

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы

Белов Б.С.

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 20.03.14

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). 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 с повышенным риском реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, преимущественно последних 3 лет, касающиеся частоты и локализации инфекций при лечении различными ГИБП, полученные в рамках плацебоконтролируемых и прямых сравнительных исследований у больных ревматоидным артритом. Охарактеризована значимость различных инфекций (туберкулез, пневмония, хронические вирусные гепатиты, герпесвирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь, пневмококковой и противогриппозной) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; инфекции; вакцинация.

Для ссылки: Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322–330.

BIOLOGICAL THERAPY AND INFECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RELEVANCE AND PROSPECTS

Belov B.S.

The past decades are marked by the obvious progress in rheumatology, which is related to the practical introduction of biological agents. At the same time the use of these drugs is associated with the increasing risk of infections of different nature and locations, including opportunistic ones (invasive mycoses, Pneumocystis pneumonia, etc.), and with the greater risk of reactivation of latent infection, primary with that of tuberculosis. Beyond that point, there are cases of severe infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions, etc.), including those with a fatal outcome. This review analyzes mainly the past 3-year literature data on the rate and location of infections treated with biologics, which have been obtained in the placebo-controlled and direct comparative studies of patients with rheumatoid arthritis. It characterizes the importance of different infections (tuberculosis, pneumonia, chronic viral hepatitis, herpesvirus infections, etc.) for treatment policy in the above patients. This underlines the need for wider immunization with different vaccines (chiefly against pneumococcus and influenza) in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; infections; vaccination.

Reference: Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):322–330.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-322-330>

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). По мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарастания риска инфекций, обусловленных применением ГИБП, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость

больных к определенным типам инфекции может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека, а именно фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, В- и Т-лимфоциты и др.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО α , привело к созданию группы препаратов (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаб пэгол – ЦЗП), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО α

(иФНО α), в первую очередь при ревматоидном артрите (РА), имело большой успех. Однако в ходе клинических исследований была выявлена такая проблема, как увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого, регистрировались случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. Данные, касающиеся риска развития инфекций, были весьма противоречивыми. Так, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) указывалось на низкую частоту развития тяжелых инфекций, схожую с таковой для иных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ), или в целом для больных РА. В то же время применение иФНО α в реальной клинической практике при РА и других РЗ привело к явному нарастанию частоты инфекций, включая тяжелые. В ходе ретроспективного исследования, включавшего 709 пациентов с различными РЗ, британские авторы констатировали, что при активном применении иФНО α в период с 1997 по 2004 г. частота развития серьезных инфекций (СИ), т. е. требовавших госпитализации и парентерального применения антибиотиков, возросла с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [1]. Еще более впечатляющи данные швейцарских исследователей, согласно которым в группе больных, получавших иФНО α (ИНФ или ЭТЦ), СИ были зафиксированы в 18,3% случаев. При этом ежегодная частота СИ у больных РА при лечении указанными ГИБП увеличилась с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 (!) раза [2].

По данным крупного когортного исследования, включавшего более 5000 больных РА, риск развития верифицированных бактериальных инфекций у пациентов, получавших иФНО α , по сравнению с таковыми, принимавшими МТ, был в 2 раза выше в целом и в 4 раза выше в течение первых 6 мес терапии [3].

Повышенная частота развития инфекционных осложнений при лечении иФНО α подтверждается данными национальных регистров. Среди больных РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, частота СИ в течение первых 90 дней терапии иФНО α была выше, 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) [4]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СИ при лечении иФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациенто-лет, и была максимальной в течение первых 6 мес лечения [5]. По данным специалистов, которые анализировали материалы Германского регистра RABBIT, частота развития серьезных бактериальных инфекций при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ – 6,2, БПВП – 2,3 на 100 пациенто-лет ($p=0,016$) [6]. Недавно этими же авторами предложена специальная шкала (RABBIT risk score), позволяющая оценивать риск развития СИ у больных РА, получающих иФНО α . В частности, показано, что применение иФНО α повышает риск развития СИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона ≥ 15 мг, риск инфекции повышается до 4,7 [7]. Анализ данных Шведского регистра показал, что частота развития СИ 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].

