

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

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

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

B.S. BELOV, MD, M.S. NAUMTSEVA, PhD in medicine, G.M. TARASOVA, MD, D.V. BUKHANOVA  
FSBSI Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology  
BIOLOGICAL THERAPY AND INFECTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: MODERN ASPECTS

In the recent decades rheumatology has been witnessing the marked progress associated with introduction into clinical practice of gene engineering biological drugs. At the same time use of these drugs is associated with the increasing risk of development of infections of various nature and localization including opportunistic (invasive mycoses, pneumocystic pneumonia etc.) as well as the increased risk of reactivation of the latent infection, tuberculosis (TB), first of all. In addition to this, cases of grave infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions etc.) are registered, including – with lethal outcome. This review analyzes the literature data predominantly of the recent 5 years relating to frequency and localization of infections in rheumatoid arthritis patients at therapy by various GIBD. The importance of various infections (TB, pneumonias, chronic viral hepatitis, herpes-viral infections etc.) in the tactics of the specified patients follow-up is characterized. The necessity of a wider use of immunization by various vaccines (first of all, pneumococcal and anti-flu ones) of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases is underlined.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, gene engineering biological drugs, infections, vaccination.

В современной ревматологии по-прежнему сохраняет свою значимость проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 40 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ развиваются в 1,5 раза чаще у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов этих больных [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными главным образом активным и нарастающим внедрением

генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации.

Механизмы, которые лежат в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП, на сегодняшний день до конца не распознаны. В то же время повышенная восприимчивость больных к тем или иным видам инфекции, возможно, объясняется тем, что действие указанных препаратов направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1, интерлейкин-6, В- и Т-лимфоциты и др.

## ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$

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

В ходе крупного когортного исследования, которое включало более пяти тысяч пациентов с РА, верифицированные бактериальные инфекции у больных, получавших иФНО- $\alpha$ , по сравнению с таковыми, принимавшими МТ, встречались в два раза чаще в целом и в четыре раза чаще в течение первых шести месяцев терапии [4].

Нарастающая частота развития СКИ при лечении как иФНО- $\alpha$ , так и другими ГИБП подтверждается данными крупных наблюдательных исследований, метаанализов и национальных регистров. В когорте больных Британского регистра биологических препаратов частота СКИ в течение первых 90 дней терапии иФНО- $\alpha$  была выше, чем при лечении БПВП как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6, 4,1, 5,6 и 3,9 раза соответственно) [5]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СКИ при лечении иФНО- $\alpha$  составила 12,8% или 4,2 на 100 пациенто-лет и была максимальной в течение первых 6 мес. лечения [6]. По

данным специалистов, которые анализировали материалы германского регистра RABBIT, частота развития бактериальных СКИ при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ – 6,2, БПВП – 2,3 на 100 пациенто-лет ( $p=0,016$ ) [7]. Впоследствии этими же авторами предложена специальная шкала (RABBIT risc score), позволяющая оценивать риск развития СКИ у больных РА, получающих иФНО- $\alpha$ . В частности, показано, что применение иФНО- $\alpha$  повышает риск развития СКИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона  $\geq 15$  мг, риск инфекции повышается до 4,7 [8]. В соответствии с последними данными, частота развития СКИ среди пациентов указанного регистра составляет 5,4% [9]. Анализ шведского регистра показал, что частота развития СКИ на фоне стартовой терапии иФНО- $\alpha$  составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО- $\alpha$  на другой – 10 на 100 пациенто-лет [10]. По данным итальянского регистра GISEA, среди больных РА, получавших терапию иФНО- $\alpha$ , СКИ встречались в 8,16 % случаев [11]. У пациентов с РА, включенных в голландский регистр DREAM, частота СКИ на фоне терапии иФНО- $\alpha$  составила в целом 6,3%, достигая максимума в течение первого года и снижаясь в дальнейшем (4,57–2,91 на 100 пациенто-лет соответственно). Показатели частот СКИ, в зависимости от препаратов, были следующими: АДА–2,61, ИНФ – 3,86, ЭТЦ – 1,66 на 100 пациенто-лет соответственно. По данным мультивариантного анализа, к значимым предикторам развития СКИ отнесены возраст старше 65 лет (относительный риск – ОР 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,22;  $p = 0,001$ ), значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0;  $p = 0,017$ ), показатель HAQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22;  $p = 0,011$ ), лечение глюкокортикоидами – ГК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20;  $p = 0,017$ ). В структуре СКИ ведущую позицию занимали инфекции нижних дыхательных путей (38,8%), за ними следовали инфекционные поражения кожи и мягких тканей (17%), а также костно-мышечной системы (11%) [12].

