$), лечение ГК ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении больных СпА иФНО α [8].

A. Fouque-Aubert и соавт. [9], используя данные PubMed, EMBASE и Cochrane ($n = 3345$), показали, что у больных АС, принимавших только НПВП, риск развития СКИ был низким, в то время как у пациентов, получавших иФНО α , – высоким, однако значимых различий между группами не установлено.

D. Wallis и соавт. [10] проанализировали частоту инфекций у 440 больных аксиальным СпА. У 128 пациентов зарегистрированы 259 инфекций (23 – СКИ). В целом частота инфекций составила 15 на 100 пациенто-лет, частота СКИ – 1,3 на 100 пациенто-лет. 80% инфекций были бактериальными, 15% – вирусными. Наиболее часто диагностировались инфекции НДП, реже – кожи, мочевыводящих путей (МВП), верхних дыхательных путей (ВДП), синуситы и инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота инфекций в целом и СКИ в частности у больных, получавших иФНО α , и у пациентов, никогда не использовавших ГИБП, значимо не различалась. Напротив, риск развития инфекций нарастал при терапии сБПВП. Возраст, продолжительность заболевания, статус курения, значения BASFI, BASDAI, наличие сопутствующей патологии не ассоциировались с повышенным риском развития инфекций.

G.R. Burmester и соавт. [11] изучили долгосрочную безопасность АДА при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе у 1684 пациентов с АС. Частота любых инфекционных осложнений в этой группе не превышала 0,2 на 100 пациенто-лет. Не зарегистрировано ни одного случая активного ТБ и оппортунистических инфекций. Обновленный анализ долгосрочной безопасности АДА у пациентов с ИВРЗ (включая 3054 больных СпА) показал сопоставимый ее профиль: наиболее распространенными СКИ были целлюлит, аппендицит, дивертикулит, пиелонефрит и геморрагический цистит (по 0,3 на 100 пациенто-лет). Частота активного ТБ и оппортунистических инфекций не превышала 0,1 на 100 пациенто-лет [12].

S. Wang и соавт. [13] на основании данных PubMed, EMBASE и Cochrane ($n = 2403$), показали, что частота развития КИ у больных АС при использовании иФНО α , плацебо и сБПВП сопоставима.

При Пс документировано нарастание риска инфекций как в целом, так и на фоне применения иФНО α . По данным крупного сравнительного исследования, частота СКИ у больных Пс значимо превышала таковую в контроле (скорректированное отношение риска, ОР 1,58; 95% доверительный интервал, ДИ 1,48–1,68). Риск КИ был аналогичным для больных Пс, получавших только местное лечение (ОР 1,54; 95% ДИ 1,44–1,65). При использовании фототерапии, препаратов для системного применения (ациклетрин, циклоспорин) и/или при госпитализации ОР повышался до 1,85 (95% ДИ 1,44–1,65) [14]. Анализ базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных Пс (ОР 1,5; 95% ДИ 1,21–1,86). При этом риск госпитализации по поводу пнев-

мнии значимо увеличивался у больных как легкими (ОР 1,36; 95% ДИ 1,09–1,70), так и среднетяжелыми/тяжелыми формами Пс (ОР 1,68; 95% ДИ 1,12–2,52) [15]. В ходе перекрестного исследования с использованием данных общенациональной выборки стационарных больных, наблюдавшихся на протяжении 10 лет, американские авторы показали, что у пациентов с Пс значимо повышался риск развития инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (ОР 1,76; 95% ДИ 1,52–2,03), целлюлита (ОР 3,21; 95% ДИ 3,12–3,30), *Herpes simplex*-вирусных инфекций (ОР 2,21; 95% ДИ 1,70–2,89), инфекционного артрита (ОР 1,82 95%; ДИ 1,58–2,09), остеомиелита (ОР 1,31; 95% ДИ 1,18–1,46), менингита (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,47), энцефалита (ОР 1,22; 95% ДИ 1,02–1,47) и ТБ (ОР 1–68; 95% ДИ 1,12–2,52) [16]. J. Takeshita и соавт. [17] проанализировали когорту больных Пс из крупной британской базы данных The Health Improvement Network. Отмечено значимое нарастание риска СКИ как в целом (ОР 1,21; 95% ДИ 1,18–1,23), так и у пациентов с умеренно тяжелыми/тяжелыми формами заболевания (ОР 1,63; 95% ДИ 1,52–1,75) по сравнению с референсной группой лиц без Пс. У больных с умеренно тяжелыми/тяжелыми формами Пс отмечен значимый риск развития оппортунистических КИ в целом (ОР 1,57; 95% ДИ 1,06–2,34) и НЗ-инфекции в частности (ОР 1,17; 95% ДИ 1,06–1,30). Авторы полагают, что тяжесть заболевания является предиктором развития СКИ при Пс.

