

Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом

Белов Б.С.

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

Проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему актуальна для современной ревматологии. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье рассмотрены некоторые вопросы КИ в рамках рекомендаций EULAR (2013) по лечению ревматоидного артрита (РА). Проанализирована частота КИ при лечении различными базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении РА. Подчеркнута важность иммунизации (в первую очередь противогриппозными и пневмококковыми вакцинами) больных РА с целью снижения частоты инфекций нижних дыхательных путей и риска летального исхода от них. Вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным эффектом.

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(2):21–27.

Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis

Belov B.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

The problem of comorbid infections (CI) in modern rheumatology remains important. The reasons behind it include the presence of an autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressant drugs. We discuss some problems of CI under EULAR recommendations (2013) for the management of rheumatoid arthritis (RA). The incidence rates of comorbid infections in patients treated with different disease-modifying anti-rheumatic and biological drugs are analyzed. The significance of measures for preventing CI in management of RA patients is demonstrated. The significance of vaccination (first of all, with anti-influenza and pneumococcal vaccines) of RA patients to reduce the incidence rate of lower respiratory tract infections and the risk of infection-related mortality is emphasized. Vaccination is recommended even if suboptimal outcome is expected.

Keywords: rheumatoid arthritis; comorbid infections; disease-modifying anti-rheumatic drugs; anti-inflammatory drugs; biological drugs; vaccination.

Contacts: Boris S. Belov; belovbor@yandex.ru

Reference: Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):21–27. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-21-27>

Борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями является одной из наиболее важных проблем медицины. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу. Это полностью относится и к ревматологии. Хорошо известно, что наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет лечение пациентов.

В 2013 г. увидели свет новые рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [1], которые подробно прокомментированы отечественными авторами [2]. Цель настоящей статьи – рассмотреть некоторые вопросы КИ в рамках современных подходов к терапии РА.

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного уже самим наличием РА. Известно, что КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают 2–3-е место среди причин смерти [3]. В ретроспективном исследовании случай-контроль частота КИ при РА значимо превышала таковую у здоровых: 19,64 и 12,87 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 1,53; 95% ДИ 1,41–1,65). При этом наиболее частыми КИ были (в порядке убывания): септический артрит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония [4]. По данным российских авторов [5], частота КИ у стационарных больных РА составила 38,1%.

В рекомендациях EULAR (2013) большое внимание уделяется применению метотрексата (МТ), который рассматривается как препарат «первой линии» лечения активного РА. В то же время хорошо известно, что лечение МТ

А К Т У А Л Ь Н Ы Е В О П Р О С Ы Т Е Р А П И И Р Е В М А Т О И Д Н О Г О А Р Т Р И Т А

Таблица 1. Частота КИ у больных РА при лечении МТ в рамках наблюдательных исследований