**Активное применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 г. привело к увеличению частоты развития серьезных КИ с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет**

Для относительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО- $\alpha$  – ГЛМ и ЦЗП наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями также являются СКИ. Так, после 160 недель лечения частота СКИ среди больных РА, получавших ГЛМ по 50 мг или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45, 8,9 и 2,5% соответственно) [13]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СКИ при лечении ГМБ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [14]. При интегральном анализе отдаленной переносимости частота СКИ, развившихся в рамках РКИ,

при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых трех месяцев терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79 на 100 пациенто-лет соответственно) [15].

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

### РИТУКСИМАБ

По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты СКИ, однако достоверных отличий от групп сравнения не наблюдалось. В частности, в ходе исследования REFLEX она составляла 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо и РТМ соответственно [16]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СКИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [17]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1 985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СКИ. Основными факторами риска развития СКИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность (ОР 3,0,  $p=0,01$ ), внесуставные проявления болезни (ОР 2,9,  $p=0,009$ ), низкий (<6 г/л) исходный уровень IgG (ОР 4,9,  $p=0,005$ ). У 51% больных СКИ развивались в течение 3 мес. у 79% – 6 мес. от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших  $\geq 1$  курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся, но не нарастающая частота развития инфекций, включая СКИ [18, 19].

### АБАТАЦЕПТ

В ходе РКИ частота развития СКИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако, по данным годового исследования AIM, СКИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [20]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СКИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [21]. Продemonстрировано нарастание частоты СКИ при комбинации АБЦ с иФНО- $\alpha$  [22]. В целом при оценке 8 крупных РКИ частота развития СИ при внутривенном (в/в) введении АБЦ была выше, чем в контроле (5,5% и 2,0%, ОР 3,68 и 2,6 соответственно) и снижалась при более длительном (>1 года) периоде наблюдения (ОР 2,87) [23]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СКИ при в/в введении АБЦ составила 7,1%, или 4,1 на 100 пациенто-лет. При этом увеличение возраста на каждые 10 лет и наличие в анамнезе СКИ/рецидивирующих инфекций, по данным мультивариантного

анализа, расценены как значимые факторы риска СКИ при лечении АБЦ ( $p=0,001$  и  $p=0,009$  соответственно) [24]. По данным ретроспективного когортного исследования, частота СКИ, требовавших госпитализации среди больных РА, получавших АБЦ, не отличалась от таковой при лечении другими ГИБП (35 и 36 на 1000 пациенто-лет соответственно) [25]. Наиболее частой локализацией СКИ были органы дыхания (Пн, бронхит, синусит), урогенитальный тракт (пиелонефрит), кожа и мягкие ткани, а также пищеварительная система (дивертикулит). Отмечено незначимое нарастание частоты герпесвирусной инфекции по сравнению с контролем (2 и 1% соответственно). Случаев развития инфекций, ассоциированных с вирусами гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (ВИЧ) и JC не наблюдалось [26, 27].

**Частота бактериальных серьезных коморбидных инфекций при лечении иФНО- $\alpha$  значимо возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с метотрексатом**

Интегрированный анализ безопасности недавно внедренной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного (п/к) введения показал, что риск развития СКИ был ниже, чем при в/в введении препарата (1,94 и 2,87 соответственно), а спектр клинических проявлений практически не различался. При 24-месячном проспективном наблюдении нарастание риска СКИ не отмечено [28].

### ТОЦИЛИЗУМАБ

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СКИ, развивавшихся при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,4–9,0 на 100 пациенто-лет [29–36] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНО- $\alpha$ . При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СКИ повышалась в 2,33 раза [37]. Основными факторами риска развития СКИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54  $p=0,0415$ ), длительность болезни более 10 лет (ОР 1,8  $p=0,0052$ ), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР 1,9  $p=0,002$ ) и суточная доза ГК >5 мг (ОР 2,8  $p=0,0004$ ) [33]. Также сходной с иФНО- $\alpha$  была структура инфекционных осложнений, которые включали Пн, флегмону, Herpes zoster-инфекцию, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в т. ч. микобактериальных и т. д. В отдельных случаях СКИ приводили к летальному исходу. Эксперты Японской коллегии ревматологов полагают, что для минимизации развития оппортунистических инфекций у больных РА перед назначением ТЦЗ необходимо соблюдение следующих условий; а) число лейкоцитов периферической крови  $\geq 4000/\text{мм}^3$ , б) число лимфоцитов периферической крови  $\geq 1000/\text{мм}^3$ , в) отрицательный сывороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов) [38].