По данным ряда исследований, больные Пс, получавшие иФНО α , имеют значимо более высокий риск развития СКИ (см. таблицу).

По данным L. Quartuccio и соавт. [24], у больных ПсА и тяжелым Пс, получавших иФНО α , структура СКИ в зависимости от локализации была следующей: респираторный тракт – 35,4%, ЖКТ – 20%, сепсис – 10,8%, кожа и мягкие ткани – 7,7%, септический артрит – 6,1%, МВП, ТБ, герпетические инфекции – по 3,1%, прочие – 10,8%. В качестве значимых факторов риска СКИ фигурировали повышенный индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,0001$) и ежегодное количество назначений сБПВП ($p < 0,02$).

У пациентов с ПсА, включенных в британский регистр, частота СКИ на фоне терапии иФНО α (АДА, ИНФ, ЭТЦ)

составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные РА, получавшие сБПВП [25]. В исследовании RAPID-РsА, в котором оценивали эффективность и безопасность ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдалось у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [26]. По данным рандомизированного клинического исследования (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 [27].

D.H. Lim и соавт. [28] оценили риск развития НЗ у больных АС, получавших иФНО α , сБПВП и только НПВП. Уровень заболеваемости НЗ составил 11 на 1000 пациенто-лет. Наиболее часто НЗ регистрировался у пациентов, которым назначали иФНО α и сБПВП. Факторами риска являлись женский пол и пожилой возраст, но не прием ГК. По данным других авторов, у больных Пс и ПсА, получавших монотерапию иФНО α , частота НЗ составила 9,4 на 1000 пациенто-лет, при комбинированной терапии иФНО α и сБПВП и/или ГК – 11,9 на 1000 пациенто-лет [29].

Зарегистрированы случаи реактивации HBV/HCV-инфекции у больных Пс на фоне терапии иФНО α [30]. По данным K.W. Hagberg и соавт. [29], частота развития или реактивации гепатита С у больных Пс и ПсА, леченных иФНО α как в виде монотерапии, так и в сочетании с сБПВП и/или ГК, составила 0,6 на 1000 пациенто-лет. Поэтому в соответствии с современными рекомендациями необходимо определение маркеров гепатита В и С перед назначением иммуносупрессивных препаратов и тщательный мониторинг функции печени в процессе терапии.

Как известно, практически любой ГИБП (в большей или меньшей степени) может приводить к развитию ТБ. Особенно это характерно для иФНО α . Так, по данным шведских исследователей, при назначении иФНО α больным АС и ПсА риск развития ТБ повышается в 7,5 раза (95% ДИ 1,9–29) [31]. S.K. Lee и соавт. [32] показали, что у больных АС, получавших иФНО α , риск развития ТБ нарастал в 6 раз. При этом в 85% случаев регистрировался внелегочный ТБ. Фактором риска развития ТБ был низкий индекс массы тела [32, 33]. По данным турецких исследователей, примене-

