

Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М.

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

Инфекции нижних дыхательных путей занимают ведущее место у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Наиболее частым возбудителем пневмоний (Пн) как в общей популяции, так и при РЗ остается пневмококк (*S. pneumoniae*). В настоящем обзоре приведены частота и факторы риска Пн при различных РЗ. Представлены основные клинические характеристики, подходы к терапии и профилактике Пн, обусловленных различными (в том числе оппортунистическими) инфекциями. Проблема Пн у больных с РЗ весьма актуальна и одновременно крайне мало разработана — в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации. Необходимы дальнейшие исследования ее различных аспектов (включая эффективность и безопасность вакцинации) на территории России в рамках единой научной программы, что позволит создать клинические рекомендации по ведению таких пациентов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; инфекции нижних дыхательных путей; пневмонии; клинические проявления; лечение; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2018;12(1):47–54.

Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases

Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M.

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

Lower respiratory tract infections occupy a leading place in patients with rheumatic diseases (RDs). Pneumococcus (*S. pneumoniae*) remains the most common causative pathogen of pneumonias in both the general population and patients with RDs. This review gives the frequency and risk factors of pneumonias in different RDs. It presents the main clinical characteristics and approaches to treating and preventing pneumonias due to various (including opportunistic) infections. The problem of pneumonias is very relevant in patients with RDs and it has been simultaneously extremely little developed — there are single publications on this problem are available in the Russian literature. There is a need for further investigations of its various aspects (including the efficiency of and safety of vaccination) in Russia within the uniform science program, which will make it possible to develop clinical guidelines for the management of these patients.

Keywords: rheumatic diseases; lower respiratory tract infections; pneumonias; clinical manifestations; treatment; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):47–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-47-54>

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются наиболее частыми как в популяции, так и у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). По данным официальной статистики, за 2015–2016 гг. заболеваемость пневмонией (Пн) в России во всех возрастных группах повысилась с 406,6 до 462,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Однако признается, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости внебольничной Пн в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1 млн 500 тыс. человек [2].

В структуре инфекционных осложнений у больных с РЗ Пн также занимают лидирующее место (22–67%) [3–6]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, показано значимое нарастание риска инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) у

стационарных больных ревматоидным артритом (РА) [отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52], системной красной волчанкой (СКВ) [ОШ 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4], узелковым полиартериитом (УП) [ОШ 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0], системной склеродермией (ССД) [ОШ 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7], синдромом Шёгрена (СШ) [ОШ 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5], анкилозирующим спондилитом (АС) [ОШ 1,96; 95% ДИ 1,07–3,3] [7].

Частота Пн у больных РА составляет 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность вследствие Пн при РЗ в целом колеблется от 11 до 22%, при РА — от 8 до 22% [3, 4, 6, 8–10].

Этиология Пн непосредственно связана с нормальной микрофлорой, которая колонизирует верхние отделы дыхательных путей (ДП). Однако развитие воспалительной ре-

акции при попадании в ДП способны вызвать лишь некоторые микроорганизмы, которые обладают повышенной вирулентностью. При этом наиболее значимым возбудителем Пн в общей популяции остается *S. pneumoniae*. Этот возбудитель, а также *Legionella spp.*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* являются этиологическими агентами внебольничных Пн, при которых наблюдается наиболее высокая летальность [11].

Примечательно, что у пациентов со сниженным иммунитетом риск развития ИНДП значительно различается. Это объясняется рядом факторов, наиболее важными среди которых являются нейтропения, аспирация, сущность и выраженность иммунологических расстройств, а также эпидемиологическая ситуация в регионе.