На протяжении 5-летнего наблюдения за больными РА, включенными в голландский регистр DREAM, частота СИ при лечении иФНО α составила в целом 6,3%. По данным мультивариантного анализа, в качестве факторов риска развития СИ фигурировали: возраст старше 65 лет ($p<0,001$), число болезненных суставов ($p=0,011$), исходный индекс HAQ ($p=0,011$), сопутствующая терапия глюкокортикоидами (ГК; $p=0,017$) [9]. В когорте из 1508 больных, включенных в аргентинский регистр BIOBADASAR [10] и получавших иФНО α , риск развития СИ составил 5,49 [95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–7,1; $p<0,05$].

Для сравнительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО α – ГЛМ и ЦЗП – наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями также являются СИ. Так, после 160 нед лечения частота СИ среди 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) [11]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СИ при лечении ГЛМ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [12]. При интегральном анализе отдаленной переносимости частота СИ, 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].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНО α . Наличие его в целом не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, технологии производства, способа введения и других характеристик препарата. Частота бактериальных СИ при лечении иФНО α значимо возрастает (в 2–4 раза), особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с МТ.

Ритуксимаб

По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты СИ, 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 [14]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [15]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СИ. Основными факторами риска развития СИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность [относительный риск (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 СИ развивались в течение 3 мес, у 79% – 6 мес от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших не менее одного курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций, включая СИ [16, 17].

Абатацепт

В ходе РКИ частота развития СИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако по данным годового исследования АИМ СИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [18]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [19]. Продемонстрировано нарастание частоты СИ при комбинации АБЦ с иФНО α [20]. 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) [21]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СИ при внутривенном введении АБЦ составила 6,4%, или 5,6 на 100 пациенто-лет [22]. Наиболее частой локализацией СИ 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 [23, 24].

Интегрированный анализ безопасности недавно внедренной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного введения показал, что риск развития СИ 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 СИ не отмечено [25].

Тоцилизумаб

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СИ, развивавшихся при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,5–9,0 на 100 пациенто-лет [26–30] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНО α . При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СИ повышалась в 2,33 раза [31]. Основными факторами риска развития СИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54; $p=0,0415$), длительность болезни более 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; $p=0,0004$) [30]. Также сходной с иФНО α была структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, инфекцию Herpes zoster, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных и т. д. В отдельных случаях СИ приводили к летальному исходу. По мнению экспертов Японского колледжа ревматологов [32], в целях минимизации развития оппортунистических инфекций больные РА перед назначением ТЦЗ должны соответствовать следующим условиям: а) число лейкоцитов периферической крови ≥ 4000 в 1 мм^3 ; б) число лимфоцитов периферической крови ≥ 1000 в 1 мм^3 ; в) отрицательный сывороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов).

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

производство белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в том числе СИ. В качестве казуистики приводят описание случая тяжелой пневмонии с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение 1 сут от начала терапии ТЦЗ [33].

Тофацитиниб

Тофацитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3-го типов, зарегистрирован для лечения РА в Российской Федерации в 2013 г. По данным РКИ, частота СИ при лечении ТОФА среди 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 СИ среди больных, принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [34]. Наиболее значимыми факторами риска СИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР 2,3), сахарный диабет (ОР 2,0), прием ГК в суточной дозе >7,5 мг (ОР 1,5), применение ТОФА в суточной дозе 10 мг (ОР 1,4), [35]. Среди СИ *H. zoster* и пневмония были наиболее частыми неблагоприятными реакциями, которые вели к отмене препарата. По спектру СИ ТОФА существенно не отличался от иФНО α и других ГИБП.

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 не прямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J. Singh и соавт. [36] проанализировали данные 1643 РКИ и 46 продолженных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СИ 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 от начала лечения (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,23–2,08). При не прямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СИ 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» [36].

В подтверждение вышеизложенному можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено

различий по частоте СИ среди больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [37]. В ходе 2-летнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость подкожного введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СИ (n=12) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СИ 9 выбыли из исследования (47,4%) [38].