При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль ИЛ-6 состоит еще и в том, что он, с одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, инициирует повышение температуры тела, с другой – стимулирует продукцию белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в т.ч. СКИ. В качестве казуистики приводят описание случая тяжелой Пн с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение первых суток от начала терапии ТЦЗ [39].

### ТОФАЦИТИНИБ

Тофацитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3 типов – зарегистрирован для лечения РА в Российской Федерации в 2013 г. По данным РКИ, частота СКИ при лечении ТОФА среди пациентов, ранее не получавших ГИБП, не отличалась от таковой в контроле и составила 3,29, 3,08 и 1,88 на 100 пациенто-лет в группах больных, принимавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут либо плацебо соответственно. На фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты СКИ среди больных, принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [40]. Наиболее значимыми факторами риска СКИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР – 2,3), сахарный диабет (2,0), прием ГК в суточной дозе > 7,5 мг (1,5), применение ТОФА в суточной дозе 10 мг (1,4) [41]. При анализе данных 5 РКИ, выполненных в рамках исследований II фазы, частота СКИ достигала 5,4% [42]. В работе, посвященной изучению эффективности и безопасности ТОФА у больных умеренным и тяжелым РА (4 102 человека), частота СКИ (главным из которых была Пн) составила 4,5%, Herpes zoster – 6,1%, оппортунистических КИ (включая туберкулез) – 0,7%. При этом КИ рассматривались в качестве основной причины как временного прекращения приема ТОФА, так и его полной отмены (14,4 и 3,8% соответственно) [43]. Согласно последним данным по безопасности ТОФА, полученным в ходе 7-летнего наблюдения, частота СКИ составила 8,4%, или 2,8 на 100 пациенто-лет [44].

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рубеже XX–XXI вв., когда выполнялось достаточно большое количество РКИ, способствовавших быстрому внедрению ГИБП в клиническую практику, сравнительные исследования между различными классами этих препаратов практически не проводились. В силу этого судить о сравнительной эффективности и, что не менее важно, переносимости было возможно только с помощью не прямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J.Singh и соавт. проанализировали данные 1 643 РКИ и 46 продол-

женных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СКИ при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле (отношение шансов ОШ – 1,3, 95% ДИ 1,04–1,82), достигая максимума в первые 6 мес. от начала лечения (ОШ – 1,6, 95% ДИ 1,23–2,08). При непрямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СКИ наблюдался при лечении ЦЗП (ОР – 4,75, 95% ДИ 1,52–18,05). Как отмечают авторы, «...имеется потребность в большем числе исследований отдаленной безопасности ГИБП и крайняя необходимость в публикациях, посвященных сравнительной безопасности различных ГИБП, предпочтительно без участия фарминдустрии. Наиболее значимыми источниками получения дополнительной информации о краткосрочной и отдаленной безопасности являются национальные и международные регистры и иные типы крупных баз данных» [45].

В подтверждение вышеизложенному можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено различий по частоте СКИ среди больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [46]. В ходе 2-летнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость п/к введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СКИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СКИ (12 чел.) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СКИ 9 выбыли из исследования (47,4%) [47].

По данным выполненного в Великобритании открытого РКИ ORBIT, частота СКИ в группах больных РА, получавших РТМ или иФНО-α, значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно) [48].

**При сопоставлении безопасности различных иФНО-α в рамках метаанализа, включавшего 44 исследования, вероятность развития серьезных коморбидных инфекций у больных РА, получавших этанерцепт, была минимальной**

При сопоставлении безопасности различных иФНО-α в рамках метаанализа, включавшего 44 исследования, вероятность развития СКИ у больных РА, получавших ЭТЦ, была минимальной (ОР 0,73, 95% ДИ 0,45 1,20) по сравнению с АДА (ОР 1,69, 95% ДИ 1,12 2,54), ИНФ (ОР 1,63, 95% ДИ 1,07 2,47), ГЛМ (ОР 1,55 95% ДИ 0,76 3,17) и ЦЗП (ОР 1,98, 95% ДИ 0,99 3,96) [49].