F. Wolfe и соавт. [9] проанализировали результаты наблюдения за 16 788 больными РА. На протяжении 3-летнего периода зафиксировано 749 госпитализаций в связи с Пн у 644 пациентов. Частота новых случаев Пн составила 17 на 1000 пациенто-лет в целом, 19,2 на 1000 пациенто-лет среди мужчин и 17,3 на 1000 пациенто-лет среди женщин. В возрастной группе 75–84 лет частота Пн была максимальной и достигала 21,0 на 1000 пациенто-лет. К прогностическим факторам развития Пн были также отнесены: увеличение возраста пациентов на каждые 10 лет [относительный риск (ОР) 1,3; 95% ДИ 1,3–1,4], курение [ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5], сопутствующий сахарный диабет [ОР 2,0; 95% ДИ 1,6–2,5], перенесенный инфаркт миокарда [ОР 2,1; 95% ДИ 1,7–2,6], предшествующие заболевания легких [ОР 3,8; 95% ДИ 3,2–4,4]. Нарастание риска развития Пн также отмечено при увеличении длительности РА на каждые 10 лет: ОР 1,1; 95% ДИ 1,0–1,2 и при назначении нового базисного противовоспалительного препарата (БПВП) или генно-инженерного биологического препарата (ГИБП; ОР 1,1; 95% ДИ 1,1–1,2). Повышение на 1 балл индекса HAQ приводило к нарастанию ОР до 2,0 (95% ДИ 1,8–2,2). Ковариантный анализ показал, что применение глюкокортикоидов (ГК) увеличивало риск развития Пн (ОР 1,7; 95% ДИ 1,5–2,1). При этом риски носили дозозависимый характер. В частности, при суточной дозе ГК ≤ 5 мг ОР составил 1,4 (95% ДИ 1,1–1,6), 5–10 мг – 2,1 (95% ДИ 1,7–2,7) и ≥ 10 мг – 2,3 (95% ДИ 1,6–3,2). Применение лефлуномида (ЛЕФ) повышало риск до 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5), в то время как назначение сульфасалазина снижало его до 0,7 (95% ДИ 0,4–1,0). Многофакторный анализ подтвердил значимость следующих факторов риска развития Пн у больных РА: возраст (ОР 1,30), наличие предшествующих заболеваний легких (2,9) и сахарного диабета (1,5), лечение ГК (1,7), величина HAQ (1,5; $p < 0,001$ во всех случаях), количество БПВП и ГИБП (1,1; $p = 0,02$) [12].

В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, выявлены следующие факторы риска развития Пн у пациентов с РА: высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и монотерапия ГК (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). При сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [13].

В одномоментном исследовании британские ученые проанализировали влияние приема БПВП на частоту ИНДП у больных РА. В исследование было включено 1522 пациен-

та с РА, которых наблюдали в одной и той же клинике в течение календарного года. В целом годовая частота ИНДП, которые потребовали госпитализации, составила 2,3%, а при лечении метотрексатом (МТ) – 2,8% ($p = 0,78$). Логистический моновариантный регрессионный анализ выявил следующие значимые факторы риска развития ИНДП: пожилой возраст ($p = 0,013$), мужской пол ($p = 0,022$), применение ГК ($p = 0,041$), отсутствие лечения БПВП ($p = 0,019$). Достоверных данных, свидетельствующих об ассоциации курения, назначения МТ или иных БПВП с частотой госпитализации или летальностью от инфекций органов дыхания, не получено [14].

Как показали результаты недавно опубликованного ретроспективного когортного исследования, выполненного в клинике Мейо, у больных РА с интерстициальным поражением легких частота инфекционной Пн составила 3,9 на 100 пациенто-лет. При этом встречаемость инфекционных осложнений была значимо выше при наличии организованной интерстициальной Пн (27,1 на 100 пациенто-лет), чем при обычной интерстициальной Пн (7,7 на 100 пациенто-лет) или неспецифической интерстициальной Пн (5,5 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [15].

Активное внедрение ГИБП в клиническую практику в последние годы существенно повысило значение проблемы Пн и других коморбидных инфекций (КИ) при РЗ [16].

У больных РА, включенных в германский регистр RAVBIT, ИНДП значимо чаще наблюдались при лечении инфликсимабом – ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и этанерцептом – ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4) по сравнению с традиционными БПВП [17].

В исследовании С. Salliot и соавт. [18] у больных, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), инфекции отмечены в 34,5% случаев, в том числе тяжелые КИ – в 17%. При сопоставлении с периодом до начала терапии ГИБП ОР серьезных КИ при лечении иФНО α вырос в 3,1 раза. Самыми частыми были инфекции верхних и нижних ДП – 35,6 и 21,4% соответственно. ИНДП также зарегистрированы в 19,1% из 47 случаев серьезных КИ. При сопоставлении трех препаратов из группы иФНО α максимальное число инфекций (включая ИНДП) наблюдалось при лечении ИНФ. С помощью мультифакторного анализа определены основные факторы риска развития КИ при лечении иФНО α : наличие предшествовавших хирургических вмешательств на суставах (ОР 2,07; 95% ДИ 1,43–2,98; $p < 0,001$), а также суммарная доза ГК (ОР 1,28; 95% ДИ 1,04–1,59; $p = 0,02$).