В течение 2006–2011 гг. в системе MEDICARE американскими исследователями идентифицировано 29 776 больных РА – «свитчеров» (т. е. пациентов, которым по причине неэффективности или непереносимости стартовой схемы ГИБП был назначен другой ГИБП). В течение 12-месячного наблюдения от начала лечения вторым по счету ГИБП отмечено 2224 (7,5%) случая СИ, требовавших госпитализации. При этом минимальная частота СИ наблюдалась при лечении АБЦ, который был выбран в качестве препарата сравнения (см. таблицу). У больных, получавших ЭТЦ, ИНФ и РТМ, выявлены значимо более высокие скорректированные отношения рисков развития СИ, требовавших госпитализации, по сравнению с АБЦ [39].

Туберкулезная инфекция

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. При анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food&Drug Administration – FDA) оказалось, что на фоне активного внедрения ИНФ в лечение больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза [40]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО α возрастала в 6,2 раза [41]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО α . Другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО α и проживание в эндемичном регионе [42]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная туберкулезная инфекция диагностирована у 40 больных, получавших иФНО α [43]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО α происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – развитие туберкулезной инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении туберкулеза, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

На современном этапе развитие туберкулеза отмечено при лечении всеми ГИБП (в большей или меньшей степени). Опасность развития этого заболевания на фоне терапии ГИБП непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного туберкулеза у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации в 2008 и 2012 гг. были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [44, 45]. Авторы подчеркивают, что

с учетом расширения показаний к применению терапии ГИБП, 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 туберкулеза. Такие больные нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

Пневмония

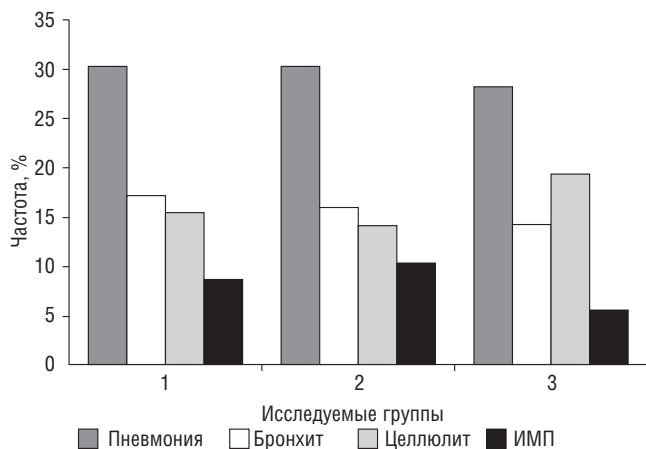
Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) значимо нарастал у госпитализированного контингента больных РА (ОШ 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52) [46].

В связи с активным внедрением в клиническую практику ГИБП проблема пневмоний при РА в последние годы стала более значимой.

По данным Германского регистра RAVBIT, пневмонии значимо чаще встречались среди 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 традиционные БПВП [6]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, M. Lane и соавт. [47] продемонстрировали, что частота СИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Как показано на рисунке, пневмония развивалась гораздо чаще других СИ 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 СИ (2%) [48]. По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. Среди 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 СИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [49].

Частота СИ, требовавших госпитализации, при лечении больных РА различными ГИБП [39]

ГИБП	Частота, на 100 пациенто-лет	Скорректированное ОР (95% ДИ)
АБЦ	12,3	1,00 (препарат сравнения)
АДА	13,8	1,10 (0,94–1,29)
ЦЗП	13,2	1,08 (0,86–1,35)
ЭТЦ	14,8	1,26 (1,08–1,48)
ГЛМ	13,5	1,17 (0,91–1,49)
ИНФ	16,1	1,39 (1,19–1,61)
РТМ	17,4	1,37 (1,20–1,55)
ТЦЗ	13,8	1,10 (0,89–1,36)



Частота инфекций, требующих госпитализации, у больных РА [47]. Исследуемые группы: 1 – гидроксихлорохин, сульфасалазин, D-пеницилламин; 2 – МТ, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин; 3 – иФНО α (ИНФ, ЭТЦ, АДА)

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной пневмонии, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатного пневмонита» [50, 51]. Госпитальная летальность от пневмоцистной пневмонии у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от этого заболевания среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем [52].