Риск развития СКИ у больных Пс при лечении иФНО α

The risk for SCI in Ps patients in the treatment with TNF- α inhibitors

Авторы	Исследуемый препарат	Контроль	ОР (95% ДИ)
R.E. Kalb и соавт. [18]	АДА	Иные, кроме ГИБП	2,13 (1,33–3,41)
R.E. Kalb и соавт. [18]	ИНФ	Иные, кроме ГИБП	2,51 (1,45–4,33)
Z. Yiu и соавт. [19]	ЭТЦ	Иные, кроме ГИБП	0,93 (0,75–1,60)
P. Davila-Seijo и соавт. [20]	ЭТЦ	МТ	1,34 (1,02–1,76)
P. Davila-Seijo и соавт. [20]	ИНФ	МТ	1,71 (1,10–2,65)
I. Garcia-Doval и соавт. [21]	иФНО α	Иные, кроме ГИБП	0,98 (0,80–1,19)
A.S. Dobry и соавт. [22]	иФНО α	Иные, кроме ГИБП	1,31 (1,02–1,68)
C. Medina и соавт. [23]	иФНО α	Иные, кроме ГИБП	1,40 (0,90–2,30)

Примечание. МТ – метотрексат.

Note. MTX – methotrexate.

ние иФНО α у больных ПсА приводило к 13-кратному нарастанию риска развития ТБ [34]. Опасность развития ТБ при использовании ГИБП (особенно иФНО α) непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Поэтому в России проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных особенно актуальна, у этих пациентов обязательно проводится скрининг на ТБ перед началом лечения любым ГИБП с последующим регулярным обследованием для исключения развития активного ТБ и мониторинга латентного ТБ [35].

Таким образом, у больных СпА в целом наблюдается повышенный риск развития инфекций при использовании любых иФНО α . Это подтверждается данными метаанализа (24 996 пациентов), в котором показано, что применение иФНО α при ИВРЗ (РА, АС, ПсА) значительно повышает риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, ТБ – на 250% [36]. Вместе с тем, по данным некоторых исследователей, больные АС менее подвержены инфекциям на фоне терапии иФНО α , что объясняется их более молодым возрастом и более редким назначением ГК и сБПВП [37].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) – препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ12/23. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была достаточно низкой и не превышала таковую в контрольных группах: PSUMMIT 1 – 0,8% (5 больных), PSUMMIT 2 – 0,96% (2 больных) [38]. В многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем более 4000 больных Пс, которые получали УСТ, ЭТЦ, АДА, ИНФ и сБПВП, частота СКИ составила 1,0; 2,58; 1,99; 2,12 и 3,01 на 100 пациенто-лет соответственно [39].

В интегрированный анализ безопасности УСТ, выполненный по данным 12 регистрационных исследований, было включено 3117 больных Пс, 1018 – ПсА, 1749 – болезнью Крона. Частота СКИ в указанных группах при лечении УСТ составила 1,4; 0,9 и 6,4 на 100 пациенто-лет соответственно. Оппортунистические инфекции зарегистрированы в 7 наблюдениях: кандидоз пищевода – в 3, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз, листериозный менингит и НЗ-инфекция – по 1 [40].

На фоне терапии УСТ описаны случаи развития ТБ у пациентов с Пс [41, 42] и воспалительными заболеваниями кишечника [43, 44], а также реактивации HBV/HCV-инфекции у больных Пс [30].

Ингибиторы интерлейкина 17

К ингибиторам интерлейкина (ИЛ) 17 относят секукинумаб (СЕК) и иксекизумаб (ИКСЕ).

СЕК представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ17А. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при СпА. ИЛ17 имеет важное значение для формирования иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) от *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СЕК может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций.

По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных Пс, частота развития кандидоза у пациентов, получавших СЕК, была выше (4,7%), чем в груп-

пах ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [45]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован в 11 (3,7%) наблюдениях только в группе СЕК. Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [46]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СЕК, рекомендуется предварительный скрининг на *Candida spp.* и при необходимости проведение курсового лечения местными или системными противогрибковыми препаратами. В последнем случае средстве выбора является флуконазол [47].