Пн развились в 11% случаев и были наиболее значимыми инфекционными осложнениями в отношении morbidity и летальности при лечении иФНО α примерно у 7000 больных РА, включенных в испанский регистр BIOBADASER [19].

В 7-летнем наблюдении М.А. Lane и соавт. [20] у 20 814 больных РА частота серьезных КИ, потребовавших госпитализации, составила 7%. К значимым факторам риска развития тяжелых КИ была отнесена терапия ГК (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Наиболее частой КИ независимо от применяемого лечения была Пн.

В исследовании, посвященном изучению безопасности ритуксимаба (РТМ) у 3194 пациентов с РА (включая 627 больных с длительностью терапии более 5 лет), частота серьез-

ных КИ составила 3,94 на 100 пациенто-лет. При этом Пн оказалась наиболее частым (2%) серьезным инфекционным осложнением [21].

Согласно данным, полученным в Японии, интенсивное введение ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба (ТЦЗ) в широкую клиническую практику повлекло за собой значимое увеличение числа серьезных ИНДП. У больных, получавших терапию ТЦЗ, отмечено 3-кратное нарастание частоты серьезных респираторных инфекций по сравнению с таковой в контроле — 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. В результате стандартизации выборок по полу и возрасту получены данные, свидетельствующие о нарастании риска возникновения серьезных ИНДП при лечении ТЦЗ в 3,64 раза (95% ДИ 2,56–5,01) [22].

Пн у больных СКВ развивается часто (до 36%) и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. Ведущим этиологическим фактором Пн при СКВ является *S. pneumoniae*. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая Пн, у больных СКВ в 13 раз (!) превышала таковую в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, это является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции у всех (!) больных СКВ [23].

Имеются данные о Пн, вызванной *S. aureus*, грамотрицательными бактериями, а также цитомегаловирусом (ЦМВ), *P. jiroveci* и грибами при СКВ, причем как на фоне массивной терапии циклофосфамидом (ЦФ) и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой.

По данным R. Narata и соавт. [24], частота внебольничной Пн у больных СКВ составила 10,3%. Средний возраст пациентов — 38,0±11,5 года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития Пн — 35,0±54,5 мес. Более чем в половине случаев Пн была зафиксирована на первом году заболевания (58,9%), из них в 11 случаях развитие Пн совпало с дебютом СКВ, а в 22 средняя продолжительность болезни составила 4,5±3,6 мес. Ведущими клиническими симптомами были фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боль в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Примечательно, что у 5 (8,9%) пациентов не выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки Пн. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто определялись локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7%), несколько реже — двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25%), двусторонняя интерстициальная инфильтрация отмечена в 12,5% случаев. У 5 пациентов (в том числе у 3 с кардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Осложнения Пн зафиксированы у 26 (46,4%) больных. Наиболее часто наблюдалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких (ИВЛ; n=15), также встречались острый респираторный дистресс-синдром взрослых (n=4) и септический шок (n=2).

Предикторами смерти от Пн при СКВ явились большая суточная и кумулятивная дозы ГК (которые в группе умерших пациентов составили в среднем 41,3±16,0 мг/сут и 596,3±232,6 мг соответственно), а также высокая активность СКВ по данным MEX-SLEDAI (8,13±6,32) и факт применения ИВЛ. В то же время при многофакторном анализе сохранили значение только применение ИВЛ

(p=0,024) и прием ГК в дозе ≥15 мг/сут (p=0,045). Летальный исход наблюдался в 26,8% случаев.

Американские исследователи показали, что у больных СКВ с повышенным риском развития Пн была связана с мужским полом (ОШ 2,7; 95% ДИ 0,98–6,8; p=0,03), наличием в анамнезе нефрита (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7; p=0,02), лейкопении (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4; p=0,04), лечения иммуносупрессивными препаратами (ЦФ, азатиоприн, МТ и циклоспорин А) (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,7; p=0,01) и аллеля гена ФНОα -238А (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5–9,8). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития Пн с возрастом, продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей *MCL* или *FCGR2A* [25].

По данным М.В. Полянской [13], факторами риска развития Пн у больных СКВ явились высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; 95% ДИ 3,2–41,3; p<0,001), отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5; 95% ДИ 3,3–43,3; p<0,001) и прием ГК в дозе >20 мг/сут (ОШ 11,9; 95% ДИ 7,3–43,3; p<0,001). Сочетание первых двух факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития Пн (ОШ 48,0; p<0,001).

