

Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современное состояние проблемы

*М. М. БАРАНОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА, Б. С. БЕЛОВ

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

Резюме

Коморбидные инфекции (КИ) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) связаны со значительной заболеваемостью и смертностью и, кроме того, сопряжены со значительными затратами в системе здравоохранения из-за необходимости дополнительного лечения и госпитализации. Развитие КИ требует временной отмены проводимой иммуносупрессивной терапии, что может приводить к обострению ИВРЗ. Существует тесная взаимосвязь между ИВРЗ и риском возникновения КИ. Причины этого многофакторны и связаны как непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Особый интерес представляет изучение частоты, структуры и факторов риска КИ у больных спондилоартритами (СПА), в частности, анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), особенно в аспекте нарастающего использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), а также противоречивых в некоторой степени данных литературы.

Ключевые слова: коморбидные инфекции; спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современное состояние проблемы. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 127–135. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-127-135>. EDN: NGHLLKV.

Comorbid Infections in Spondyloarthritis: the Current State of the Problem

*MARINA M. BARANOVA, NATALIA V. MURAVYEVA, BORIS S. BELOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Comorbid infections (CI) in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) are associated with significant morbidity and mortality and, in addition, involve significant costs in the health care system due to the need for additional treatment and hospitalization. The development of CI requires the temporary cancellation of ongoing immunosuppressive therapy, which can lead to an exacerbation of IIRD. High activity of rheumatic disease and treatment with immunosuppressive drugs may increase the risk of CI. Of particular interest is the study of the frequency, structure and risk factors in patients with spondyloarthritis (SpA) — ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), especially in the aspect of the increasing use of biologics or targeted (b/tsDMARD) modifying disease agents and contradictory literature data.

Keywords: Comorbid infections; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; biologics modifying disease agents

For citation: Baranova Marina M., Muravyeva Natalia V., Belov Boris S. Comorbid infections in spondyloarthritis: the current state of the problem. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (11–12): 127–135. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-127-135>. EDN: NGHLLKV. (in Russian)

Введение

Спондилоартриты — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современной номенклатуре, данная группа заболеваний вклю-

чает АС, ПсА, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (СПА, ассоциированный с ВЗК), реактивный артрит, аксиальный (аксСПА) и периферический спондилоартриты, соответствующие классификационным критериям Международной экспертной группы по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International So-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: baranovamarina103@gmail.com



*Correspondence to:
E-mail: baranovamarina103@gmail.com

ciety, ASAS) [1]. Применение терапии, включающей ГИБП, способно модифицировать течение заболевания (замедлить рентгенологическое прогрессирование), особенно среди пациентов с ранней стадией СпА [2, 3]. Вышеуказанные аспекты способствовали широкому внедрению терапии ГИБП у больных АС и ПсА, однако в неразрывной связи с эффективностью находятся вопросы безопасности терапии, в том числе риск развития потенциально смертельных инфекционных заболеваний. КИ являются известным нежелательным явлением (НЯ), которое обусловлено механизмом действия различных противоревматических препаратов на процесс воспаления при ИВРЗ, и в абсолютном большинстве случаев требует прекращения применения последних до момента излечения от инфекции, что повышает вероятность обострения ИВРЗ. Инфекционные НЯ, развивающиеся на фоне терапии, принято разделять на серьёзные коморбидные инфекции (СКИ), под которыми обычно подразумеваются КИ, опасные для жизни, требующие внутривенного введения антибиотиков и/или госпитализации, и несерьёзные КИ. Хотя несерьёзные КИ не представляют непосредственной угрозы для жизни, их возникновение также может быть причиной нарушения режима лечения и, как следствие, обострения ревматического заболевания [4, 5].

Проблеме КИ у больных СпА, получающих современную противоревматическую терапию, будет посвящена настоящая статья.

Частота СКИ у больных СпА на фоне терапии ГИБП

Источник	Когорта больных	Препарат	Частота СКИ на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал — ДИ)
Atzeni F. и соавт. [7]	СпА, n=3321	иФНО-α	4,4 (39,6–48,4)
Burmester G. R. соавт. [8]	АС, n=2026	АДА	1,8
	ПсА, n=837	АДА	2,8
Aureal M. и соавт. [9]	СпА (ПсА, АС, аксСпА), n=33892	иФНО-α	ПсА 1,36 (0,72–2,16) АС, аксСпА 1,24 (0,78–1,77)
		иИЛ-17	ПсА 0,97 (0,49–1,57) АС, аксСпА 1,20 (0,59–1,96)
		иИЛ-12/23	ПсА 0,29 (0,00–1,03)
Deodhar A. и соавт. [10]	ПсА, n=1380	СЕК	1,9 (1,5–2,4)
	АС, n=794	СЕК	1,2 (0,8–1,8)
Combe B. соавт. [11]	ПсА, n=1118	ИКСЕ	1,3 (0,8–1,9)
Ghosh S. и соавт. [12]	ПсА, n=1018	УСТ	0,9
Ritchlin C. T. и соавт. [13]	ПсА, n=4315	УСТ	1,0
		ЭТЦ	2,58
		АДА	1,99
		ИНФ	2,12
Li X. и соавт. [14]	ПсА, n=1869	УСТ	2,0 (1,1–3,3)
		иФНО-α	2,7 (2,1–3,3)
		иИЛ-17	2,3 (1,3–3,7)

Примечание. иИЛ-17 — ингибиторы интерлейкина-17; иИЛ-12/23 — ингибиторы интерлейкинов 12/23; СЕК — секукинумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; УСТ — устекинумаб.