Вирусные инфекции

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

Хронические вирусные гепатиты

Гепатит В (ХГВ)

Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 51% [53–57]. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [58, 59]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [55]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [60–63]. По состоянию на конец 2010 г. в базе данных AERS имелось 12 сообщений о реактивации HBV-инфекции у больных РА при лечении РТМ. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значительно повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,9–10,2; $p<0,001$) [64].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов EULAR, полагают, что у неактивных HBV-носителей терапия ГИБП может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [65]. D. Vassilopoulos и соавт. [66] продемонстрировали высокий (93%) уровень безопасности комбинированной терапии на протяжении 2-летнего периода наблюдения. В исследовании J. Lan и соавт. [67] показано, что отсутствие превентивной противовирусной терапии является значимым ($p<0,05$) фактором риска HBV-реактивации у больных РА при проведении терапии иФНО α . По данным P. Kim и соавт. [68], применение АБЦ у больных РА и ХГВ, по-видимому, безопасно и эффективно при одновременно проводимой противовирусной терапии энтекавиром или тенофовиром. Указанные результаты должны привести к инициации контролируемых исследований АБЦ при ХГВ.

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 [69, 70].

Генатум С

Проблема применения ГИБП у носителей 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 бета-фактора трансформации роста, 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 [71]. 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 ($p=0,04$) [72]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

Исследователи из Австрии опубликовали систематический обзор, включающий 153 больных с хронической HCV-инфекцией и различными воспалительными заболеваниями (РА, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, криоглобулинемия, васкулит), по поводу которых проводилась терапия иФНО α . На фоне лечения у 8,8% больных РА зарегистрировано ухудшение течения гепатита, заключавшееся в нарастании вирусной нагрузки и/или повышении уровня трансаминаз и/или подтвержденное при гистологическом исследовании биоптатов печени. В соответствии с консенсусом 2012 г. у всех больных перед началом терапии иФНО α необходимо проводить обследование на HCV, поскольку безопасность длительного применения этих препаратов у пациентов с данной инфекцией не установлена. Однако

данное заключение не сопровождается четкими рекомендациями по применению иФНО α у больных с хронической HCV-инфекцией, и в повседневной клинической практике врачи продолжают применять эти препараты, не располагая стандартизованными схемами ведения пациентов [73].

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 [74].

Герпесвирусные инфекции

Имеются данные о том, что частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО α , более чем в 10 раз выше, чем при лечении БПВП, и составляла 5,3 и 0,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [75]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость *H. zoster* у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет [76]. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО α , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек. В рамках Германского регистра ГИБП инфекция *H. zoster* 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 [77]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития инфекции *H. zoster* 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) [78]. Н. Yun и соавт. [79] сопоставили частоту выявления *H. zoster* среди больных РА – «свитчеров» в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения получены следующие значения скорректированных рисков развития инфекции *H. zoster*: АБЦ – 0,88, АДА – 0,96, ЦЗП – 1,04, ЭТЦ – 1,01, ГЛМ – 0,97, РТМ – 0,94, ТЦЗ – 0,92 [79].

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3151 больного РА частота выявления *H. zoster* колебалась в пределах 5,4–7,7%, или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом инфекция *H. zoster* фигурировала в качестве СИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [80].

Тем не менее терапия иФНО α может быть возобновлена и успешно продолжена после проведения курса противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром и купирования клинических признаков инфекции *H. zoster* [81].

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 персистирующей инфекции. Реактива-

ция вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдается только при нарушении клеточного иммунитета. Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП, в том числе у больных РЗ. В настоящее время имеются сведения о ПМЛ, развившейся у 7 больных РА при лечении РТМ [82]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ и ТЦЗ [83–85]. Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройство чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при магнитно-резонансной томографии (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, в первую очередь, противогриппозных и пневмококковых вакцин при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, Американской коллегии ревматологов – ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию противогриппозной и пневмококковой вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Указанное обстоятельство отражено и в недавно опубликованных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по вакцинации иммунокомпрометированных больных [86]. Несмотря на то что при лечении 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 среди всех ГИБП ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [87, 88].