Как свидетельствуют недавно опубликованные результаты многоцентрового Европейского исследования EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research), у больных ССД наиболее частой (11,1%) серьезной инфекцией была Пн, которая явилась непосредственной причиной смерти в 4% случаев [26]. Наряду со сниженной вентиляционной способностью легких у пациентов с ССД развитие Пн может быть обусловлено нарушениями функции пищевода с последующей аспирацией содержимого, а также применением препаратов с выраженным цитотоксическим эффектом (ЦФ, микофенолата мофетил — ММФ, РТМ) [27–29].

В современных условиях применение иммуносупрессивной терапии позволяет добиться ремиссии у 80–85% больных ANCA-ассоциированными васкулитами — ААВ (гранулематоз с полиангиитом — ГПА, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, или синдром Черджа–Стросс). В то же время прослеживается ассоциация указанного лечения с нарастанием числа серьезных инфекций. Так, по данным исследования EUVAS, включавшего 524 больных ААВ, инфекции были причиной летального исхода в 71% случаев, при этом ИНДП являлись наиболее частым серьезным осложнением (24%). Авторы подчеркивают настоятельную необходимость вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, у данной категории пациентов [30]. J.G. McGregor и соавт. [31], показали, что частота развития серьезных КИ у 489 больных ААВ составила 22, 23 и 26% через 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно. При этом ИНДП были наиболее частым осложнением (42%), особенно в первые 3 мес наблюдения.

Таким образом, наряду с пневмококковыми Пн у больных с РЗ, особенно на фоне активной терапии ГИБП, могут развиваться ИНДП, обусловленные иными (в том числе оппортунистическими) инфекциями.

Легионеллез

Легионеллезная Пн вызывается *L. pneumophila* — грамотрицательной внутриклеточной бактерией, являющейся частью естественных и искусственных водных экосистем.

Практически все крупные вспышки и многие спорадические случаи легионеллеза связаны с распространением мелкого аэрозоля, содержащего легионеллы и генерируемого бытовыми медицинскими или промышленными водными системами. Основные факторы риска легионеллеза – пожилой возраст, мужской пол, курение, недавние хирургические вмешательства, хронические болезни легких, иммуносупрессивная терапия. По данным французского регистра RATIO, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (преимущественно РА), получавших иФНОα, риск развития легионеллеза повышался в 16,5–21 раз [32]. М. Vodro и соавт. [33] проанализировали 105 представленных в литературе случаев легионеллезной пневмонии, развившейся на фоне применения ГИБП у пациентов с РЗ и воспалительными заболеваниями кишечника. 65,3% больных получали ИНФ, 23,5% – адалимумаб (АДА), 5% – ЭТЦ, 3% – РТМ, 1% – абатацепт. Большинство пациентов использовали как минимум еще один иммуносупрессивный препарат: ГК – 43%, МТ – 35,5%, азатиоприн – 13%. У 52% больных легионеллезная Пн развилась в течение 90 дней после инициации терапии ГИБП. Клинические проявления «болезни легионеров» не отличались от таковых при Пн иной этиологии.

Наиболее информативный метод диагностики легионеллезной инфекции – обнаружение в моче растворимого антигена *Legionella pneumophila* 1-й серогруппы методом иммуноферментного анализа. Основные антибактериальные препараты – макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и рифампицины. При наличии кавитаций или тяжелого течения показано внутривенное введение моксифлоксацина или левофлоксацина и азитромицина в сочетании с рифампицином [34]. Летальный исход зафиксирован в 19% случаев [33].

Пневмоцистоз

Возбудитель пневмоцистоза – *Pneumocystis jirovecii* (ранее – *P. carinii*) – внеклеточный возбудитель с преимущественной тропностью к легочной ткани, который поражает пневмоциты 1-го и 2-го порядка. Широко распространен и выделяется повсеместно. Источник инфекции – больной или носитель (до 10% здоровых лиц). Частота колонизации *P. jirovecii* у больных с РЗ составляет от 11 до 28,5%. Факторами риска пневмоцистной колонизации считают наличие РЗ (ОР 15,1; $p < 0,001$), возраст старше 60 лет (ОР 3,13; $p = 0,015$), низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–0,99), высокие суточные дозы ГК (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3), терапию ИНФ (ОР 3,6; $p < 0,003$) [35–38].