Источник	Характеристика исследования	Частота КИ
R.S. Perhala и соавт., 1991 [6]	Ретроспективное когортное, МТ (n=60), без МТ (n=61)	Инфекции в целом 8,7% 5,5% (p=0,37)
M.J. van der Veen, 1994 [7]	Проспективное когортное (1 год), МТ (n=77), иные БПВП – контроль (n=151)	Инфекции в целом МТ: ОР 1,52; 95% ДИ 1,04–2,22 Контроль: ОР 1,4; 95% ДИ 0,95– 2,05 Применение антибиотиков МТ: ОР 1,49; 95% ДИ 1,04– 2,13 Контроль: ОР 1,34; 95% ДИ 0,95–1,89
A.M. Voerbooms, 1995 [8]	Проспективное когортное (6 лет), МТ (n=47)	Инфекции, требовавшие применения антибиотиков, при длительности периода наблюдения: 0–12 мес – 17% 0–48 мес – 10,7% 0–72 мес – 16%
A. Schnabel и соавт., 1996 [9]	Проспективное когортное (2,5 года), МТ (n=185)	Инфекции в целом 30,2% при длительности периода наблюдения: 0–12 мес – 30,7% 13–30 мес – 69,2%
M.F. Doran и соавт., 2002 [10]	Проспективное когортное (12,7 года), МТ (n=133)	Инфекции в целом: ОР 0,96; 95% ДИ 0,64–1,45 Инфекции, требовавшие госпитализации: ОР 0,91; 95% ДИ 0,57–1,45
F. Wolfe и соавт., 2006 [11]	Проспективное когортное (3,5 года), МТ (n=9150)	Пневмония: ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,2
S. Bernatsky и соавт., 2007 [12]	Проспективное когортное (23 года), МТ (n=7044)	Инфекции, требовавшие госпитализации: ОР 1,1; 95% ДИ 0,98–1,23, в том числе пневмония: ОР 1,16; 95% ДИ 1,02–1,33
J.D. Greenberg и соавт., 2010 [13]	Проспективное когортное (5 лет), МТ (n=4206)	Инфекции в целом: ОР 1,3; 95% ДИ 1,12–1,5; p<0,001
J. Widdifield и соавт., 2013 [14]	Ретроспективное когортное (18 лет), пожилые пациенты, МТ (n=6301)	Серьезные инфекции МТ ≤10 мг/сут: ОР 2,38; 95% ДИ 2,22–2,56, МТ >10 мг/сут: ОР 2,97; 95% ДИ 1,90–4,64

сопровождается увеличением восприимчивости к инфекционным осложнениям (табл. 1).

Так, в годичном проспективном исследовании [7] показано, что применение МТ в низких дозах (5–15 мг/нед) у больных РА по сравнению с контрольной группой таких же пациентов, получавших иные БПВП (сульфасалазин – СУЛЬФ, гидроксихлорохин, препараты золота, D-пеницилламин), приводило к достоверному повышению числа вторичных КИ (62 и 47% соответственно, p=0,033) и нарастанию необходимости в применении антибиотиков для их лечения (40 и 26% соответственно, p=0,031). В крупном ретроспективном исследовании, включавшем более 20 тыс. больных РА, риск КИ, требовавших госпитализации, значимо повышался при лечении циклофосфамидом (ОР 3,26; 95% ДИ 2,28–4,67) и азатиоприном (ОР 1,52; 95% ДИ 1,19–1,97), но не МТ (ОР 1,1; 95% ДИ 0,98–1,23). Однако у больных, получавших МТ, отмечено значимое увеличение частоты развития пневмонии (ОР 1,16; 95% ДИ 1,0–1,33) [12]. По данным многоцентрового проспективного исследования CORRONA, у больных РА риск КИ при лечении МТ был значимо выше, чем при использовании других БПВП [13]. При лечении МТ

у пожилых больных РА наблюдалось значимое нарастание частоты серьезных (т. е. требовавших госпитализации или парентерального применения антибиотиков) КИ [14]. Имеется ряд клинических наблюдений, свидетельствующих о связи между применением МТ при РА и развитием оппортунистических инфекций, включая туберкулез (ТБ), пневмоцистоз, аспергиллез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и др. [8, 15–18]. В то же время в других когортных исследованиях значимого нарастания риска при лечении МТ у больных РА не получено. Подобный диссонанс, вероятно, можно объяснить различиями в выборках пациентов, касающимися длительности и тяжести течения болезни, функциональной недостаточности суставов и др. Таким образом, применение МТ у больных РА ассоциируется с минимальным нарастанием риска развития КИ.

