

Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля

Б. С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
Н. В. Муравьева, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
Г. М. Тарасова, к.м.н. с.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
М. М. Баранова, аспирант

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

Inhibitors of janus kinases and infection in patients of rheumatologic profile

B.S. Belov, N.V. Muravyova, G.M. Tarasova, M.M. Baranova
 V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia



Б. С. Белов



Н. В. Муравьева



Г. М. Тарасова



М. М. Баранова

Резюме

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов, а также таргетных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), к которым относятся ингибиторы янус-киназ. В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, а также реактивации латентной инфекции. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций, в том числе с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы преимущественно последних 5 лет, касающиеся частоты и локализации основных коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом и псориатическим артритом при лечении различными тБПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб). Охарактеризована значимость инфекций (туберкулез, герпес-вирусные инфекции, хронический вирусный гепатит В) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь пневмококковой и гриппозной) пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: таргетные базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, инфекции, вакцинация.

Summary

In recent decades, there has been clear progress in rheumatology associated with the introduction of genetically engineered biological drugs, as well as targeted basic anti-inflammatory drugs (tBPVP), which include Janus kinase inhibitors. At the same time, the use of these drugs is associated with an increasing risk of developing infections of various nature and localization, as well as reactivation of latent infection. In addition, cases of severe infections, including fatal ones, are registered. This review analyzes the literature data, mainly from the last 5 years, concerning the frequency and localization of major comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the treatment of various tBPVP (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib). The significance of infections (tuberculosis, herpes-viral infections, chronic viral hepatitis B) in the management of these patients is characterized. The need for a wider use of various vaccines (primarily anti-pneumococcal and anti-influenza) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases is emphasized.

Key words: targeted basic anti-inflammatory drugs, Janus kinase inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, infections, vaccination.

В современной ревматологии проблема инфекционной патологии стоит весьма остро. Это обусловлено в первую очередь участием различных инфекционных агентов в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), при которых микроорганизмы играют триггерную роль, запуская иммунопатологические механизмы воспаления. С другой стороны, необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствует развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет ведение таких пациентов.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прорывом в лечении ИВРЗ, связанным в первую очередь с разработкой и внедрением в практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Позднее на рынке появились низкомолекулярные, полученные путем химического синтеза, лекарственные средства, ингибирующие внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (ЯК) и получившие название таргетных (англ. target – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП). В настоящее время в РФ зарегистрированы три

препарата этой группы: тофацитиниб (ТОФА) – блокирует преимущественно JAK1 и JAK3, в меньшей степени JAK2; барицитиниб (БАРИ) – ингибирует преимущественно JAK1 и JAK2; упадацитиниб (УПА) – селективный ингибитор JAK1. В отличие от ГИБП, они предназначены для приема внутрь и не вызывают образование антител, способных нейтрализовать активность белковых молекул и снизить эффективность лечения. В ревматологии ингибиторы ЯК применяют для лечения ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита – ПсА (ТОФА). В настоящее время проводятся ряд

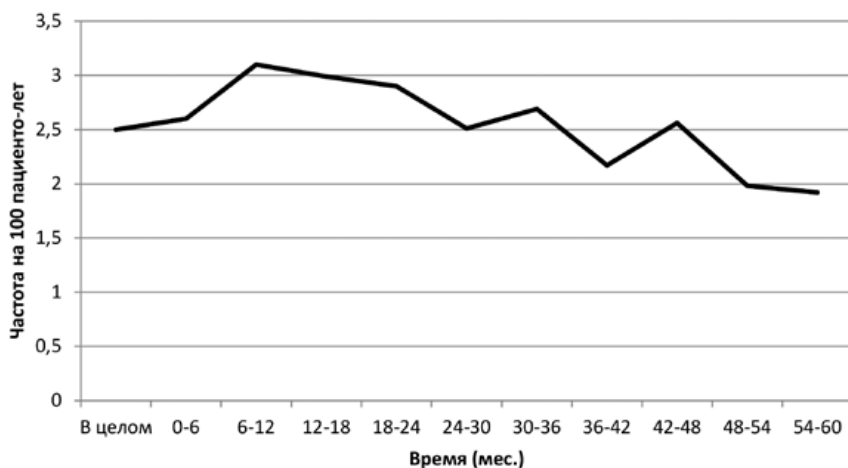


Рисунок 1. Динамика СКИ при лечении ТОФА с течением времени [8].