По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных с РЗ, частота развития пневмоцистной Пн (ППн) при ГПА составила 12%, дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) – 6%, СКВ – 5%, РА – 1%. Частота лечения в стационаре по поводу ППн также была максимальной при ГПА – 89 случаев/10 тыс. госпитализаций в год, при других РЗ этот показатель составил: при УП – 65, при воспалительных миопатиях – 27, при СКВ – 12, при ССД – 8, при РА – 2 [39].

В качестве факторов риска ППн у больных СКВ и ДМ/ПМ следует рассматривать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкое содержание CD4+ Т-клеток. У пациентов с РА возникновение ППн, в том числе с летальным исходом, ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, вклю-

чая МТ, иФНОα и ТЦЗ. Также описаны случаи развития ППн у больных ГПА, СКВ и РА при лечении РТМ [40–42].

Клиническая картина ППн характеризуется острым началом, лихорадкой, болью в грудной клетке, нарастанием тахипноэ, сухим непродуктивным кашлем при скудности данных физикального исследования. При отсутствии лечения симптоматика быстро прогрессирует вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности и летального исхода.

При рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявляются диффузные билатеральные прикорневые инфильтраты, распространяющиеся от корней легких к периферии. Участки повышенной пневматизации сочетаются с перибронхиальной инфильтрацией, что нашло отражение в ряде своеобразных названий: «матовые стекла», «ватные легкие», «легкие сквозь вуаль» и т. д. Длительное время после перенесенной ППн на рентгенограммах определяется деформированный легочный рисунок вследствие пневмофиброза. Наблюдение за динамикой процесса отражает наряду с интерстициальным поражением паренхиматозную природу Пн.

Указанные рентгенологические изменения (как и клиническая картина) могут практически не отличаться от таковых у больных РА с феноменом «метотрекатного пневмонита». Диагноз верифицируют при помощи рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии или гистологическом исследовании биопсийного материала или полимеразной цепной реакции.

Препарат выбора для лечения ППн – ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Неблагоприятными прогностическими факторами у больных ППн, развившейся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, являются низкие значения сывороточного альбумина и холинэстеразы, сниженный альвеолярно-артериальный градиент по кислороду при оценке газообмена в легких, интратрахеальная интубация и необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии. Показатели госпитальной летальности при ППн в зависимости от фонового РЗ были следующими: при ГПА – 62,5%, при воспалительной миопатии – 57,7, при УП – 47,6%, при СКВ – 46,3%, при РА – 30,8, при ССД – 16,7 [33]. Подчеркивается, что в целом летальность от ППн у ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно) [43, 44].

Крайне необходимой считается разработка международного консенсуса по профилактике ППн с четким определением показаний и лекарственных схем [45]. Среди всех РЗ наиболее надежные данные в поддержку необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Эксперты EULAR рекомендуют профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных ААВ, получающих терапию ЦФ, при отсутствии противопоказаний [46]. Вместе с тем низкая частота ППн у больных с иными РЗ в США и Европе свидетельствует о том, что всеобщая рутинная профилактика данной инфекции не оправдана, а широкое применение с этой целью ко-тримоксазола может склонить соотношение риск/польза в сторону первого [47]. Отдельными группами исследователей опубликованы алгоритмы профилактики ППн [48–50]. В таблице представлены рекомендации американских авторов, которые предлагают не назначать профилактику ППн больным РА, гигантоклеточным артериитом (ГКА) и ССД.

Рекомендации по профилактике ППн у больных с системными РЗ [47, в модификации]

Заболевание	Профилактика?	Кому?	Особые факторы
ГПА	Да	Все больные в период индукционной терапии	Нет
СКВ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4+ ³ , иммуносупрессивные схемы терапии
ПМ/ДМ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4+ ⁴ , тяжелые формы болезни
УП, ААВ	Условно ¹	Индукционная терапия и/или высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4+ ⁴
РА	Нет		
ГКА	Нет		
ССД	Нет		

Примечание. ¹Рекомендация «условно» означает, что существует недостаточно доказательств для широкого применения, поэтому вопрос о профилактике решается индивидуально, принимая во внимание указанные выше особые факторы.

²При содержании лимфоцитов <500 клеток/мл.

³При содержании CD4+ <350 клеток/мл.

⁴При содержании CD4+ <200 клеток/мл.