В течение 2004–2013 гг. в регистре итальянского региона Ломбардия идентифицировано 4 656 больных РА, у которых имела место госпитализация по поводу СКИ, развившихся на фоне ГИБП. При выборе ЭТЦ в качестве препарата сравнения отношения рисков развития СКИ, требовавших госпитализации, были следующими: АБЦ-0,29, АДА-1,37, ЦЗП – 1,31, ГЛМ-1,09, ИНФ-0,96, РТМ-0,95, ТЦЗ-1,24 [50].

В целом в соответствии с результатами одного из последних метаанализов риск развития СКИ, рассчитан-

ный с использованием статистической модели со случайным эффектом у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении БПВП [51].

## ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. При анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) оказалось, что на фоне активного внедрения ИНФ в лечение больных РА частота активной ТБ-инфекции увеличилась в 4 раза [52]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного ТБ у больных РА на фоне лечения иФНО-α возросла в 6,2 раза [53]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО-α. Из них 36 больных получали ИНФ, 28 – АДА и 5 – ЭТЦ. При анализе методом «случай-контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции по сравнению с ЭТЦ в 13,3 и 17,1 раза соответственно. Данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО-α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО-α и проживание в эндемичном регионе [54]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция была диагностирована у 40 больных, получавших иФНО-α. По сравнению с ЭТЦ риск развития ТБ возрос в 2,84 раза для ИНФ и в 3,53 – для АДА [55]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО-α происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки – развитие ТБ-инфекции de novo. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

***В соответствии с результатами одного из последних метаанализов риск развития серьезных коморбидных инфекций, рассчитанный с использованием статистической модели со случайным эффектом, у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении БПВП***

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении всеми ГИБП (в большей или меньшей степени) [56]. Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими

ми ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [57, 58]. Авторы подчеркивают, что с учетом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

## ПНЕВМОНИЯ

Пн занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) значительно нарастал у госпитализированного контингента больных РА (ОШ 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52), [59].

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

По данным германского регистра RABBIT, Пн значительно чаще встречались среди больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших традиционные БПВП. [7]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, M.Lane и соавт. продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО-α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Пн развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии [60]. При анализе отдаленной безопасности РТМ у 3 595 больных РА (в т. ч. 1 246 пациентов с длительностью наблюдения более 5 лет) Пн также была наиболее частой СКИ (2%) [61]. По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. Среди пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле, и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СКИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [62]. В ретроспективной когорте больных РА, включенных в базу данных Medicare, Пн была ведущей СКИ при лечении каждым из 8 ГИБП (29,9–35,9%) [63].

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной Пн, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практиче-

ски не отличаться от «метотрексатного пневмонита» [64, 65]. Госпитальная летальность от пневмоцистной Пн у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной Пн среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной Пн при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем [66].

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

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

### Хронические вирусные гепатиты

#### *Hepatitis B*

Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 66% [67–72]. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [73, 74]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ( $p=0,008$ ) [69]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [75–79]. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значительно повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4 95% ДИ 2,9–10,2,  $p<0,001$ ) [80].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов EULAR, полагают, что у неактивных HBV-носителей ГИБП-терапия может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [81–84]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 недели до начала ГИБП-терапии и продолжают по меньшей мере 6–12 мес. после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 недель.

#### *Hepatitis C*

Проблема применения ГИБП у носителей вируса гепатита С (HCV) по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО- $\alpha$ , наряду с другими провоспалительными цитокинами, вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет

важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО- $\alpha$  может индуцировать продукцию бета-фактора трансформации роста, экспрессия которого тесно связана с гистологической выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО- $\alpha$  оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [85]. Следовательно, блокирование ФНО- $\alpha$  могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ( $p=0,04$ ) [86]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

**Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок**

У всех больных перед началом терапии иФНО- $\alpha$  необходимо проводить обследование на HCV. В соответствии с рекомендациями ACR 2015 г., больным с признаками хронической HCV-инфекции, которые получают или получили эффективную противовирусную терапию, условно рекомендуется назначать лечение по поводу РА, протекающего с умеренной и высокой активностью, по общим правилам. Если же пациент с РА и признаками активной HCV-инфекции не получает противовирусную терапию по каким-либо причинам, в этих случаях условно рекомендуется не назначать и-ФНО $\alpha$ , а из БПВП выбирать сульфасалазин или гидроксихлорохин (но не МТ и не лефлюномид). Также подчеркивается необходимость совместной курации таких пациентов ревматологом и инфекционистом (или гастроэнтерологом) с целью мониторинга состояния больных и оценки адекватности противовирусной терапии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным с учетом недавнего появления на рынке препаратов для высокоэффективной терапии гепатита С [87].