Note.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α)

К препаратам, блокирующим ФНО-α, относят моноклональные антитела инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пегол (ЦП), а также растворимый рецептор ФНО-α этанерцепт (ЭТЦ). Согласно данным литературы, все препараты этой группы обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений СпА (спондилит, артрит и энтезит) на разных стадиях заболевания, что способствует их широкому применению в терапии этих больных [6].

Сводная частота СКИ у больных СпА на фоне терапии иФНО-α, а также другими ГИБП отражена в таблице.

В метаанализе РКИ, выполненном французскими учёными, относительный риск (ОР) для КИ при применении иФНО-α у больных СпА составил 1,23 (95% ДИ 1,11–1,37) [15].

По данным национального итальянского регистра GISEA, в течение года после инициации терапии иФНО-α развитие СКИ документировано у 32% пациентов. Ведущей локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (НДП) и кожа. Бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые — 10,2%, вирусные (включая герпес-зостер — НЗ) — 5,6% (среди случаев СКИ с установленным этиологическим агентом). Коморбидные состояния ($p<0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО-α ($p=0,03$), лечение глюкокортикоидами (ГК)

($p=0,012$) и мужской пол ($p=0,012$) были факторами, связанными с развитием СКИ [7].

По данным L. Quartuccio и соавт. [16], наиболее частыми СКИ у пациентов с ИВРЗ, получающих терапию ГИБП (у 91,5% больных проводилась терапия иФНО- α), были инфекции ДП, зарегистрированные с частотой 53,5%, 35,4% и 37,5% у больных ревматоидным артритом (РА), ПсА/псориазом (ПсО) и АС соответственно, тогда как инфекции ЖКТ, включая анально-ректальный абсцесс и перитонит, встречались чаще у больных ПсА/ПсО и АС (20 и 25% соответственно), чем при РА (14%). Инфекции кожи и мягких тканей, а также герпес-вирусные инфекции, отсутствовали в структуре СКИ у пациентов с АС, однако чаще встречались при ПсА/ПсО (7,7 и 3,1%), чем у больных РА (6,5 и 3%). Факторами, связанными с риском развития СКИ, были возраст >65 лет (ОР 4,21, 95% ДИ 2,74–6,46; $p<0,0001$), индекс коморбидности Чарльсона (ОР 1,35, 95% ДИ 1,19–1,52; $p<0,0001$), ежегодное количество назначений синтетических базисных противовоспалительных препаратов — сБПВП (ОР 1,08, 95% ДИ 1,05–1,12; $p<0,0001$).

Согласно данным одномоментного ретроспективного исследования, проведённого в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой на когорте из 332 больных СпА, приём ГИБП в целом и иФНО- α в частности являлись предикторами развития инфекций НДП (отношение шансов — ОШ 2,018 и 2,376 для ГИБП и иФНО- α , соответственно; $p<0,01$), ЛОР-органов (ОШ 1,761 и ОШ 1,833; $p<0,02$), а также СКИ в целом (ОШ 1,941 и ОШ 2,246; $p<0,01$) [17].

Практически любой ГИБП (в большей или меньшей степени) может приводить к развитию туберкулёза (ТБ). Особенно это характерно для иФНО- α . S. K. Lee и соавт. [18] показали, что у больных ИВРЗ ($n=509$), в том числе АС (27,9%), получавших иФНО- α , риск развития ТБ нарастал в 6,4 раза по сравнению с популяцией в целом (после поправки на возраст и пол). По данным анализа 19 РКИ с участием 8320 больных ИВРЗ (РА, ПсА, АС), выполненном G. Murdaca и соавт. [19], частота ТБ в группе лечения иФНО- α составила 0,6%, что было равноценно трёхкратному нарастанию риска развития ТБ на фоне приёма иФНО- α по сравнению с группой контроля. Сходные данные получены турецкими авторами в ходе сравнения частоты развития ТБ среди больных ИВРЗ, получающих терапию иФНО- α и без таковой. При этом риск развития ТБ среди пациентов, леченных иФНО- α , был выше у мужчин (ОР 5,39, 95% ДИ 1,69–17,17), пациентов с РА (ОР 5,70, 95% ДИ 1,41–23,08) и ПсА (ОР 13,46, 95% ДИ 1,58–114,40) [20].