В соответствии с рекомендациями EULAR (2013) при наличии противопоказаний или ранней непереносимости МТ в качестве препаратов «первого ряда» следует рассматривать лефлуномид (ЛЕФ) или СУЛЬФ. Необходимо заметить, что перечень противопоказаний для применения МТ и ЛЕФ, а также спектр и частота нежелательных реакций,

А К Т У А Л Ь Н Ы Е В О П Р О С Ы Т Е Р А П И И Р Е В М А Т О И Д Н О Г О А Р Т Р И Т А

Таблица 2. Частота КИ у больных РА при лечении ГК в рамках наблюдательных исследований

Источник	Характеристика исследования	Частота КИ
F. Wolfe и соавт., 2006 [11]	Проспективное когортное, ГК (n=6396)	Госпитализация по поводу пневмонии ГК в целом: ОР 1,7; 95% ДИ 1,5– 2,1, ГК <5 мг/сут: ОР 1,4; 95% ДИ 1,1– 1,6, ГК >5–10 мг/сут: ОР 2,1; 95% ДИ 1,7– 2,7, ГК >10 мг/сут: ОР 2,3; 95% ДИ 1,6– 3,2
J. Franklin и соавт., 2007 [22]	Проспективное когортное, ГК (n=530)	Серьезные инфекции: ОР 2,2; 95% ДИ 1,5–3,4
D. Laccaille и соавт., 2008 [23]	Ретроспективное когортное, ГК (n=12 302)	Серьезные инфекции: ОР 1,9; 95% ДИ 1,75–2,05
A.L. Smitten и соавт., 2008 [24]	Ретроспективное когортное, ГК (n=11 505)	Серьезные инфекции ГК в целом: ОР 1,92; 95% ДИ 1,67– 2,21, ГК ≤5 мг/сут: ОР 1,32; 95% ДИ 1,06– 1,63, ГК 6–10 мг/сут: ОР 1,94; 95% ДИ 1,53–2,46, ГК >10 мг/сут: ОР 2,98; 95% ДИ 2,41–3,69
J.D. Greenberg и соавт., 2010 [13]	Проспективное когортное, ГК (n=3826)	Инфекции в целом: ОР 1,05; 95% ДИ 0,97–1,15, ГК >10 мг/сут: ОР 1,3; 95% ДИ 1,11–1,53, оппортунистические инфекции: ОР 1,63; 95% ДИ 1,20–2,21
J. Widdifield и соавт., 2013 [14]	Ретроспективное когортное, пожилые пациенты, ГК (n=4978)	Серьезные инфекции ГК ≤5 мг/сут: ОР 3,96; 95% ДИ 3,67– 4,27, ГК 6–9 мг/сут: ОР 4,28; 95% ДИ 3,70– 4,96, ГК 10–19 мг/сут: ОР 5,93; 95% ДИ 5,42–6,59, ГК ≥20 мг/сут: ОР 7,57; 95% ДИ 6,87– 8,34

включая КИ, примерно одинаковы. Так, по данным выполненного в США многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сопоставляли эффективность и переносимость МТ и ЛЕФ, доля пациентов, выбывших из испытания из-за тяжелых КИ, составила 2,1 и 1% соответственно [19]. В работе F. Wolfe и соавт. [11] терапия ЛЕФ рассматривается как независимый фактор риска госпитализации в связи с пневмонией (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,5; p=0,036). В ретроспективном исследовании, включавшем 401 больного РА, частота развития тяжелых КИ (пневмония, ТБ, целлюлит, диссеминированная герпес-вирусная инфекция и др.) на фоне терапии ЛЕФ составила 8,2%. Основными факторами риска КИ, полученными методом логистической регрессии, были возраст 65 лет и старше (ОР 1,85; 95% ДИ 1,16–3,11; p=0,01), наличие сахарного диабета (ОР 1,39; 95% ДИ 1,09–1,96; p=0,03), сопутствующее применение ГК в дозе ≥7,5 мг/сут (ОР 1,52; 95% ДИ 1,04–2,45; p=0,04) [20]. Аналогичные данные приводят новозеландские авторы: частота КИ у больных РА при лечении ЛЕФ составила 6,4%. Подчеркивается, что подобная частота КИ не является препятствием для проведения тщательно контролируемой (tight control) терапии ЛЕФ у больных РА, однако при развитии тяжелых инфекционных осложнений настоятельно рекомендуется проведение «отмычки» с применением холестирамина [21].