В то же время в рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), профилактика ППн показана всем больным РА с количеством CD4+ клеток <200/мкл или числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, больные РА, имеющие ≥3 факторов риска (возраст старше 65 лет, число лимфоцитов >500/мкл, но < 1500/мкл, прием иммунодепрессантов и/или ГК >3 мес, применение ГИБП в анамнезе, сопутствующие заболевания легких, снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), заслуживают особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [51].

Следует отметить, что все представленные алгоритмы, несомненно, не бесспорны, они требуют обсуждения и подлежат дальнейшей доработке по мере накопления новых данных в области профилактики ППн у больных с РЗ.

Аспергиллез

Основные возбудители инвазивного аспергиллеза — *Aspergillus fumigatus* (около 90%), *Aspergillus flavus* (около 10%) и *Aspergillus niger* (около 1%). Поражение легких наблюдается при аспергиллезе примерно в 90% случаев. В дебюте болезни у трети больных инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) может быть асимптомным, и первые признаки появляются лишь при прогрессировании микоза. Наиболее ранние симптомы — кашель (вначале сухой) и лихорадка, устойчивая к антибиотикам широкого спектра действия. В дальнейшем присоединяются одышка, «плевральная» боль в грудной клетке (вследствие грибковой инвазии в сосуды, приводящей к множественным инфарктам легкого) и кровохарканье, обычно умеренное, хотя в отдельных случаях возможно и массивное. Следует иметь в виду, что на фоне терапии ГК температура тела может быть субфебрильной или нормальной, а болевой синдром минимально выраженным. Возможно развитие спонтанных легочных кровотечений, обусловленных формированием полостей распада в легких.

Важную роль в диагностике играет определение галактотамманового антигена. Препарат выбора для лечения ИАЛ — вориконазол. В качестве альтернативы у клинически стабильных пациентов могут быть применены итраконазол, позаконазол, каспофунгин. Терапию продолжают в течение 4–6 мес до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования рентгенологических признаков [34].

Гистоплазмоз

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Histoplasma capsulatum*. Заболевание широко распространено в Африке и отдельных регионах Северной Америки (особенно в штате Огайо и долине реки Миссисипи). В архиве Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) имеется 241 сообщение о развитии гистоплазмоза у больных, получавших иФНОα, включая ИНФ (207 случаев), ЭТЦ (17), АДА (16) и цертолизумаба пэгол (1). При этом у 21 пациента диагноз гистоплазмоза был поставлен с большим опозданием, что привело к задержке адекватной терапии и в 12 случаях к летальному исходу [52]. Описано около 100 случаев развития этой инфекции у больных РА на фоне лечения ИНФ и АДА [53]. Как правило, симптомы инфекции появляются в течение 5 мес после введения первой (иногда единственной!) дозы препарата и включают лихорадку, слабость, кашель, быструю потерю массы тела, одышку, тромбоцитопению, нейтропению и рентгенологические признаки диффузного интерстициального пневмонита. Диагноз верифицируют на основании клинических и/или инструментальных (КТ, магнитно-резонансная томография, МРТ и др.) признаков легочной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микотическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования. При прогрессирующем остром легочном гистоплазмозе назначают амфотерицин В или итраконазол в течение 6–12 нед, при хронических формах сроки лечения итраконазолом увеличиваются до 12–24 мес.

Кокцидиоидомикоз

Возбудитель — эндемичный диморфный грибок *Coccidioides immitis*. В сравнительном ретроспективном исследовании, проведенном в эндемичном по кокцидиоидомикозу юго-западном регионе США (Аризона, Калифорния, Невада), было выявлено 44 случая этой инфекции у пациентов с РЗ. При этом у 33 из них был РА, у 4 — АС, у 3 — псориатический артрит, у 4 — прочие РЗ. На момент диагностики кокцидиоидоза 11 больных получали ГИБП, 8 — синтетические БПВП (сБПВП), 25 — ГИБП + сБПВП. При этом ИНФ использовал 21 пациент, АДА — 8, ЭТЦ — 6, абатацепт — 1. Среди сБПВП чаще назначали МТ (26 случаев), реже — азатиоприн (5) и ЛЕФ (2). Наиболее частой комбинированной схемой лечения было сочетание ИНФ с МТ (11) [54].