Особого внимания заслуживает проблема безопасности терапии иФНО- α у пациентов с вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС). По данным метаанализа, выполненного T. C. Lin и соавт. [21],

частота реактивации ВГВ среди всех подгрупп воспалительных артропатий (РА, АС, ПсА) была низкой (1,6%) и значимо не отличалась в зависимости от проводимой терапии (ГИБП или сБПВП). Однако в другом обзоре частота реактивации ВГВ у больных АС с неактивным носительством, получающих иФНО- α , достигала 16,6% [22]. Тем не менее, в обеих работах подчёркивается значительное нарастание риска обострения хронического ВГВ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, в том числе иФНО- α , особенно при отсутствии специфической профилактики. Большинство имеющихся в литературе данных об обострении ВГС на фоне терапии иФНО- α получено в исследованиях с участием пациентов с РА и ПсА [23]. В частности, K. W. Hagberg и соавт. [24], проанализировав большую когорту больных ПсО и ПсА ($n=131604$), леченных иФНО- α как в виде монотерапии, так и в сочетании с сБПВП и/или ГК, выявили низкую частоту развития или реактивации гепатита С — 0,6 на 1000 пациенто-лет, в то время как для больных АС аналогичные по мощности исследования отсутствуют.

Ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ-17)

В последние годы активно внедряются в клиническую практику иИЛ-17, к которым относят секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКСЕ), натализумаб (НТК), бродалумаб (БРД) и бимекизумаб. В целом данные РКИ демонстрируют благоприятный профиль безопасности иИЛ-17 у больных СпА, за исключением нарастания частоты КИ лёгкой и средней степени тяжести, в первую очередь острого назофарингита [25–27]. В частности, по данным метаанализа РКИ, выполненного P. Wang и соавт. [26], приём СЕК повышал риск развития острого назофарингита в 1,84 раза, приём ИКСЕ — в 1,39 раза по сравнению с плацебо. В ходе РКИ III фазы PATERA в течение первых 24 нед. были зарегистрированы два случая инфекций ВДП (в группе лечения НТК и без НТК в контроле) и один случай латентного ТБ, подтверждённого положительным тестом T-SPOT, в группе лечения НТК. Пациенту с ТБ была назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, в дальнейшем признаков реактивации ТБ не наблюдалось [28]. По результатам 3-летнего наблюдения за пациентами, КИ были одними из наиболее частых НЯ среди пациентов, получавших НТК. Чаще всего сообщалось об инфекции ДП различной этиологии ($n=25$, 12,9%), несколько реже — о COVID-19 ($n=19$, 9,8%). Активный ТБ не зарегистрирован [29].

ИЛ-17 имеет важное значение для формирования иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) от *Candida albicans*. Следовательно, применение иИЛ-17

может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован в 11 (3,7%) наблюдениях только в группе СЕК [30]. Согласно систематическому обзору опубликованных РКИ с участием пациентов с ПсО и ПсА, кандидозы были зарегистрированы у 4% больных, получавших БРД, 1,7% — СЕК и 3,3% — ИКСЕ, а в группах сравнения — у 0,3%, 2,3% и 0,8% пациентов, получавших плацебо, устекинумаб (УСТ) или ЭТЦ соответственно [31]. Кандидоз на фоне лечения иИЛ-17 не отличался тяжёлым течением и полностью регрессировал спонтанно или в результате применения противогрибковых препаратов [26, 30, 31]. Вместе с тем, рядом авторов рекомендуется предварительный скрининг на *Candida* spp. и при необходимости проведение курсового лечения местными или системными противогрибковыми препаратами при планировании терапии иИЛ-17 [31, 32].

Ингибиторы интерлейкинов 12/23 (иИЛ 12/23)

Устекинумаб — препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ12/23. В исследовании PSUMMIT 1 частота СКИ у больных ПсА на фоне терапии УСТ составила 0,8%, в PSUMMIT 2 — 0,96%, что было сопоставимо с контрольными группами [33]. Согласно интегрированному анализу безопасности, выполненному по данным 12 регистрационных исследований II и III фазы с продолжительностью наблюдения до 1 года, значимых отличий в частоте КИ из расчёта на 100 пациенто-лет между больными, принимающими УСТ (125,4, 95% ДИ 122,2–128,7) и группой плацебо (129,4, 95% ДИ 120,9–138,3) выявлено не было. Большинство КИ, развившихся на фоне приёма УСТ в рамках РКИ, были ограничены ДП. Оппортунистические инфекции были редкостью и включали кандидоз пищевода — 3 случая, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз, листериозный менингит и НЗ — по 1 случаю каждый [12].

Гуселькумаб (ГУС) — человеческое моноклональное антитело, которое специфически ингибирует ИЛ-23 путём связывания с p19 субъединицей. В исследовании III фазы DISCOVER-2 оценивалась эффективность и безопасность терапии ГУС у больных ПсА ($n=741$) по сравнению с плацебо. В течение 6 мес. терапии было зафиксировано 5 случаев СКИ, 4 из которых имели место в группе терапии ГУС [34]. Долгосрочный анализ безопасности продемонстрировал низкую частоту СКИ у пациентов с ПсА, получающих терапию ГУС [35].