Согласно рекомендациям EULAR (2013), назначение ГК в низких дозах (≤7,5 мг/сут преднизолона) рассматривается как составляющая стратегии лечения РА в первые 6 мес болезни. При этом подчеркивается, что ГК следует отменить так быстро, как это возможно с клинической точки зрения. Указанная формулировка, несомненно, связана с проблемой безопасности терапии ГК, включая развитие КИ.

В большинстве наблюдательных исследований последних лет (табл.2) показана отчетливая ассоциация применения ГК при РА с развитием инфекционных осложнений как в целом, так и серьезных КИ. J. Franklin и соавт. [22] продемонстрировали, что независимыми предикторами развития КИ, сопровождавшихся госпитализацией, у больных РА были курение (ОР 1,6; 95% ДИ 1,0–2,5), позитивность по ревматоидному фактору (ОР 2,0; 95% ДИ 1,3–3,0) и лечение ГК (ОР 2,2; 95% ДИ 1,5–3,4). При наличии всех трех указанных факторов риск развития серьезных КИ повышался до 7,4 (95% ДИ 3,3–16,8). В исследовании случай-контроль, включавшем 16 207 пожилых больных РА, показано, что прием преднизолона в дозе 5 мг/сут в течение 3, 6 мес или 3 лет значимо увеличивал риск развития серьезных КИ на 30, 40 и 100% соответственно. Риск серьезных КИ при лечении преднизолоном в дозе 5 мг/сут в течение 3 лет практически совпадал с таковым у больных, получавших препарат по схеме 30 мг/сут в течение 28 дней (2,0 и 1,84 соответственно) [25]. По данным немецких исследователей [26], назначение преднизолона в дозе 7,5 мг/сут больным РА, получающим БПВП и имеющим факторы риска, повышает вероятность развития серьезных КИ в 1,5–5,3 раза. Увеличение дозы преднизолона до 15 мг/сут сопровождается возрастанием показателей риска вдвое (3,2–11,4).

Проблема КИ в ревматологии в последние годы стала значительно более важной в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь больших успехов в первую очередь в лечении РА. Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по лечению РА. В рекомендациях EULAR (2013) отмечается, что назначение

ГИБП следует рассматривать у больных РА с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них). Вместе с тем по мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития КИ, в том числе тяжелых.

Данные, касающиеся риска развития КИ при лечении ГИБП, были весьма противоречивы. В большинстве РКИ указывалось на низкую частоту развития тяжелых КИ, аналогичную таковой для иных БПВП, в частности МТ. Однако применение ГИБП в реальной клинической практике при РА и других РЗ сопровождалось явным нарастанием частоты и тяжести КИ, в том числе с летальным исходом. По данным крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего более 5000 больных РА, вероятность развития верифицированных бактериальных КИ, ставших причиной госпитализации у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , по сравнению с пациентами, принимавшими МТ, была значимо выше как в целом (ОР 1,94; 95% ДИ 1,32–2,83), так и в течение первых 6 мес терапии (ОР 4,2; 95% ДИ 2,0–8,8) [27]. Повышение частоты развития КИ при лечении ингибиторами ФНО α подтверждается результатами крупных наблюдательных исследований и национальных регистров. По данным Британского регистра биологических препаратов, частота серьезных КИ при лечении ингибиторами ФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациентов-лет, и была максимальной на протяжении первых 6 мес лечения [28]. Анализ данных Германского регистра RABBIT показал, что применение ингибиторов ФНО α в 2 раза повышает риск развития серьезных КИ по сравнению с использованием БПВП [26]. Среди больных РА, включенных в итальянский регистр GISEA, частота серьезных КИ на фоне терапии этими препаратами составила 8,16% [29]. В когорте больных Голландского регистра DREAM частота серьезных КИ при использовании ингибиторов ФНО α достигала в целом 6,3% и была максимальной в течение первого года, снижаясь в дальнейшем (4,57–2,91 на 100 пациентов-лет соответственно) [30]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития *Herpes zoster* у больных РА при лечении ингибиторами ФНО α составил 1,56 ($p=0,009$). При этом частота тяжелых форм герпес-вирусной инфекции в 2–4 раза превосходила таковую при лечении БПВП [31].