исследований II–III фаз, и в ближайшем будущем можно ожидать расширения показаний к назначению этих препаратов. Однако с накоплением клинического опыта становится очевидно, что применение указанных лекарственных средств, как и ГИБП, сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. Последнее обусловлено прямым или опосредованным подавлением эффектов многих цитокинов, играющих ведущие роли в обеспечении противоинфекционной защиты макроорганизма. Учитывая все возрастающее применение этих препаратов при ИВРЗ, практические врачи должны получать своевременную и полную информацию об их возможных нежелательных реакциях, а также необходимых превентивных мероприятиях. В настоящем обзоре представлены современные данные о наиболее значимых КИ у больных РА и ПсА при лечении ингибиторами JAK.

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного наличием основного заболевания, в первую очередь РА, псориаза (ПсО) и ПсА *per se*. Так, о высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 45 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают 2–3 места по частоте среди причин смерти этих пациентов [1]. По данным российских исследований, в 2002–2005 годах

(то есть до активного применения ГИБП и появления тБПВП) частота КИ у стационарного контингента больных составляла 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной среди пациентов с РА – 38,1% [2]. В соответствии с результатами когортного исследования общая частота верифицированных случаев инфекций на 100 пациенто-лет была выше у пациентов с РА (19,64), чем у субъектов без РА (12,87). Инфекции, требующие госпитализации, также значимо чаще встречались у пациентов с РА (9,57 на 100 пациенто-лет), чем у субъектов исследования без РА (5,09 на 100 пациенто-лет) с относительным риском (ОР), равным 1,88 (95% ДИ: 1,71–2,07). В структуре указанных инфекций преобладали пневмонии (53,4%) [3]. По данным этих же авторов, основными предикторами развития КИ при РА являются хронические заболевания легких, лейкопения, внесуставные проявления болезни, наличие ревматоидного фактора, увеличение СОЭ, а также лечение глюкокортикоидами (ГК) [4]. В ходе годового проспективного исследования показано, что применение метотрексата у больных РА вело к значимому повышению общего числа вторичных КИ по сравнению с контролем (62,5 и 47,0% соответственно; $p < 0,05$) [5].

Анализ продольной базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных ПсО (ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,21–1,86). При

этом риск госпитализации по поводу пневмонии значимо повышался у больных как легкими (ОР = 1,36; 95% ДИ: 1,09–1,70), так и средними и тяжелыми формами ПсО (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12–2,52) [6]. Среди 695 пациентов с ПсА, включенных в проспективное когортное исследование, у 264 (40,0%) из них развилась инфекция по сравнению с 62 (12,2%) из группы ПсО. Кроме того, 3,2% пациентов с ПсО имели две или более инфекции, в то время как 27,7% пациентов с ПсА имели три и более инфекций [7].

Инфекции и ингибиторы JAK

S. Cohen и соавт. [8] провели всесторонний комплексный анализ безопасности 9,5-летнего применения ТОФА, по данным фаз I–IIIb / IV и долгосрочных расширенных исследований, включавших 7061 взрослого пациента с РА. Наиболее частыми нежелательными явлениями, в соответствии со структурой системно-органных классов международного стандарта MedDRA, были инфекции и инвазии (56,2%). По частоте локализации преобладали инфекции верхних дыхательных путей (34,5%), мочевыводящего тракта (11,8%) и бронхит (11,3%). Серьезные КИ (СКИ), то есть требовавшие госпитализации или парентерального применения антибиотиков, отмечены у 576 (8,2%) больных, из них наиболее часто встречались пневмония (124 случая), *Herpes zoster* (43), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и целлюлит (по 31 случаю каждое). Частота СКИ постепенно снижалась с течением времени при более длительной экспозиции ТОФА (рис. 1). Регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что значимые коэффициенты риска (Hazard ratio, HR) СКИ получены для следующих показателей: доза ТОФА – 1,3, старший возраст – 1,4, мужской пол – 1,3, географический регион (в первую очередь Азия, Австралия и Новая Зеландия) – 1,7–1,9, нарастающий исходный индекс по шкале НАQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) – 1,1, лимфопения – 2,4, применение ГК – 1,4–1,7 в зависимости от дозы, по-