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

### Герпесвирусные инфекции

Имеются данные о том, что частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , более чем в 10 раз превышала таковую

при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случаев на 100 пациенто-лет соответственно [88]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость Herpes zoster (HZ) у больных РА составила 9,96 эпизодов на 1 000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО- $\alpha$ , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [89]. В рамках германского регистра биологических препаратов HZ-инфекция у больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случаев на 1000 пациенто-лет соответственно,  $p=0,01$ ). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [90]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития инфекции HZ у больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , составил 1,56 ( $p=0,009$ ). Частота тяжелых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9% и 2,0–5,5% соответственно) [91]. Н. Yun и соавт. сопоставили частоту выявления HZ среди больных РА-«свитчеров» в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения получены следующие значения скорректированных рисков развития HZ-инфекции: АБЦ-0,88, АДА-0,96, ЦЗП – 1,04, ЭТЦ-1,01, ГЛМ-0,97, РТМ-0,94, ТЦЗ-0,92 [92].

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3 151 больного РА частота выявления HZ колебалась в пределах 5,4–7,7% или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом HZ-инфекция фигурировала в качестве СКИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [93].

J. Curtis и соавт. проанализировали частоту HZ на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, находившихся на терапии ГИБП (иФНО $\alpha$ , РТМ, ТЦЗ, АБЦ) и ТОФА [94]. Значения заболеваемости HZ колебались от относительно низких для АДА (1,95 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 1,65–2,31) до высоких для ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 2,82–5,32). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития HZ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между ГИБП существенных отличий в частоте развития HZ-инфекции авторы не получили (таблица) Учащение опоясывающего герпеса наблюдалось у пациентов пожилого возраста, женского пола, при наличии инфекций в анамнезе и приеме преднизолона в дозе более 7,5 мг/сут, в то время как вакцинация против HZ приводила к снижению заболеваемости.

Следует отметить, что проблема реактивации HZ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В. Veetil и соавт. отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты HZ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения герпетической инфекции в когорте пациентов с РА, которым диа-

**Таблица. Риски развития Herpes zoster у больных РА при лечении ГИБП [94].**

Препарат	Коэффициент заболеваемости/100 пациенто-лет	Отношение рисков
Абатацепт	2,33 (2,04–2,66)	1,00 (референтное)
Адалимуаб	1,95 (1,65–2,32)	1,00 (0,80–1,25)
Голимуаб	2,12 (1,53–2,94)	1,09 (0,76–1,57)
Инфликсимаб	2,71 (2,33–3,08)	1,17 (0,97–1,43)
Ритуксимаб	2,67 (2,22–3,22)	1,12 (0,89–1,41)
Тоцилизуаб	2,48 (2,07–2,98)	1,12 (0,88–1,42)
Тофацитиниб	3,87 (2,82–5,32)	2,01 (1,40–2,88)
Цертолизуаб пэггол	2,55 (2,04–3,20)	1,14 (0,87–1,48)
Этанерцепт	2,08 (1,77–2,45)	1,06 (0,85–1,32)

гноз поставлен в период 1995–2007 гг., был значимо выше, чем в когорте 1980–1994 гг. (ОР = 1,9, 95% ДИ 1,1–3,2) [95].

Тем не менее терапия иФНО- $\alpha$  может быть возобновлена и успешно продолжена после проведения курса противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром и купирования клинических признаков HZ-инфекции.

#### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ – это тяжелое, как правило фатальное, демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое паповавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдается только при нарушении клеточного иммунитета. Несомненно внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП, в т. ч. у больных РЗ. В настоящее время имеются сведения о ПМЛ, развившейся у 7 больных РА, при лечении РТМ [96]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ, АДА и ТЦЗ [97–100]. Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепно-мозговых нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при МРТ (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным многими авторами подчеркивается необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики.