По данным K. W. Hagberg и соавт. [24], у больных ПсА и ПсО на монотерапии иИЛ (в том числе ИЛ-17, ИЛ-12/23) НЗ развивается реже по

сравнению с пациентами на монотерапии иФНО- α : 6,7 на 1000 пациенто-лет против 9,4 на 1000 пациенто-лет. При этом терапия сБПВП и/или ГК при комбинации с иИЛ увеличивает частоту НЗ до 10,3 на 1000 пациенто-лет, при комбинированном лечении с использованием иФНО- α — до 11,9 на 1000 пациенто-лет.

В целом результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низкой частоте СКИ на фоне терапии иИЛ 12/23. Так, в метаанализе M. Auzan и соавт. [9] частота СКИ среди пациентов с ПсА, получавших терапию иИЛ 12/23 была в 3 раза ниже аналогичного показателя в группе терапии иИЛ-17 и в 5 раз в группах терапии иФНО- α и тсБПВП.

В литературе имеется описание случаев развития ТБ на фоне лечения иИЛ-17 [25] и иИЛ-12/23 [12]. Вместе с тем отмечается низкая частота развития ТБ у больных ПсО и ПсА, получавших эти группы препаратов [24]. Тем не менее, согласно современным отечественным рекомендациям, проведение скрининга на ТБ, а также его последующий мониторинг, являются неотъемлемой частью курации пациентов с ИВРЗ, которым планируется или уже проводится лечение с использованием любых ГИБП [36].

Ингибиторы Янус-киназ

Новым классом препаратов, используемым в терапии АС и ПсА, являются ингибиторы Янус-киназ. Имеющиеся данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности тсБПВП — ингибиторов Янус-киназ (тофацитиниб — ТОФА, барицитиниб, упадацитиниб — УПАДА, филготииниб и др.) и ГИБП при лечении ПсА и АС [37], в связи с чем можно ожидать более широкое их применение в терапии этих заболеваний. Согласно имеющимся в литературе данным, частота СКИ на фоне терапии тсБПВП практически не отличается от таковой при лечении иФНО- α и составляет у больных ПсА 1,51 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,00–14,74), у больных с аксСпА 1,28 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,00–13,77) [9]. По данным метаанализа РКИ с периодом наблюдения 6–12 мес., острый назофарингит, инфекции ВДП, а также НЗ являлись наиболее частыми НЯ, возникающими на фоне терапии ТОФА и УПАДА у больных аксСпА и ПсА [38]. В РКИ EQUATOR с участием пациентов с ПсА, наиболее частыми НЯ на фоне терапии филготиинибом были назофарингит и головная боль, при этом единственный летальный исход в группе терапии произошёл вследствие пневмонии [39]. Реактивация латентной Herpes zoster-инфекции рассматривается рядом авторов как «класс-специфическая» неблагоприятная реакция при лечении тБПВП [40, 41].

G. R. Burmester и соавт. [42], анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, установили, что частота НЗ составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет. Согласно долгосрочному анализу безопасности терапии УПАДА, у пациентов с ПсА ($n=2257$) большинство случаев НЗ в группах терапии 15 мг и 30 мг в сутки были нетяжелыми (96 и 93% соответственно) и включали один (67 и 65% соответственно) или два (19 и 21% соответственно) дерматомы. Поражение внутренних органов не было выявлено ни в одном случае. У одного пациента, получающего УПАДА в дозе 30 мг, имело место диссеминированное кожное поражение. У всех пациентов в группе УПАДА 15 мг и у 96% пациентов в группе УПАДА 30 мг развитие НЗ потребовало назначения терапии, при этом у 67% больных лечение УПАДА было временно приостановлено, а у 6 пациентов — полностью прекращено. Риск НЗ был выше у азиатских пациентов и увеличивался с возрастом. В то же время у вакцинированных пациентов случаев развития НЗ диагностировано не было [43]. По данным крупного метаанализа, выполненного E. Baumrin и соавт. [44], приём ТОФА, ГК, а также комбинированная терапия ГИБП и сБПВП, являлись факторами риска развития НЗ у пациентов с ПсО и ПсА. В связи с этим авторы рекомендуют применение рекомбинантной вакцины против НЗ у всех больных ПсО/ПсА старше 50 лет, а также у пациентов моложе 50 лет, получающих терапию, повышающую риск возникновения этой инфекции.

Апремиласт (АПР)

АПР — таблетированный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа, которая разрушает циклический аденозинмонофосфат. Увеличение содержания последнего в клетках, экспрессирующих ФДЭ4, сопровождается подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , интерферона γ , ИЛ 12, 17, 22, 23 и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4). Таким образом, АПР действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [45].

По данным двух РКИ приём АПР в течение 6 мес. не ассоциировался с нарастанием частоты КИ у больных ПсА по сравнению с группой плацебо. При этом частота инфекций ВДП в группе больных ПсА, получавших АПР, составила от 3,4–4,6%, острого назофарингита — 8,3%. СКИ в группе терапии АПР зарегистрировано не было [46, 47]. G. M. Keating и соавт. [48] сообщили о низкой частоте СКИ (пневмония, инфекции МВП, дивертикулит) у больных с ПсА/ПсО на фоне терапии АПР, составившей 0,7 и 1,0 на 100 пациенто-лет при длительности терапии 52 нед. и

≥3 лет соответственно. K. W. Hagberg и соавт. [49] на когорте из 131 604 пациента с ПсА/ПсО показали, что частота возникновения или обострения НЗ, ВГС, ТБ при терапии АПР составила 7,0, 0,7 и 0,2 на 1000 пациенто-лет, соответственно.