В настоящее время повышенный риск развития КИ рассматривается как нежелательное явление, специфичное для всех ГИБП. В частности, при этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, в котором изучали безопасность ритуксимаба (РТМ) у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота серьезных КИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациентов-лет [32]. По данным французского регистра ОРА, серьезные КИ развились у 6,4% больных РА, получавших лечение абатацептом [33]. В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота серьезных КИ при лечении тоцилизумабом колебалась от 4,5 до 9,0 на 100 пациентов-лет [34–38] и была аналогична таковой у больных, получавших ингибиторы ФНО α .

По мнению экспертов EULAR, при неэффективности ГИБП при РА следует рассмотреть возможность назначения тофацитиниба (ТОФА). Однако безопасность этого препарата полностью не изучена. Так, на фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты серьезных КИ у пациентов,

принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с больными, получавшими ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациентов-лет соответственно) [39]. При оценке эффективности и безопасности препарата у 4102 больных умеренным и тяжелым РА установлено, что частота серьезных КИ составила 4,5%, *Herpes zoster* – 6,1%, оппортунистических КИ (включая ТБ) – 0,7%. КИ были ведущей причиной как временного прекращения приема препарата, так и его отмены (14,4 и 3,8% соответственно). Обращали на себя внимание более частое развитие *Herpes zoster* у больных, находившихся на монотерапии ТОФА, по сравнению с пациентами, получавшими препарат в комбинации с БПВП (5,2 и 3,8 на 100 пациентов-лет соответственно), а также преобладание этой инфекции у пациентов монголоидной расы при сопоставлении с европеоидной (6,7 и 3,5 на 100 пациентов-лет соответственно) [40].

В заключительной рекомендации EULAR (2013) подчеркивается, что при подборе лечения следует учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, **наличие сопутствующих заболеваний и безопасность терапии**. В связи с этим целесообразно напомнить наиболее важные организационные аспекты, позволяющие минимизировать влияние инфекции при терапии РА, в первую очередь ГИБП.

На исходном этапе:

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

Во время и после лечения:

- информирование больных о возможности ГИБП повышать способность к развитию инфекций;
- инструктирование больных о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения ГИБП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или признаков, позволяющих заподозрить ТБ (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);
- тщательное наблюдение как минимум в течение 6 мес после окончания лечения ГИБП (в частности, ингибиторами ФНО α);
- прекращение терапии ГИБП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующего обследования и лечения.

Хотелось бы еще раз обратить внимание на проблему ТБ, развитие которого отмечено при лечении всеми упомянутыми препаратами. Более того, появление новых биологических препаратов и значительный рост числа больных, получающих данную терапию, могут привести к формированию еще одной группы высокого риска развития ТБ. Таким пациентам требуются не только скрининг на ТБ перед началом лечения, но и регулярное дальнейшее обследование с целью исключения развития активного ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции [41].

Таблица 3. Алгоритм применения ГИБП у HBV-инфицированных больных РА ([48] в модификации)

До начала ГИБП-терапии:

скрининг на HBV-инфекцию;
при отсутствии HBsAg(-) и HBcAb(-) рассмотреть вопрос о вакцинации;
при наличии хронической HBV-инфекции — консультация гепатолога или инфекциониста

Профилактика реактивации:**HBsAg(+):**

начать противовирусную терапию в соответствии с имеющимися данными о резистентности и уровнем ДНК HBV как минимум за 1 нед до начала лечения ГИБП;
оценить соотношение риск/польза применения РТМ у этой категории больных;¹
HBsAg(-), но HBcAb(+) при неопределяемом уровне ДНК HBV:
рассматривать ГИБП-терапию как безопасную;
оценить соотношение риск/польза применения РТМ у этой категории больных;²
контроль титров HBsAb³

Мониторинг во время ГИБП-терапии:

контроль АЛТ, ДНК HBV, HBsAb каждые 4–8 нед независимо от наличия или отсутствия противовирусной терапии

HBV-реактивация во время ГИБП-терапии⁴

отмена ГИБП, консультация гепатолога или инфекциониста;
начало или модификация противовирусной терапии с целью снижения риска развития синдрома иммунной реконституции;
минимизация дозы ГК, поскольку риск реактивации и вирусной резистентности возрастает⁵

Прекращение ГИБП-терапии:

продолжить проводимую противовирусную терапию в течение 6–12 мес;⁶
если противовирусная терапия не проводилась, осуществлять строгий клинический и серологический мониторинг на предмет HBV-реактивации исходя из интервалов между дозами ГИБП

Примечание.¹ — в литературе имеются сообщения [49, 50] о HBV-реактивации у HBsAg(+)-больных при лечении РТМ на фоне противовирусной терапии; ² — при HBV-реактивации возможно рефрактерное течение гепатита с 38% летальностью [51]; ³ — при наличии HBsAb в низких титрах до начала терапии ингибиторами ФНОα или РТМ риск HBV-реактивации нарастает [51–53]; ⁴ — при развитии клинических или серологических признаков HBV-реактивации у больного с исходно стабильным гепатологическим статусом следует предположить развитие резистентности к противовирусному препарату; ⁵ — отмечено при лечении РТМ [51, 54]; ⁶ — в соответствии с рекомендациями Американской (6 мес) или Европейской (12 мес) ассоциаций по изучению болезней печени [54, 55].

Весьма важной проблемой остаются хронические КИ, вызванные вирусами гепатита В (HBV) и С (HVC). Курация больных РА в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. Так, по данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 51% [42–45]. При анализе переносимости некоторых базисных препаратов больными РА, инфицированными HBV, показано, что МТ отменяли в 100% случаев в связи с повышением уровня печеночных ферментов [46]. Другой не менее важной причиной неудач в лечении является возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи ее развития описаны для всех ГИБП, зарегистрированных в нашей стране. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активизации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [45].

По мнению большинства исследователей, в том числе экспертов EULAR, ГИБП-терапия у больных РА, являющихся носителями HBV, может проводиться при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [47]. Выбор и длительность применения противовирусного препарата зависят от планируемой продолжительности терапии ГИБП и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до начала терапии ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител,

уровней вiremии и трансаминаз каждые 4–8 нед. Известно, что снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции — первый предвестник обратной сероконверсии в HBs-антиген и развития реактивации процесса.

В табл. 3 представлен алгоритм применения ГИБП у HBV-инфицированных больных РА.

Данные о значении хронической HCV-инфекции у больных РА неполные и нередко противоречивые. Согласно консенсусу 2012 г. [56], перед началом терапии ингибиторами ФНОα необходимо проводить обследование всех больных РА на HCV, поскольку безопасность длительного применения этих препаратов у пациентов с данной инфекцией не установлена. Однако подобное заключение не сопровождается ни четкими показаниями к применению терапии ингибиторами ФНОα при хронической HCV-инфекции, ни четкими противопоказаниями и в ежедневной клинической практике врачи продолжают применять эти препараты, не располагая стандартизированными схемами наблюдения [57].

Важным мероприятием, направленным на борьбу с КИ, является вакцинация. Многочисленные данные (и наш собственный опыт) свидетельствуют об отсутствии значимого негативного влияния иммунизации на течение РА. Так, в проведенном в Швеции эпидемиологическом исследовании EIRA установлено, что на протяжении 5-лет после иммунизации наиболее распространенными вакцинами отсутствовало нарастание числа случаев возникновения или обострения РА у больных как с позитивными, так и с негативными по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду формами. Авторы настоятельно подчеркивают не-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

обходимость довести полученные данные до сведения работников здравоохранения, чтобы инициировать вакцинацию у больных РА в соответствии с национальными программами иммунизации [56].