**Энбрел**  
этанерцепт

НЕ ВЫЗЫВАЕТ ОБРАЗОВАНИЯ  
НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ\*4

ЭФФЕКТИВЕН В МОНОТЕРАПИИ И  
В КОМБИНАЦИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ\*1-3

20 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА\*\*1-3

# ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

\* В лечении РА Энбрел назначается в комбинации с метотрексатом. Энбрел может назначаться в монотерапии в случае неэффективности и непереносимости терапии метотрексатом

\*\* По всем зарегистрированным показаниям

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНБРЕЛ (ЭТАНЕРЦЕПТ)

Раствор для подкожного введения. Энбрел в виде готового раствора 50 мг/мл (одноразовый шприц или шприц-ручка), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг и 25 мг во флаконе. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг и детей следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

**Показания к применению:** взрослые: активный ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести; активный прогрессирующий псориатический артрит; тяжелый активный анкилозирующий спондилит; псориаз; дети: ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12 лет, артрит, ассоциированный с энтезитами, с 12 лет; псориаз у детей с 6 лет.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция,

включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез). Беременность и период лактации. Детский возраст до 2-х лет.

**Меры предосторожности:** Больные должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До начала терапии Энбрелом все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

**Способ применения и дозы:** Энбрел вводится подкожно. При терапии взрослых с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориазом рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня, альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня (максимальная разовая доза - 25

мг), альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза - 50 мг). Подробно по способу применения и дозированию – см. полную информацию в инструкции по применению.

**Побочное действие:** Очень часто ( $\geq 1/10$ ) и часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Инфекции, включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи. Аллергические реакции. Образование аутоантител. Зуд. Местные реакции после инъекций. Лихорадка. Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. полную информацию в инструкции по применению).

**Срок годности:** 2 года для формы выпуска - лиофилизат, 3 года для формы выпуска - готовый раствор. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению

### Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Раствор для подкожного введения, 50 мг, утверждена МЗ РФ 05.03.2015 г., рег. уд. ЛСР 006652/09 от 05.03.2015 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 25 мг, утверждена МЗ РФ 23.12.2014 г., рег. уд. ЛСР 006031/09 от 23.12.2014 г. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг, утверждена МЗ РФ 11.02.2014 г., рег. уд. ЛСР 002122 от 11.02.2014 г. 4. Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза альфа? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014; (2):35-40

## ВАКЦИНАЦИЯ

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность в первую очередь противогриппозных и пневмококковых вакцин при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Несмотря на то что при терапии ГИБП наблюдается определенное снижение титров поствакцинальных антител, вакцинацию следует

применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 недели до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему среди всех ГИБП наибольшим ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [101–103].

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



### ЛИТЕРАТУРА

- Wolfe F., Mitchell DM., Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(4): 481-494.
- Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007; 46(2):327-334.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology.* 2003; 42(5): 617-621.
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1125-1133.
- Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9):2896-2904.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2011;50(1):124-131.
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-3412.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013; 52(1): 53-61.
- Richter A, Listing J, Schneider M, Klopsch T, Kapelle A, Kaufmann J, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1667-73.
- Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(10):1339-1344
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):225-9.
- van Dartel SA, Franssen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology.* 2013;52(6):1052-1057.
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):538-46.
- Keystone E, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Han C, Gathany T, Zhou Y, Xu S, Hsia EC. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72 (Suppl 3):867-868.
- Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1): 96-103.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806.
- Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, Francom S, Furst DE. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (10 Suppl) 1002.
- Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology.* 2011;50(1):222-229.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Cacoub P, Bardin T, Cantagrel AG, Combe B, et al. The rate of serious infections remains stable in patients with multiple retreatments in real life: data from the "Autoimmunity and rituximab: (AIR) registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (10 Suppl): 606-607.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865-876.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-2816.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):228-234.
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-797.
- Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6): 1108-13.