вышенный индекс массы тела – 1,1, сахарный диабет – 1,6 и хроническая обструктивная болезнь легких – 1,5 ($p < 0,05$ во всех случаях).

В аналогичном по дизайну исследовании [9], включившем 3492 больных РА, получавших БАРИ вплоть до 5 лет, СКИ зарегистрированы в 231 случае (3,0 на 100 пациенто-лет). Наиболее частыми СКИ были пневмонии (46 случаев), *Herpes zoster* (31), ИМП (19) и целлюлит (12). В качестве независимых факторов риска СКИ фигурировали предшествующая терапия ГИБП, пожилой возраст, проживание в азиатском регионе (исключая Японию), повышенный индекс массы тела и применение ГК.

В комплексный анализ безопасности УПА были включены 3834 больных РА, получавших препарат в рамках пяти РКИ III фазы [10].

Как видно из рисунка 2, частота СКИ среди пациентов, принимавших УПА в дозе 15 мг/сут, значимо не отличалась от таковой в группах сравнения. Наиболее частой СКИ была пневмония – 44 случая (3,2 на 100 пациенто-лет). По данным регрессионного анализа, применение УПА в дозе 30 мг/сут значимо повышало риск СКИ по сравнению с плацебо (HR = 3,2; 95 % ДИ: 1,12–8,47) и адалимумабом (HR = 1,93; 95 % ДИ: 1,02–3,64).

Туберкулез

20 марта 2020 года ВОЗ констатировала: «Туберкулез (ТБ) остается ведущей причиной смертности от инфекционных болезней в мире. В 2018 году туберкулезом заболело 10 миллионов человек на планете и 1,5 миллиона человек умерли от этой болезни» [11].

Наряду с ГИБП применение ЯК-ингибиторов является существенным фактором, повышающим риск развития ТБ как в результате экзогенного (первичного или повторно-го) инфицирования микобактериями ТБ, так и вследствие оживления эндогенной инфекции. В вышеуказанном обзоре [8] безопасности ТОФА сообщается о 38 (0,5 %) случаях активного ТБ, при этом внегочувные диссеминированные формы заболе-

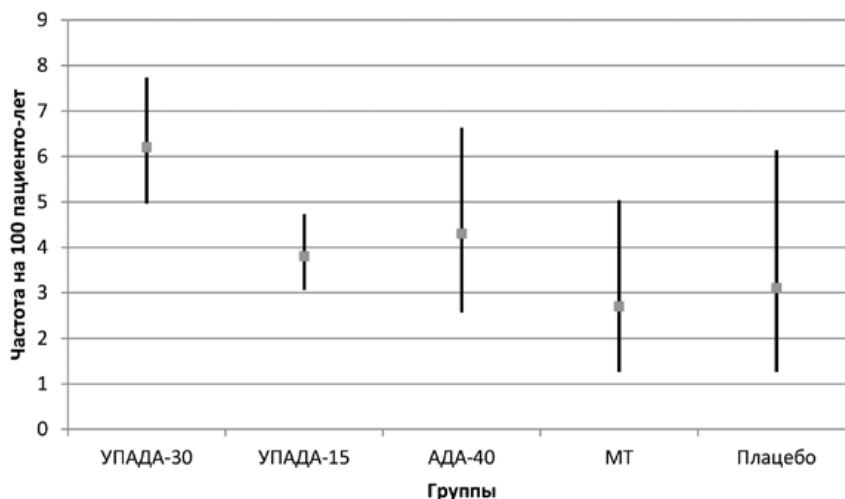


Рисунок 2. Частота СКИ (на 100 пациенто-лет) при лечении УПА и в группах сравнения. Примечание: УПА-30 – УПА в дозе 30 мг/сут; УПА-15 – УПА в дозе 15 мг/сут; АДА-40 – адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 недели; МТ – метотрексат.