В современных условиях иммунизация противогриппозными и пневмококковыми вакцинами рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, включая РА, поскольку у них высок риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей. При этом вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным эффектом.

По мнению ряда авторов [58–61], для достижения оптимального иммунного ответа у больных РА вакцинацию

следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так ингибиторами ФНО α . В то же время у больных РА, у которых планируется терапия РТМ, учитывая выраженное ингибирующее влияние последнего на уровень поствакцинального ответа, иммунизация должна быть проведена до начала лечения. Если же такое лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

Таким образом, проблема КИ при РА остается актуальной как с научной, так и с практической точки зрения и требует неослабного внимания ревматологов.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6): 609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–93. DOI: 10.1002/art.10524.
- Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов международной конференции ревматологов. Чимкент, 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. *Komorbidnyie infektsii pri revmaticheskikh zabolevaniyah* [Komorbidnyie infektsii pri revmaticheskikh zabolevaniyah]. Tezisy dokladov mezhdunarodnoi konferentsii revmatologov. Chimkent; 2006. P. 17].
- Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):146–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780340204>.
- Van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):224–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.4.224>.
- Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):411–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(95\)80009-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(95)80009-3).
- Schnabel A, Burchardi C, Gross WL. Major infection during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25(5):357–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80021-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80021-7).
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294–300. DOI: 10.1002/art.10529.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):628–34. DOI: 10.1002/art.21568.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Antirheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157–60. DOI: 10.1093/rheumatology/kem076.
- Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al.; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380–6. DOI: 10.1136/ard.2008.089276.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013 Mar;65(3):353–61. DOI: 10.1002/acr.21812.
- LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):258–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.150.1.8025760>.
- O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis*. 1994 Apr;75(2):153–5.
- Binymin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):341–2. DOI: 10.1093/rheumatology/40.3.341.
- Lach V, Connolly B, WJathrich C, Koralniak IJ. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuropathology*. 2014 Feb;34(1):39–44. DOI: 10.1111/neup.12045.
- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):1984–92. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1984::AID-ART346>3.0.CO;2-B.
- Yoo HG, Yu HM, Jun JB, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):709–15. DOI: 10.1007/s10165-012-0716-8.
- Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2201–3.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–12. DOI: 10.1136/ard.2006.057265.
- Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1074–81. DOI: 10.1002/art.23913.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35(3):387–93.
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128–33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200702.
- 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.

27. 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.
28. 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):124–131. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242.
29. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):225–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
30. Van Dartel SA, Franssen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1052–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes413.
31. 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 Aug 7. pii: S1297–319X(13)00194–2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
32. 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 Suppl 10:1002.
33. Gotteberg JE, Ravaut 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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 Suppl 10:152.
37. 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.
38. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41(1):15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466.
39. 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 Suppl 10:192.
40. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Long-term Extension Studies. *J Rheumatol.* 2014 Apr 1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3899/jrheum.130683.
41. 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 tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayushchih genno-inzhenernyye 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].
42. 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.
43. 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
44. 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.
45. 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.
46. Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекции и антимикробная терапия. 2003;5(3):3–8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnostics and treatment. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3–8].
47. 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.
48. 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.
49. Pырpasopoulou 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.
50. Rodriguez-Escalera C, Fernandez-Nebro A. The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1732–3. DOI: 10.1093/rheumatology/ken362.
51. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):599–608. DOI: 10.1517/14740338.4.3.599.
52. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28(5):718–20. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01665.x.
53. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R179. DOI: 10.1186/ar2868.
54. Available from: http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
56. Bengtsson C, Kapetanovic MC, KKLlberg H, et al.; EIRA Study Group. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1831–3. DOI: 10.1136/ard.2010.129908.
57. 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.
58. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine.* 2009;76 Suppl 1:S3–55. DOI: 10.1016/S1297-319X(09)74520-8.
59. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):419–24. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328329ec6e
60. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol.* 2010;29(3):270–314. DOI: 10.3109/08830185.2010.483028.
61. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):295–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282ffdeca.