Таким образом, проблема инфекций в рамках биологической терапии РА (равно как и других РЗ) по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность коморбидных инфекций с оценкой клинического течения и исходов последних, по мнению экспертов EULAR, рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):327–34. DOI:10.1093/rheumatology/ke123.
2. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):617–21. DOI: 10.1093/rheumatology/keg263.
3. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1125–33. DOI: 10.1002/art.22504.
4. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. 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
5. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al.; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. 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 (Oxford)*. 2011;50(1):124–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242
6. 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.
7. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
8. Askling J, Fored CM, 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. Van Dartel SA, Fransen 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 (Oxford)*. 2013;52(6):1052–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes413.
10. Saurit V, De La Vega MC, Citera G, et al. Argentinian register of biologics treatments (Biobadasar). Results. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):564. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1687.
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*. 2013 Dec 16. 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*. 2013 Oct 3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203660.
14. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.; REFLEX Trial Group. 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.
15. 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.
16. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):222–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq368.
17. Gottenberg JE, Ravaud 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.; French Society of Rheumatology. Prospective follow-up of RA patients (1200 patient/years) treated with abatacept in real life: results from the ORA registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 3):466.
23. 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.
24. 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.
25. Schiff MN. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):986–97. DOI: 10.1093/rheumatology/ket018.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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. Epub 2013 Mar 1.
30. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of

- tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41(1):15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466
31. 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 (Oxford)*. 2011;50(3):552–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq343.
 32. 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: 10.1007/s10165-009-0197-6.
 33. 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: 10.1007/s10165-008-0111-7.
 34. 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.
 35. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossier C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):194.
 36. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD00894.
 37. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.; ADACTA Study Investigators. 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.
 38. 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.
 39. Yun H, Xie F, Delzel ES, et al. Comparative safety of biological agents among Medicare rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):987.
 40. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098–104. DOI: 10.1056/NEJMoa011110.
 41. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122–7. DOI: 10.1002/art.11137.
 42. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. 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.
 43. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al.; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. 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.
 44. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы. Диагностика туберкулезной инфекции 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 tuberkuleznoi infektsii pri planirovanii i provedenii terapii blokatorami FNO α u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami. Posobie dlya vrachei* [Diagnostics of a tubercular infection when planning and carrying out therapy by blockers TNF α at patients with rheumatic diseases. Grant for doctors]. Moscow; 2008. 40 p.]
 45. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf [Borisov SE, Lukina GV. Rekomendatsii po skriningu i monitoringu tuberkuleznoi infektsii u bol'nykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty [Recommendations about screening and monitoring of a tubercular infection at the patients receiving genetically engineered biological preparations]. Available from: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf]
 46. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(12):1177–81. DOI: 10.1136/jech-2011-200168.
 47. 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 (Baltimore)*. 2011;90(2):139–45. DOI: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2120–30. DOI: 10.1093/rheumatology/kes244.
 51. Watanabe K, Sakai R, Koike R, et al. Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1085–93. DOI: 10.1007/s10165-012-0796-5.
 52. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010;37(4):686–8. DOI: 10.3899/jrheum.091426.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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
 58. 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.
 59. 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.
60. Pyrasopoulou 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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 May–June;10(3):196–7. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.05.011. Epub 2013 Sep 17
 64. 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: 10.1007/s10165-012-0709-7.
 65. 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.
 66. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352–5. DOI: 10.1136/ard.2009.127233.
 67. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, 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.
 68. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1265–8. DOI: 10.1002/acr.21654.
 69. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(4):533–44. DOI: 10.1517/14712598.2011.554810.
 70. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(6):348–57. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.63.
 71. 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.
 72. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42(3):315–22.
 73. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700–11. DOI: 10.1093/rheumatology/ker190.
 74. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7867–73. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7867.
 75. 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.
 76. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1364–71. DOI: 10.1086/598331.
 77. 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.
 78. 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*. 2013;pii:S1297–319X(13)00194-2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
 79. 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.
 80. Cohen SB, Fleischmann RM, Kremer JM, et al. Efficacy and safety analyses of tofacitinib from pooled phase 2, phase 3 and long-term extension rheumatoid arthritis studies: US compared with non-US population. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):192.
 81. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF-alpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):540–3. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.10.011.
 82. 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.
 83. 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:10.1007/s10165-006-0530-2.
 84. 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: http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1926.
 85. 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.
 86. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):44–100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
 87. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNF α 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)*. 2013. DOI: 10.1002/acr.22246.
 88. 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.