вания имели место у 19 больных РА. 28 из 38 случаев зарегистрированы в регионах с высокой заболеваемостью ТБ. Латентные формы ТБ диагностированы у 130 и 190 больных, получавших 10 и 20 мг/сут препарата соответственно, из них соответственно 121 и 173 пациента получили адекватное профилактическое лечение. У 4 пациентов, прошедших курс профилактического лечения и рандомизированных для получения ТОФА 10 мг два раза в сутки, за период исследования развился ТБ; из них 1 пациент по-прежнему имел активный процесс на момент завершения исследования.

По сводным данным, среди больных РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, наблюдали 11 случаев ТБ (IR = 0,1), в том числе 7 – с внегочувной локализацией. Все больные проживали в эндемичных по ТБ регионах. Обращали на себя внимание отрицательные результаты тестов на ТБ при скрининге у 7 больных. Во всех 11 случаях прием БАРИ был прекращен и назначена активная противотуберкулезная терапия. Шестеро больных выздоровели, из них 2 продолжили прием БАРИ. Один больной, имевший отрицательный результат теста при скрининге, скончался от диссеминированного ТБ, осложнившегося сепсисом. Еще 4 пациента продолжали лечение по поводу ТБ на момент прекращения исследования [9].

В ходе клинических исследований УПА в рамках III фазы (SELECT) диагностировано 5 случаев активного ТБ. Трое больных получали препарат в дозе 15 мг/сут, двое – 30 мг/сут. В целом частота активного ТБ при лечении УПА составила 0,1 на 100 пациенто-лет [10].

Таким образом, полностью предотвратить развитие ТБ на фоне лечения обладающими иммуносупрессивным действием ингибиторами ЯК в принципе невозможно, поскольку оно напрямую связано с механизмом их действия. Поэтому неотъемлемой частью национальной программы применения этих препаратов должны быть мероприятия по снижению риска развития ТБ. В связи с этим были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных ИВРЗ [12]. С учетом международного и отечественного опыта и исходя из сложившихся российских эпидемиологических условий и существующей нормативной базы, ведущими принципами снижения риска заболевания ТБ у пациентов, принимающих ингибиторы ЯК (по аналогии с таковыми, получающими ГИБП), должны стать:

- обязательное обследование больных на наличие активного ТБ, следов перенесенного ТБ или

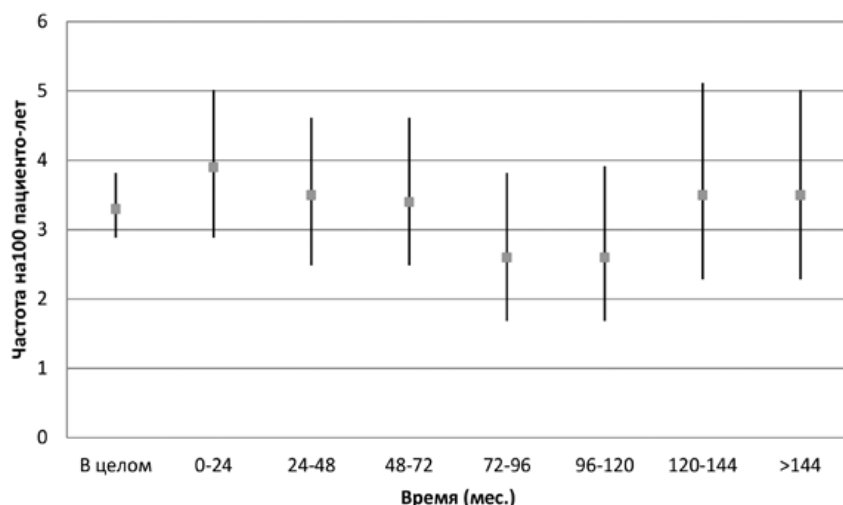


Рисунок 3. Частота НЗ-инфекции при длительном применении БАРИ у больных РА.