ГК и сБПВП

Имеющиеся в литературе данные, касающиеся риска развития КИ на фоне терапии сБПВП и ГК у больных АС и ПсА, противоречивы и, как правило, рассматриваются в аспекте сопутствующего применения ГИБП. В частности, в исследовании, включавшем пациентов с РА, АС и ПсА ($n=341$), в группе терапии сБПВП частота КИ составила 14,2 на 100 пациенто-лет, при этом наибольшая частота КИ наблюдалась в группе комбинированного лечения иФНО- α и ГК — 62,7 на 100 пациенто-лет. Примечательно, что в данном исследовании не продемонстрировано статистически значимых отличий в частоте КИ среди больных РА и СпА, а также отмечено нарастание частоты КИ у больных СпА с увеличением значения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) [50].

В нескольких метаанализах, основанных на результатах работ, опубликованных в библиографических базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane, было продемонстрировано нарастание частоты СКИ у больных АС, получавших терапию иФНО- α , по сравнению с пациентами, принимавшими только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/плацебо или сБПВП, тем не менее статистически значимых отличий получено не было [51–53]. Напротив, по данным C. S. Moura и соавт. [54], частота СКИ была выше у пациентов с АС, получавших сБПВП (4,4 на 100 пациенто-лет), по сравнению с больными, принимавшими иФНО- α в качестве монотерапии или в комбинации с сБПВП (2,1 на 100 человеко-лет). В то же время приём ГК в дозе более 7,5 мг в сут в пересчёте на преднизолон ассоциировался с нарастанием риска СКИ в 4 раза.

Сходные данные были получены D. Wallis и соавт. [55] на основании анализа когорты из 440 больных. Период наблюдения составил $3,89 \pm 2,26$ года, 42 пациента получали ГК (средняя продолжительность приёма — 1,7 года, средняя доза — 14 мг в сутки в пересчёте на преднизолон), 124 — сБПВП (МТ — 15%), 264 — иФНО- α . Было зарегистрировано 259 случаев КИ, из них 23 — СКИ. Наиболее распространёнными КИ были инфекции НДП, в качестве ведущего этиологического фактора выступали бактерии (80%). Продemonстрирована взаимосвязь между приёмом сБПВП (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,19–2,39; $p=0,003$), ГК (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,08–3,34; $p=0,003$) и риском раз-

вития КИ, в то время как взаимосвязи ассоциации с приёмом иФНО- α выявлено не было. D. H. Lim и соавт. [56] оценили риск развития НЗ у больных АС, получавших иФНО- α , сБПВП и только монотерапию НПВП. Частота НЗ составила 11 на 1000 пациенто-лет. Наиболее часто НЗ регистрировался у пациентов, получавших иФНО- α и сБПВП. Факторами риска являлись женский пол и пожилой возраст. В другом исследовании комбинированный приём ГИБП и МТ также повышал риск развития НЗ у больных ПсО и ПсА (ОР 1,66, 95% ДИ 1,08–2,57; $p=0,02$) [57].

BCD-180, моноклональное антитело к TRBV9+ Т-лимфоцитам

Препарат BCD-180 (международное непатентованное наименование — сенипрутут) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к сегменту TRBV9, которое посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности приводит к элиминации TRBV9+ Т-лимфоцитов, включая аутореактивные клоны [58]. Согласно опубликованным результатам Международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA (NCT05445076) у пациентов с рентгенологическим аксСпА или АС, получавших сенипрутут в период до 24-й недели, НЯ, относящиеся к группе инфекционных заболеваний, отмечались редко — у 11/210 пациентов (4,2%) — и соответствовали лёгкой и средней степени тяжести по действующей версии Общих терминологических критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE 5.0). Самым частым проявлением была вирусная инфекция дыхательных путей, зарегистрированная у 3 пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (1,2%); остальные события регистрировались в единичных случаях. В период с 24-й недели до 36-й недели инфекционные заболевания были зафиксированы у 3/210 (1,2%) пациентов, соответствовали средней степени тяжести и были представлены единичными случаями инфицированной кожной кисты, пневмонии и острого среднего отита [59].

COVID-19

Особого внимания заслуживает новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease-19, COVID-19). По состоянию на 1 сентября 2024 г. в мире насчитывалось более 776 млн подтверждённых случаев заболевания, в том числе более чем 7 млн летальных исходов [60]. Учитывая повышенную склонность пациентов с ИВРЗ к развитию инфекционных заболеваний, изучение тече-

ния и исходов COVID-19 у больных ИВРЗ, явилось актуальной проблемой для всего мирового медицинского сообщества [61]. Согласно данным Глобального ревматологического альянса (Global Rheumatology Alliance), частота случаев COVID-19, потребовавших госпитализации больных ПсА, составила 8%, другими СпА — 6%. Факторами риска госпитализации при COVID-19 среди пациентов с ИВРЗ были возраст >65 лет, наличие коморбидных заболеваний, включая гипертонию, хронические заболевания лёгких, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, приём ГК ($p<0,01$ во всех случаях). Неблагоприятного влияния терапии сБПВП, тБПВП и ГИБП выявлено не было [62].