А. Deodhar и соавт. [48] оценили частоту инфекционных осложнений у больных Пс, ПсА и АС, длительно (4–5 лет) получающих СЕК. В указанных группах частота СКИ составила 1,4; 1,9 и 1,2, кандидозных инфекций – 2,2; 1,5, и 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно.

ИКСЕ – гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17А и ИЛ17А/Ф из подкласса IgG4. Повышение концентрации ИЛ17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе Пс и ПсА. ИКСЕ селективно связывается с ИЛ17А и нейтрализует его активность, блокируя взаимодействие между ИЛ17А и его рецептором.

По данным D. Heijde и соавт. [49], после 16 нед терапии кандидозные инфекции и СКИ были зарегистрированы с одинаковой частотой (1%) у больных АС, которым назначали ИКСЕ и АДА. Через 52 нед лечения профиль безопасности ИКСЕ (в том числе в отношении СКИ) остался удовлетворительным [50].

Комплексный анализ трех исследований (SPIRIT-P1–P3), в которых участвовали 1118 больных ПсА, получавших ИКСЕ, показал, что наиболее распространенными инфекционными осложнениями были инфекции ВДП (назофарингит и бронхит). Частота СКИ в целом составила 1,3, в том числе пневмонии – 0,3, бронхита – 0,2, латентного ТБ, инфекций НДП и кандидоза пищевода – по 0,1 на 100 пациенто-лет. Частота прекращения лечения по причине СКИ достигала 1,2 на 100 пациенто-лет. Симптомы кандидоза наблюдались у 39 больных (2,1 на 100 пациенто-лет), однако лечение не было отменено ни в одном случае. Локальная НЗ-инфекция выявлена в 15 случаях (0,8 на 100 пациенто-лет) [51].

Эффективность и безопасность ИКСЕ и АДА у больных активным ПсА сопоставлялись в многоцентровом РКИ. В целом частота инфекционных осложнений (большинство из которых были легкими и умеренными) оказалась сходной в обеих группах: ИКСЕ – 36%, АДА – 31%. СКИ чаще наблюдались в группе АДА, а кандидозные инфекции – в группе ИКСЕ [52].

Удовлетворительный профиль безопасности СЕК и ИКСЕ при АС продемонстрировали Y. Yin и соавт. [53].

Как сообщают K.K. Wu и соавт. [54], терапия ингибиторами ИЛ17 не повышает риск развития НЗ у больных Пс, ПсА и АС. По данным других исследователей, у больных Пс и ПсА частота НЗ на фоне монотерапии ингибиторами ИЛ (в том числе ИЛ17, ИЛ12/23) составила 6,7 на 1000 пациенто-лет, при комбинированной терапии ингибиторами ИЛ и сБПВП и/или ГК – 10,3 на 1000 пациенто-лет [29].

Зарегистрированы случаи реактивации HBV/HCV-инфекции при Пс на фоне лечения ингибиторами ИЛ17 [30].

В другом исследовании показано, что частота развития или реактивации гепатита С у больных Пс и ПсА при терапии ингибиторами ИЛ (включая ИЛ17, ИЛ12/23) составляет 0,5 на 1000 пациенто-лет [29].

A. Deodhar и соавт. [48] на фоне терапии ингибиторами ИЛ17 у больных Пс, ПсА и АС не наблюдали значимого нарастания частоты ТБ. Сходные данные представили K.W. Hagberg и соавт. [29]: частота развития ТБ у больных Пс и ПсА, получавших ингибиторы ИЛ17, ИЛ12/23, не превышала 0,2 на 1000 пациенто-лет. Вместе с тем описан случай формирования первичной туберкулемы у больного АС, которому более 4 лет проводилась терапия СЕК [55].