латентной ТБ-инфекции перед началом терапии ингибиторами JAK;

- проведение пациентам с неактивным ТБ или латентной ТБ-инфекцией превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными ТБ), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;
- регулярное (не реже раза в 6 месяцев) проведение исследований в ходе терапии ингибиторами JAK для исключения развития активного ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции при помощи тестов *in vivo* и *in vitro* с применением специфических для *M. tuberculosis* антигенов, указывающих на наличие активно метаболизирующей популяции микобактерий ТБ.

Herpes zoster

Анализ данных клинических исследований ТОФА у больных РА, опубликованный в 2014 году, позволил сделать вывод о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. При этом у пациентов азиатской расы был отмечен более высокий риск развития НЗ-инфекции (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,9–3,2) [13].

В настоящее время эти данные получили подтверждение в ряде крупных аналитических работ. Так, применение ТОФА сопровождалось развитием НЗ у 11,1% пациентов (IR 3,6; 95% ДИ: 3,4–3,9). В большинстве случаев (90,2%) поражался один дерматом. Распространенная преимущественно кожная НЗ-инфекция зарегистрирована у 8 пациентов (что составило 1,0% всех пациентов с НЗ), мультидерматомная форма НЗ – у 43 (5,5% всех пациентов с НЗ) и НЗ как СКИ – у 57 (7,3% всех пациентов с НЗ и 0,8% общей популяции). Факторами риска НЗ были доза ТОФА, старший возраст, географический регион, курение и исходные дозы ГК (во всех случаях $p < 0,05$). Анализ IR через 6-месячные интервалы не выявил увеличения НЗ при более длительном воздействии ТОФА. IR (95% ДИ) для НЗ были выше в Азии (5,6; 95% ДИ: 5,0–6,3), чем в других регионах, включающих США, Канаду, Европу, Латинскую Америку (3,0; 95% ДИ: 2,8–3,3). 62 (7,9%) пациента имели рецидив НЗ (IR = 3,7; 95% ДИ: 2,8–4,7), из них 18 (6,7%; IR = 3,0; 95% ДИ: 1,8–4,7) в группе ТОФА 10 мг/сут и 44 (8,6%; IR = 4,1; 95% ДИ: 3,0–5,5) в группе ТОФА 20 мг/сут [8].

В результате применения ТОФА при ПсА частота НЗ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет [14]. Авторы под-

черкивают, что эти показатели были несколько ниже таковых, отмеченных в клинических исследованиях ТОФА при РА.

В блоке плацебо-контролируемых исследований частота НЗ среди больных РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, значительно превышала таковую в плацебо-группе (4,3 и 1,0 на 100 пациенто-лет соответственно; $p < 0,01$). В целом среди больных РА, получавших БАРИ, IR для НЗ составил 3,3 (95% ДИ: 2,89–3,8) и значимо не изменялся с течением времени. Большинство случаев НЗ-инфекции, наблюдавшейся у 258 больных, были легкой или средней степени тяжести. У 31 (12,0%) больного НЗ-инфекция расценена как СКИ. В 22 (8,5%) случаях диагностировано мультидерматомное поражение. Наряду с кожными изменениями у 4 больных наблюдали поражение черепно-мозговых нервов, у 7 – поражение роговицы или глубоких структур глаза. У 7 пациентов имели место рецидивы НЗ-инфекции. Поражение внутренних органов в рамках НЗ-инфекции не отмечено ни в одном случае. В качестве основных факторов риска НЗ-инфекции фигурировали пожилой возраст и проживание в Азиатском регионе или Японии. По данным моновариантного анализа, одновременное применение БАРИ и ГК не ассоциировалось с нарастанием риска НЗ-инфекции. При длительном применении БАРИ значимого нарастания частоты НЗ с течением времени не наблюдали (рис. 3) [9].