Анализ данных многоцентровой исследовательской интернет-сети TriNetX, которая аккумулирует электронную информацию из нескольких центров по всей территории США, показал, что по сравнению с лицами без ИВРЗ больные аксСпА имели более низкий риск смертности от COVID-19 (ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84; $p<0,0001$), а также более низкую частоту тяжёлых форм COVID-19 (ОР 0,79, 95% ДИ 0,69–0,91; $p=0,0007$), госпитализаций (ОР 0,87, 95% ДИ 0,83–0,92; $p<0,0001$) и острой почечной недостаточности (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,997; $p=0,044$) и, напротив, более высокий риск венозных тромбозов (ОР 1,22, 95% ДИ 1,04–1,43; $p=0,016$). При анализе влияния использования иФНО- α как минимум в течение одного года до развития COVID-19 оказалось, что эта группа препаратов практически не влияла на исходы COVID-19 [63]. Сходные данные об отсутствии влияния иФНО- α на тяжесть COVID-19 получены отечественными учёными [64].

Вакцинация пациентов

В неразрывной связи с вопросами частоты и структуры КИ стоят методы их профилактики, в том числе с помощью вакцин. Актуальность рассматриваемой проблемы отражают недавно обновлённые рекомендации Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) по вакцинации пациентов с ИВРЗ [65, 66], в которых подчёркивается высокий риск летальных исходов от наиболее распространённых среди больных ИВРЗ инфекций ДП, особенно у пациентов старшей возрастной группы (>65 лет), а также получающих иммуносупрессивную терапию, в связи с чем настоятельно рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов данных категорий. При этом вакцинация инактивированными гриппозными вакцинами, а также пневмококковыми вакцинами возможна на фоне продолжающейся противоревматической терапии (ГК, сБПВП, иФНО- α , иИЛ-17,

и ИЛ-12/23). С целью усиления иммунного ответа, при стабильном течении ИВРЗ возможна временная (на 2 нед.) отмена МТ [65, 66]. Наше собственное исследование, проведённое у больных АС и ПсА, продемонстрировало удовлетворительную безопасность, иммуногенность и клиническую эффективность инактивированной трёхвалентной гриппозной сплит-вакцины и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у данных пациентов [67, 68].

Заключение

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют сделать вывод о более высокой частоте КИ у больных СпА, получающих различную антиревматическую терапию в сравнении с популяцией в целом. Несмотря на широкий спектр КИ у больных СпА, лидирующее место в структуре как КИ, так и СКИ занимают инфекции ДП, с меньшей частотой встречаются инфекции кожи и ЖКТ, при этом в качестве ведущего этиологического фактора выступают бактерии. С другой стороны, данные, касающиеся частоты и факторов риска развития инфекций у больных СпА сильно разнятся в зависимости от анализируемой популяции и проводимой терапии, что подчёркивает необхо-

димость проведения собственных исследований, направленных на изучение частоты и структуры КИ, а также оценку факторов риска КИ среди российской популяции больных СпА. Кроме того, особенности механизма действия определённых лекарственных препаратов, используемых в терапии СпА, позволяют рассматривать ряд КИ как «класс-специфические» осложнения терапии, что диктует необходимость выделения групп риска среди этих больных с целью оптимизации методов профилактики.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Эрдеc Ш. Ф., Ребров А. П., Дубинина Т. В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 84–88. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000208>. [Erdes Sh. F., Rebrov A. P., Dubinina T. V., et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (5): 84–88.] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000208>. (in Russian)]
2. Haroon N., Inman R. D., Learch T. J. et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 2645–2654. doi: 10.1002/art.38070.
3. Barkham N., Keen H. I., Coates L. C. et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 946–954. doi: 10.1002/art.24408.
4. Baillet A., Gossec L., Carmona L. et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (6): 965–973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233.
5. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. *Антибиотики и химиотер*. 2019; 64 (1–2): 50–57. [Belov B. S., Tarasova G. M., Bukhanova D. V. Comorbid infections in rheumatic diseases. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64 (1–2): 50–57. doi: <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10009>. (in Russian)]
6. Лапицина С. А., Дубинина Т. В., Бадюкин В. В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (Приложение 1): 75–79. [Lapshina S. A., Dubinina T. V., Badukin V. V. et al. Tumor necrosis factor-α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (Suppl. 1): 75–79.] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79>.
7. Aurreal M., Seauve M., Laplane S. et al. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies. *RMD Open*. 2023; 9: e003064. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003064.
8. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Sebastiani M. et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 (4): 649–655.
9. Burmester G. R., Gordon K. B., Rosenbaum J. T. et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther*. 2020; 37 (1): 364–380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8.
10. Aurreal M., Seauve M., Laplane S. et al. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies. *RMD Open*. 2023; 9 (3): e003064. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003064.
11. Deodhar A., Mease P. J., McInnes I. B. et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
12. Combe B., Rahman P., Kameda H. et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22 (1): 14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
13. Ghosh S., Gensler L. S., Yang Z. et al. Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. *Drug Saf*. 2019; 42 (6): 751–768. doi: 10.1007/s40264-019-00797-3.
14. Ritchlin C. T., Stahle M., Poulin Y., Bagel J., Chakravarty S. D., Kafka S., Srivastava B., Langholff W., Gottlieb A. B. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019; 3: 52. doi: 10.1186/s41927-019-0094-3.
15. Li X., Andersen K. M., Chang H. Y., Curtis J. R., Alexander G. C. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (2): 285–291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102.

16. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S. *et al.* Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018; 15: 87–93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
17. Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Коротаева Т. В., Глухова С. И. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023; 17 (4): 64–70. [Baranova M. M., Muravyeva N. V., Belov B. S., Korotaeva T. V., Glukhova S. I. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023; 17 (4): 64–70. doi: [10.14412/1996-7012-2023-4-64-70](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-4-64-70). (in Russian)]
18. Lee S. K., Kim S. Y., Kim E. Y. *et al.* Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung.* 2013; 191 (5): 565–71. doi: 10.1007/s00408-013-9481-5.
19. Murdaca G., Negrini S., Pellecchio M. *et al.* Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18 (3): 219–229. doi: 10.1080/14740338.2019.1577817.
20. Aydin V., Akici A., Isli F. *et al.* Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44 (4): 553–560. doi: 10.1111/jcpt.12814.
21. Lin T. C., Yoshida K., Tedeschi S. K. *et al.* Risk of hepatitis b virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (5): 724–731. doi: 10.1002/acr.23346.
22. Blumen Wroński J., Fiedor P. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol.* 2019; 59 (4): 445–462. doi: 10.1002/jcph.1348.
23. Fragoulis G. E., Dey M., Zhao S. *et al.* Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open.* 2022; 8 (2): e002726. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002726.
24. Hagberg K. W., Persson R., Vasilakis-Scaramozza C. *et al.* Herpes Zoster, Hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol.* 2020; 12: 153–161. doi: 10.2147/CLEP.S239511.
25. Deodhar A., van der Heijde D., Gensler L. S. *et al.* COAST-X Study Group. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020; 395 (10217): 53–64. doi: 10.1016/S0140-6736 (19)32971-X.
26. Wang P., Zhang S., Hu B. *et al.* Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3053–3065. doi: 10.1007/s10067-020-05545-y.
27. Yin Y., Wang M., Liu M. *et al.* Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic re-view and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22 (1): 111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
28. Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Лиля А. М. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 480–488. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>. [Korotaeva T. V., Mazurov V. I., Lila A. M. *et al.* Efficacy and safety of ne-takimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2020; 58 (5): 480–488. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488>. (in Russian)]
29. Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Лиля А. М. и др. Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD-085-8/PATERA. Современная ревматология. 2024; 18 (4): 33–42. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-4-33-42>. [Korotaeva T. V., Mazurov V. I., Lila A. M., *et al.* Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024; 18 (4): 33–42. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-4-33-42>. (in Russian)]
30. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. *et al.* FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386 (9999): 1137–46. doi: 10.1016/S0140-6736 (15)61134-5.
31. Saunte D. M., Mrwietz U., Puig L., Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017; 177 (1): 47–62. doi: 10.1111/bjd.15015.
32. Winthrop K. L., Mariette X., Silva J. T. *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 Suppl 2: S21–S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
33. McKeage K. Ustekinumab: a review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2014; 74 (9): 1029–39. doi: 10.1007/s40265-014-0242-4.
34. Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A. B. *et al.* DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10230): 1126–1136. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30263-4.
35. McInnes I.B., Rahman P., Gottlieb A. B. *et al.* Efficacy and safety of Guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, through two years: results from a phase iii, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (3): 475–485. doi: 10.1002/art.42010.
36. Лукина Г. В., Борисов С. Е. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. Насонов Е. Л. (редактор). Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017; 394–410. [Lukina G. V., Borisov S. E. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov E. L. (ed.). *Rossiiskie Klinicheskie Rekomendatsii. Revmatologiya. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017; 394–410]. (in Russian)]
37. Насонов Е. Л., Коротаева Т. В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуноопосредованных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (2): 131–148. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>. [Nasonov E. L., Korotaeva T. V. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2022; 60 (2): 131–148. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>. (in Russian)]
38. Keeling S., Maksymowych W. P. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17 (7): 701–715. doi: 10.1080/1744666X.2021.1925541.
39. Mease P., Coates L. C., Helliwell P. S. *et al.* Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1; 392 (10162): 2367–2377. doi: 10.1016/S0140-6736 (18)32483-8. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30360969.
40. Almanzar G., Kienle F., Schmalzing M. *et al.* Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (11): 2051–2060. doi: 10.1093/rheumatology/kez175.
41. Atzeni F., Talotta R., Nucera V. *et al.* Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14 (11): 945–956. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
42. Burmester G. R., Curtis J. R., Yun H. *et al.* An integrated analysis of the safety of Tofacitinib in psoriatic arthritis across phase III and long-term extension studies with comparison to real-world observational data. *Drug Saf.* 2020; 43 (4): 379–392. doi: 10.1007/s40264-020-00904-9.
43. Burmester G. R., Winthrop K., Blanco R. *et al.* Safety profile of Upadacitinib up to 3 years in psoriatic arthritis: an integrated analysis of two pivotal phase 3 trials. *Rheumatol Ther.* 2022; 9 (2): 521–539. doi: 10.1007/s40744-021-00410-z.
44. Baumrin E., Van Voorhees A., Garg A. *et al.* A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81 (1): 102–110. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.
45. Haber S. L., Hamilton S., Bank M. *et al.* Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2016; 50 (4): 282–90. doi: 10.1177/1060028015627467.
46. Nash P., Ohson K., Walsh J. *et al.* Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (5): 690–698. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568.
47. Wells A. F., Edwards C. J., Kivitz A. J. *et al.* Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (7): 1253–1263. doi: 10.1093/rheumatology/key032.
48. Keating G. M. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (4): 459–472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
49. Hagberg K. W., Persson R., Vasilakis-Scaramozza C. *et al.* Herpes Zoster, Hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics,

- DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. Clin Epidemiol. 2020; 12: 153–161. doi: 10.2147/CLEPS239511.
50. Germano V, Cattaruzza M. S., Osborn J. et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. J Transl Med. 2014; 12: 77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.
 51. Fouque-Aubert A., Jette-Paulin L., Combescurie C. et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (10): 1756–61. doi: 10.1136/ard.2008.098822.
 52. Wang S., He Q., Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018; 37 (2): 439–450. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1.
 53. Xu Z., Xu P., Fan W. et al. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med. 2017; 14 (4): 3491–3500. doi: 10.3892/etm.2017.5003.
 54. Moura C. S., Rahme E., Maksymowych W. P. et al. Use of disease-modifying anti-rheumatic or anti-tumour necrosis factor drugs and risk of hospitalized infection in ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 2019; 48 (2): 121–127. doi: 10.1080/03009742.2018.1470253.
 55. Wallis D., Thavaneswaran A., Haroon N. et al. Tumour necrosis factor in-hibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (1): 152–6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
 56. Lim D. H., Kim Y. J., Kim S. O. et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: Analysis of the Korean National Health Insurance Service — Sample cohort database. Mod Rheumatol. 2018; 28 (1): 168–173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034.
 57. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (3): 393–403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.
 58. Britanova O. V., Lupyr K. R., Staroverov D. B. et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. Nat Med. 2023; 29 (11): 2731–2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z.
 59. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Лила А. М. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (1): 65–80. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-65-80>. [Nasonov E. L., Mazurov V. I., Lila A. M. et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (1): 65–80. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-65-80>. (in Russian)]
 60. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard/<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
 61. Белов Б. С., Каратеев А. Е. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. 2020; 14 (2): 110–116. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-110-116>. [Belov B. S., Karateev A. E. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020; 14 (2): 110–116.]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-110-116>. (in Russian)]
 62. Gianfrancesco M., Hyrich K. L., Al-Adely S. et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (7): 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
 63. Raiker R., Pakhchanian H., Kavadiachanda C. et al. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. Clin Rheumatol. 2022; 41 (3): 721–730. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y.
 64. Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (1): 24–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-24-31>. [Kulikov A. N., Muravyeva N. V., Belov B. S. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (1): 24–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-24-31>. (in Russian)]
 65. Furer V., Rondaan C., Heijstek M. W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 66. Bass A. R., Chakravarty E., Akl E. A. et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023; 75 (3): 449–464. doi: 10.1002/acr.25045.
 67. Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Диатроптов М. Е. Иммуногенность, эффективность и безопасность трёхвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (3): 293–299. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-293-299>. [Baranova M. M., Muravyeva N. V., Belov B. S., Diatroptov M. E. Immunogenicity, efficacy and safety of the three-valent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (3): 293–299. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-293-299>. (in Russian)]
 68. Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Верижникова Ж. Г. Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Медицинский алфавит. 2023; (31): 15–20. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>. [Baranova M. M., Muravyeva N. V., Belov B. S., Verizhnikova Zh. G. Experience with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Medical alphabet. 2023; (31): 15–20. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>. (in Russian)]

Поступила / Received 20.11.2024

Принята в печать / Accepted 30.11.2024

Информация об авторах

Баранова Марина Михайловна — младший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

About the authors

Marina M. Baranova — Junior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5264-337X. ResearcherID: JDD-0658-2023, Scopus Author ID: 57222430929

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalgnsa@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: **Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105.** Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа **через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.**

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объём заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; «**Введение**» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «**Сведения об авторах**»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, **иметь названия**, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть **сноски**.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, **что дано по осям координат** на приведённых кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко **размечены все элементы**: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. **Сокращения слов, названий** (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) **не допускаются**. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании **родовое название сокращается** до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются **международные непатентованные названия** (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. **Цитируемые источники литературы** во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В приставном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется in Russian, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi Gerontologii 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.