Ингибиторы янус-киназ

К ингибиторам янус-киназ относятся тофацитиниб (ТОФА), барицитиниб (БАРИ), упадацитиниб (УПАДА), филготиниб (ФИЛГО). В качестве «класс-специфической» неблагоприятной реакции при лечении этими препаратами рассматривается потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции [56]. Так, для ТОФА показано, что препарат снижает продукцию интерферона α (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4+ Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против НЗ, выполненная до начала применения ТОФА, может снизить риск развития этой инфекции [57].

G.R. Burmester и соавт. [58] выполнили интегрированный анализ безопасности ТОФА при ПсА по данным РКИ III фазы, долгосрочных продолженных и наблюдательных исследований. В когорте сопоставления доз препарата СКИ зарегистрированы у 2 (1,3 на 100 пациенто-лет) и 3 (2,0 на 100 пациенто-лет) больных из групп, получавших ТОФА по 10 и 20 мг соответственно. Среди всех пациентов, которым назначали ТОФА в рамках III фазы и продолженных исследований, СКИ наблюдались у 11 больных (1,4 на 100 пациенто-лет) во время лечения и спустя 28 дней после его окончания. В группах сравнения в зависимости от схемы терапии частота СКИ была следующей: ГИБП – 2,2–2,5, ГИБП + сБПВП – 2,3–2,8, иФНО- α – 2,2–2,5, иФНО- α + сБПВП – 2,2–2,7, АДА – 1,1–1,3, ЭТЦ – 1,4–1,7, ИНФ – 3,9–4,6, ГЛМ – 2,9, ЦЗП – 7,9–8,1, апремиласт (АПР) – 4,3 на 100 пациенто-лет соответственно.

В рамках II–III фаз РКИ и продолженных исследований было показано нарастание частоты НЗ-инфекции у больных Пс, получавших ТОФА [59]. G.R. Burmester и соавт. [58], анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, установили, что частота НЗ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет. Авторы подчеркивают, что эти показатели были несколько ниже, чем в клинических исследованиях ТОФА при РА.

По предварительным данным многоцентрового РКИ, у больных АС, получавших в течение 14 нед УПАДА, не зарегистрировано ни одного случая СКИ и НЗ [60]. Удовлетворительный профиль безопасности продемонстрирован в 12-недельном РКИ ФИЛГО у больных АС: у 2 пациентов выявлен назофарингит, у 1 – пневмония, случаев НЗ не было [61]. Однако авторы справедливо замечают, что требуются дальнейшие исследования на больших выборках больных и большей продолжительности.

Апремиласт

АПР – таблетированный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4), которая разрушает циклический аденозин-монофосфат. Увеличение содержания последнего в клетках, экспрессирующих ФДЭ4, сопровождается подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , интерферона γ , ИЛ 12, 17, 22, 23 и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4). Таким образом, АПР действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [62].

Применение АПР при Пс/ПсА ассоциировалось с низкой частотой СКИ (пневмония, инфекции МВП, дивертикулит) – 0,7 и 1,0 на 100 пациенто-лет при длительности терапии 52 нед и ≥ 3 лет соответственно [63]. Американские авторы на основании базы данных MarketScan, включающей более 130 тыс. больных Пс и ПсА, показали, что частота возникновения или обострения ТБ, гепатита С и НЗ при монотерапии АПР составила 0,2, 0,6 и 6,4 на 1000 пациенто-лет соответственно [29].

В рамках рассматриваемой темы мы провели одномерное ретроспективное исследование, в которое вошли 70 больных СпА, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». 27% пациентов сообщили о более частом развитии КИ после дебюта СпА. У больных, получающих иммуносупрессивные препараты (ГК, МТ, иФНО α), отмечено увеличение частоты НЗ, острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии, кандидоза кожи и слизистых оболочек. Кроме того, на фоне лечения ИНФ был диагностирован случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. 40% больных отметили более тяжелое течение КИ на фоне СпА (5 из них не получали иммуносупрессивные препараты). Временная отмена терапии в связи с развитием КИ имела место у 36% больных. Обострение СпА после перенесенной КИ диагностировано у 32 больных (6 из них иммуносупрессивную терапию не назначали) [64]. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют об актуальности проблемы КИ у больных СпА.