Применение УПА в дозе 30 мг/сут сопровождалось более частым развитием НЗ-инфекции (7,0 на 100 пациенто-лет), чем в группах сравнения (УПА 15 мг/сут – 3,7, адалимумаб 40 мг каждые 2 недели – 1,3, метотрексат – 1,4, плацебо – 1,2 на 100 пациенто-лет соответственно). HR для НЗ-инфекции при лечении УПА в абсолютном большинстве случаев превышал таковой в группах сравнения и колебался в пределах 2,99–4,99. Значимые показатели HR также зафиксированы для жителей азиатского региона и лиц старше 65 лет. В группах УПА

15 и 30 мг/сут большинство случаев HZ-инфекции протекало с поражением в пределах одного дерматома (74 и 76 % соответственно). Отмечено 2 случая СКИ – диссеминированная форма HZ-инфекции и поражение глаз. Летальных исходов не зафиксировано [10].

Таким образом, в настоящее время для всех ингибиторов JAK потенциальная реактивация латентной HZ-инфекции расценивается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция [15]. Германскими исследователями показано, что ТОФА снижает продукцию интерферона- γ (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию HZ-специфических CD4⁺-Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR 3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против HZ, выполненная до начала применения ТОФА, может повысить контроль за данной инфекцией [16].

Гепатит В

Курация больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Своеобразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «австралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрессивную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации (HBV-р). Последняя характеризуется повышением уровня вирусной нагрузки (ДНК HBV) в сыворотке с последующим нарастанием содержания аланиновой трансаминазы (АлТ), отражающим острое печеночно-клеточное повреждение.

В соответствии с современными требованиями скрининговое обследование для выявления HBV-инфекции необходимо выполнять всем пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия,

включая ГК, стандартные и таргетные БПВП, а также ГИБП. В то же время данные о HBV-р-потенциале ингибиторов JAK малочисленны из-за того, что на этапах клинических испытаний наличие признаков хронической или разрешившейся HBV-инфекции являлось критерием исключения.

Попытка изучить риск HBV-р при лечении ингибитором JAK была предпринята в двух недавних исследованиях. При ретроспективном анализе тайваньской когорты из 116 больных РА, получавших ТОФА, у 6 (5 %) была хроническая и у 75 (65 %) – разрешившаяся HBV-инфекция [17]. У двух HBsAg-позитивных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА HBV-р не наблюдали. Среди четырех HBsAg-позитивных пациентов, не получавших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-р (через 6 и 12 месяцев терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГК (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HbsAg– / анти-HBc+) случаев HBV-р не отмечено.

М. Harigai и соавт. изучали безопасность БАРИ у больных РА с перенесенной HBV-инфекцией в ходе апостериорного (*post hoc*) анализа результатов клинических испытаний [18]. Было включено 269 пациентов, 255 из которых имели статус анти-HBc+ / анти-HBs+ и 14 – анти-HBc+ / анти-HBs–. В первой группе 7 (3 %) пациентов имели определяемую исходную вирусную нагрузку (медиана 256 МЕ/мл), во второй – 1 (7 %) больной имел незначительную исходную HBV-вирусную нагрузку (36 МЕ/мл). Из указанных восьми пациентов с определяемой исходной ДНК HBV половина прекратила прием БАРИ и трое из них получали противовирусные препараты. Другие четверо пациентов продолжали прием БАРИ без противовирусных препаратов. Ни у одного из этих больных не было клинических или биохимических признаков HBV-р.

На сегодняшний день предполагается, что применение ингибиторов

JAK у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией (HBsAg+) повышает риск HBV-р. Для них рекомендуется проведение профилактики с использованием новых противовирусных средств (энтекавир, тенофовир). У пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р довольно низок, и при ведении этих больных представляется достаточным осуществление тщательного мониторинга, включающего содержание аминотрансфераз (АсТ, АлТ) и в случае их повышения – срочное определение ДНК HBV [19].

Минимизация риска инфекции при лечении ингибиторами JAK

С учетом вышеизложенного, считаем целесообразным акцентировать внимание врачей на наиболее важных моментах, связанных с минимизацией влияния инфекции на терапию ингибиторами JAK (тБПВП).