25. Baker N, Boers M, Hochberg M, Kawabata H, Ray N, Simon T. Risk of hospitalized infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept and other biologics: analysis of a United States claims database. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl2): 516.
26. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; (5 Suppl 46):46-56.
27. Smitten A, Simon T, Qi K, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Suissa S, Hochberg MC. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl 9): 786-787.
28. Schiff MN Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(6):986-997.
29. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5): R141
30. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198-205.
31. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, Cantagrel AG, Combe B, Dougados M, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoActEmra. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10 Suppl): 152.
32. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, 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):768-780.
33. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 ;41(1):15-23.
34. Morel J, Constantin A, Dernis E, Rist S, Flipo RM, Schaeferbeke T et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the french registry regate (registry –RoActemra). *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2): 511.
35. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2016; 14:1-10.
36. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):624-35
37. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552-562.
38. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(4):351-357.
39. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, Asanuma N, Miki S, Kasayama S, Suemura M. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):64-68.
40. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, Hendriks T, Kwok K, Zwilllich SH, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 192.
41. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossier C, Menon S, Zwilllich SH, Riese R, Krishnaswami S. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 194
42. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, Gruben D, Kanik K, Koncz T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis*. 2016. Published online Jul 25.
43. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, 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 May;41(5):837-52.
44. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Terry KK, Kwok K, Lazaric I, et al. Tofacitinib, an oral jak inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and clinical and radiographic efficacy in open-label, long-term extension studies over 7 years. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl2): 252.
45. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794.
46. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381(9877): 1541-1550.
47. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94.
48. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016; 388(10041): 239-47.
49. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1208-32.
50. Bortoluzzi A, Sakellariou G, Carrara G, Govoni M, Scirè CA et al. Risk of hospitalization for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the record study of the Italian society for rheumatology *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2): 700.
51. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990): 258-65
52. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15): 1098-1104.
53. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(8): 2122-2127.
54. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(7):1884-1894.
55. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 522-528.
56. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53(10):1872-85.
57. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокторами ФНО- $\alpha$  у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Ред. М.И. Перельман, Е.Л. Насонов. М., 2008. 40 с./ *Diagnostics of tuberculosis infection at planning and performance of therapy by TNF-alpha blockers in rheumatic diseases patients: Guide for doctors*. Ed. by M.I. Perelman, E.L. Nasonov. M., 2008. 40 p.
58. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Данные на сайте: [www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf](http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf)./ Borisov S.E., Lukina G.V. Recommendations on screening and monitoring of tuberculosis infection in patients administering gene engineering biological drugs. Data on the web-site
59. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66 (12): 1177-1181.
60. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, Eisen SA. TNF- $\alpha$  antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2011; 90(2): 139-145.

61. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 1000.
62. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1):122-127.
63. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(1): 56-66.
64. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(12):2120-2130.
65. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, et al. Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*. 2013; 23(6): 1085-1093.
66. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-688.
67. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. 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):749-754.
68. 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):621-627.
69. Urata Y, Uesato R., Tanaka D., Kowatari K., Nitobe T., Nakamura Y., Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16-23.
70. 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):1169-1175.
71. Yukatana G, Gamal N, Trevisani M, Cursaro C, Malavolta N, Andreone P. Serological prevalence of hepatitis b virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):310.
72. Lan JL<sup>1</sup>, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719-25.
73. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003; 30(7):1624-1625.
74. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(7):686-687.
75. Pырpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 403-404.
76. Ghrénassia E, Mékianian A, Rouaghe S, Ganne N, Fain O. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(1):100-101.
77. Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91-93.
78. Salman-Monte TC, Lisbona MP, García-Retortillo M, Maymó J. Reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):196-7.
79. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Published online Jul 5.
80. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol* 2013;23(4):694-704.
81. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:2-34.
82. Kato M, Atsumi T. Reactivation of occult hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases: pathogenesis, risk assessment and prevention. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):635-41.
83. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):478-84.
84. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*. 2015;7(3):344-61.
85. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078-1082.
86. Zein NN and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42: 315-322.
87. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
88. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006; 27(1):67-71.
89. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, Fraser VJ, Cunningham F, Eisen SA. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10):1364-1371.
90. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
91. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215-21.
92. Yun H., Xie F., Delzell E.S., Chen L., Levitan E., Lewis J, et al. Comparative risk of Herpes zoster among RA patients switching biologics in the U.S. care medical program. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 1179.
93. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):2924-37.
94. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016. Published online Apr 25.
95. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6): 854-61.
96. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-3051.
97. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, Sukawa Y, Saito M, Suzuki C, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72-4.
98. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009; 48(15):1307-1309.
99. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429-30.
100. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab at the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3191-3195.
101. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNFα and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-26.
102. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörnér A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1): R2.
103. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-7.



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

**1 ноября 2016 | Москва**

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»  
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко  
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

## В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!**

*Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016*



+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)  
+7 916 785 93 86



✉ [doc@mrt24.ru](mailto:doc@mrt24.ru)

[www.neurology-msk.ru](http://www.neurology-msk.ru)