Вакцинация

В соответствии с обновленными рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) [65] и других научных ревматологических ассоциаций всем больным ИВРЗ (включая СпА), получающим иммуносупрессивную терапию, настоятельно рекомендуется иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В 2019 г. эксперты медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом опубликовали рекомендации по применению рекомбинантной вакцины против НЗ-инфекции (RHZV) у больных Пс/ПсА [66]. Основные пункты этих рекомендаций следующие:

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина.
2. По возможности RHZV следует назначать до начала системной терапии, но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии сБПВП и ГИБП.

3. RHZV следует назначать всем больным старше 50 лет и пациентам моложе 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП + сбПВП) терапию, так как у них повышен риск возникновения HZ-инфекции.

4. Применение RHZV у больных моложе 50 лет, находящихся на иной иммуносупрессивной терапии, обсуждается индивидуально в каждом случае.

Таким образом, проблема КИ при СПА заслуживает самого серьезного внимания. Необходимы дальнейшие исследования частоты и структуры КИ, а также влияния новых методов терапии на распространенность КИ у больных СПА. Более того, важным направлением будущих исследований является определение эффективности и безопасности вакцинации у данного контингента больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84-8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019; 91(5):84-8. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. *Российские клинические рекомендации*. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 58-86. [Erdes ShF. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 58-86].
3. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. *Российские клинические рекомендации*. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 87-112. [Korotaeva TV. Psoriaticheeskii artrit [Psoriatic arthritis]. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 87-112].
4. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом: современные аспекты. *Медицинский совет*. 2016;(11):106-16. [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Biological therapy and infection in rheumatoid arthritis patients: modern aspects. *Meditsinskii Sovet*. 2016;(11):106-16. (In Russ.)].
5. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: status praesens. *Современная ревматология*. 2019;13(3):102-8. [Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis: status praesens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108
6. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: frequency, clinical picture, risk factors. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 24 p.]
7. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет*. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Meditsinskii Sovet*. 2019;(9):86-91. (In Russ.)].
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2019;37(4):649-55. Epub 2019 Feb 11.
9. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combesure C. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1756-61. doi: 10.1136/ard.2008.098822. Epub 2009 Jul 28.
10. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan; 54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255. Epub 2014 Aug 13.
11. Burmester GR, Panaccione R, Gordon R, et al. Adalimumab: long-term safety in 23, 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5.
12. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):364-80. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8. Epub 2019 Nov 20.
13. Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infection in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):439-50. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1. Epub 2017 Dec 30.
14. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1135-44. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.036. Epub 2011 Jun 12.
15. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014 Dec 26;9(12):e116077. doi: 10.1371/journal.pone.0116077. eCollection 2014.
16. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JI. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):287-96. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.005. Epub 2016 Jun 17.
17. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018 Aug;138(8):1726-35. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.039. Epub 2018 Mar 2.
18. 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 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jama-dermatol.2015.0718.
19. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: a Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar;138(3):534-41. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17.
20. Davila-Sejjo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb;137(2):313-21. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034. Epub 2016 Sep 25.
21. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb; 76(2):299-308.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.039. Epub 2016 Sep 29.
22. Dobry AS, Quesenberry CP, Ray GT, et al. Serious infections among a large cohort of