На исходном этапе:

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

Во время и после лечения:

- информирование больных о возможности тБПВП повышать способность к развитию инфекций;
- инструктаж больных о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения тБПВП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или призна-

ков, позволяющих заподозрить туберкулез (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);

- прекращение терапии тБПВП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующих обследований и лечения.

Вакцинация

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [20] иммунизация антигриппозной и антипневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с ИВРЗ, получающим иммуносупрессивную терапию (включая ингибиторы JAK), вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В свете рассматриваемой проблемы представляют несомненный интерес рекомендации экспертов медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом по применению рекомбинантной вакцины против НЗ-инфекции (RHZV) у больных ПсО и ПсА [21]. Основные пункты этих рекомендаций:

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина при ПсО и ПсА;
2. по возможности RHZV следует назначать больным с ПсО и ПсА до начала системной терапии, но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии БПВП/ГИБП;
3. RHZV следует назначать всем больным с ПсО и ПсА старше 50 лет и пациентам младше 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП+БПВП) терапию, поскольку они имеют повышенный риск НЗ-инфекции;
4. применение RHZV для больных с ПсО и ПсА младше 50 лет, получающих иную иммуносупрес-

сивную терапию, обсуждается в каждом случае с индивидуальной оценкой риска.

Заключение

Таким образом, проблема инфекций в рамках терапии тБПВП у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения ИВРЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последствий, по мнению экспертов EULAR, рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Список литературы

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (5 Suppl 51): 35–61.
2. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. XVI Росс. нац. конгр. Человек и лекарство: Тез. докл. М., 2007. С. 527 [Belov B.S., Balabanova R.M., Manukyan S.G., et al. Komorbidnye infekcii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. XVI Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»: Tез. dokl. M., 2007. S. 527. (In Russ.)].
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (9): 2287–2293.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (9): 2294–2300.
5. van der Veen MJ, van der Heide A., Kruize AA., Bijlsma JWJ. Infection rate and use antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994; 53: 224–228.
6. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e116077. DOI: 10.1371/journal.pone.0116077
7. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, et al. The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts. *J Rheumatol*. 2016; 43 (2): 362–6. DOI: 10.3899/jrheum.140067.
8. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*. 2020 Oct; 6 (3): e001395. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001395.
9. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct; 79 (10): 1290–1297. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216852.
10. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 28; annrheumdis-2020-218510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218510.

11. Новые рекомендации ВОЗ по профилактике туберкулеза призваны спасти миллионы жизней. 24 марта 2020 г. Пресс-релиз. Женева. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/24-03-2020-new-who-recommendations-to-prevent-tuberculosis-aim-to-save-millions-of-lives> [Novye rekomendacii VOZ po profilaktike tuberkuleza prizvany spasti milliony zhiznej. 24 marta 2020 g. Press-reliz. Geneva. (In Russ.)]. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/24-03-2020-new-who-recommendations-to-prevent-tuberculosis-aim-to-save-millions-of-lives>.
12. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.А. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 394–410 [Lukina G.V., Borisov S.E. Skringing i monitoring tuberkuleznoj infekcii u bol'nyh revmaticheskimi zabolevaniyami, poluchayushchimi genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. V kn. Rossijskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. E.A. Nasonova.M., GEOTAR-Media, 2017. S. 394–410. (In Russ.)].
13. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct; 66 (10): 2675–84. DOI: 10.1002/art.38745.
14. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf*. 2020 Apr; 43 (4): 379–392. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9.
15. 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.
16. 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*. 2019; 58 (11): 2051–2060. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
17. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (5): 780–782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211322.
18. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Feb; 6 (1): e001095. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
19. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16; 12: 1759720X20912646. DOI: 10.1177/1759720X20912646.
20. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
21. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81 (1): 102–110. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля. Медицинский алфавит. 2020; (31): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-21-26>.

For citation: Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Inhibitors of janus kinases and infection in patients of rheumatologic profile. Medical alphabet. 2020; (31): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-21-26>.