- subjects with systemically treated psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):838-44. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.047. Epub 2017 Sep 13.
23. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 May;29(5):858-64. doi: 10.1111/jdv.12688. Epub 2014 Sep 3.
24. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19;15:87-93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003. eCollection 2019 Jan.
25. 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 (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423. Epub 2010 Jan 7.
26. 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. eCollection 2015.
27. 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 Sep;73(9):1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902. Epub 2014 Apr 19.
28. Lim DH, Kim YJ, Hong S, et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort database. *Mod Rheumatol*. 2018 Jan;28(1):168-73. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034. Epub 2017 May 26.
29. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12;12:153-61. doi: 10.2147/CLEPS239511. eCollection 2020.
30. Snast I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):88-97.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.037. Epub 2017 May 9.
31. De Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct;70(10):1563-67. doi: 10.1002/acr.23487. Epub 2018 Sep 4.
32. Lee SK, Kim SY, Kim EY, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung*. 2013 Oct;191(5):565-71. doi: 10.1007/s00408-013-9481-5. Epub 2013 Jun 1.
33. Kim HW, Park JK, Yang JA, et al. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1307-12. doi: 10.1007/s10067-013-2387-z. Epub 2013 Sep 22.
34. Aydin V, Akici A, Isli F. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):553-60. doi: 10.1111/jcpt.12814. Epub 2019 Feb 14.
35. Лукина ГВ, Борисов СЕ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 394-410. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 394-410].
36. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
37. Wronski J, Fiedor P. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;59(4):445-62. doi: 10.1002/jcph.1348. Epub 2018 Nov 26.
38. McKeage K. Ustekinumab: A Review of Its Use in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2014 Jun;74(9):1029-39. doi: 10.1007/s40265-014-0242-4.
39. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 28;3:52. doi: 10.1186/s41927-019-0094-3. eCollection 2019.
40. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf*. 2019 Jun;42(6):751-68. doi: 10.1007/s40264-019-00797-3.
41. Lynch M, Roche L, Horgan M, et al. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2017 Apr 14;3(3):230-32. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.02.001. eCollection 2017 May.
42. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011 Sep;63(3):154-63. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005. Epub 2011 May 20.
43. Verstockt B, Deleenheer B, van Assche G, et al. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jul;16(7):809-21. doi: 10.1080/14740338.2017.1338273. Epub 2017 Jun 9.
44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
45. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
46. 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. Epub 2015 Jun 28.
47. 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*. 2017 Jul;177(1):47-62. doi: 10.1111/bjd.15015. Epub 2017 Jun 1.
48. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
49. Heijde D, Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16-week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
50. Deodhar A, Heijde D, Gensler L, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*.

- 2020 Jan 4;395(10217):53-64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32971-X. Epub 2019 Dec 5.
51. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 21;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
52. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.
53. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
54. Wu KK, Lee MP, Lee EB, Wu JJ. Risk of herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jun;31(4):359-65. doi: 10.1080/09546634.2019.1597246. Epub 2019 Apr 2.
55. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key375.
56. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Nov;14(11):945-56. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
57. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(11):2051-60. doi: 10.1093/rheumatology/kez175.
58. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf*. 2020 Apr;43(4):379-92. doi: 10.1007/s40264-020-00904-9.
59. Winthrop KL, Leibold M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):302-09. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
60. Heijde D, Song IH, Pangan A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS1): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12.
61. Heijde D, Baraliakos X, Gensler L, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
62. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother*. 2016 Apr;50(4):282-90. doi: 10.1177/1060028015627467. Epub 2016 Jan 18.
63. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):459-72. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
64. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Коротаева ТВ. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные результаты). В кн.: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». Сборник тезисов. Санкт-Петербург; 2020. С. 26.
- [Baranova MM, Murav'eva NV, Belov BS, Korotaeva TV. Frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary results). In: *Vserossiiskii terapevticheskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Botkinskie chteniya». Sbornik tezisov* [All-Russian therapeutic Congress with international participation «Botkin Readings». Book of abstracts]. Saint-Petersburg; 2020. P. 26].
65. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
66. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):102-10. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017. Epub 2019 Mar 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.06.2020/15.08.2020/20.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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

The article has been prepared within the framework of researches on the topic «Comorbid infections in rheumatic diseases and the safety problems of antirheumatic therapy» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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

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

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

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

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