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. Через 1–3 нед после инфицирования в 50% случаев наблюдается острая респираторная инфекция, которая обычно купируется без лечения. У 5–10% больных развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать экстрапульмональные проявления заболевания, наиболее тяжелым из которых является поражение ЦНС. Диагноз ставят на основании клинических или инструментальных (КТ, МРТ и др.) признаков локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. immitis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или с помощью серологических методов. При бессимптомном течении антимикотики не показаны. При диссеминированных формах назначают амфотерицин В. После стабилизации состояния применяют итраконазол или флуконазол в течение 3–6 мес.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

Китайские авторы наблюдали 62 пациентов с РЗ с активной ЦМВ-инфекцией (в том числе 14 с ЦМВ-Пн). Наиболее частым фоновым РЗ была СКВ (41,9%), далее следовали СШ (16,1%) и системный васкулит (12,9%). Факторами риска ЦМВ-инфекции при РЗ были лимфопения, низкое содержание CD4+ лимфоцитов, применение ГК, ЦФ или ММФ, сочетанное использование двух и более препаратов с иммуносупрессивным действием, тяжелая сопутствующая инфекция [55]. Основным клиническим симптомом ЦМВ-Пн, присутствовавшим практически у 100% больных, являлся сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель. Один из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания — одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, вначале появляется только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от ППн), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке. При ЦМВ-инфекции Пн часто является лишь одним из проявлений генерализованного заболевания. Нередко поражению легких сопутствует патология иных органов в виде энтероколита, эзофагита, гепатита, ретинита, полирадикуллопатии. Для ЦМВ-Пн характерно длительное рецидивирующее течение с постепенным увеличением тяжести заболевания. При несвоевременной этиологической диагностике, отсутствии этиотропной терапии, присоединении бактериальной инфекции возможно развитие симптомов дыхательной недостаточности, нарастающего респираторного дистресс-синдрома с высокой вероятностью летального исхода.

КТ-признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхолюл или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений. Лекарственными средствами, эффективность которых при лечении больных манифестной ЦМВ-инфекцией доказана многочисленными исследованиями, являются противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) малоэффективны в отношении ЦМВ и не должны применяться при манифестных формах заболевания.

Вакцинация

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные как с Пн, так и с инфекциями в целом в ревматологии и других разделах медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации может быть создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако многие практикующие врачи продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации.

В настоящее время в многочисленных исследованиях продемонстрирована иммуногенность и безопасность вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции при многих РЗ. В частности, в исследовании EIRA, выполненном в Швеции, нарастания риска развития РА после иммунизации в целом или в зависимости от отдельных вакцин не наблюдалось. По мнению авторов, эти данные следует распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации у больных РА в соответствии с национальными программами по иммунизации [56].

Как указано в рекомендациях экспертов EULAR, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку у них риск летального исхода от ИНДП достаточно высок [57]. По возможности иммунизацию указанными вакцинами проводят до назначения ГИБП [58]. Однако вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом [59].

По данным исследований, выполняемых в настоящее время в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, субъединичная трехвалентная вакцина против гриппа и 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина демонстрируют высокую клиническую эффективность, хорошую иммуногенность и безопасность у больных РЗ [60–62].

Заключение

Таким образом, проблема Пн у больных с РЗ остается весьма актуальной и одновременно крайне мало разработанной — в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации. Необходимы дальнейшие исследования ее различных аспектов (в том числе эффективности и безопасности вакцинации) на территории России в рамках единой научной программы, что позволит в последующем создать клинические рекомендации по ведению этой категории пациентов.

1. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I. Москва; 2017. [*Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy. Chast' I*] [The morbidity of Russia's population in 2016. Statistical data. Part I]. Moscow; 2017.].
2. Зайцев АА. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator». *Consilium Medicum*. 2017;(3):55-60. [Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia: «bene dignoscitur, bene curator». *Consilium Medicum*. 2017;(3):55-60. (In Russ.)].
3. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1157-60. doi.org/10.1093/rheumatology/kem076.
4. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
5. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179179. doi: 10.1371/journal.pone.0179179
6. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):387-9.
7. 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 Dec;66(12):1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
8. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;35(4):273-6. doi: 10.1080/03009740600556258
9. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr;37(4):481-94.
10. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
11. Yoo HG, Yu HM, Jun JB, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):709-15. doi: 10.1007/s10165-012-0716-8
12. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):628-34. doi: 10.1002/art.21568
13. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moscow; 2009. 24 p.]
14. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1832-6.
15. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2585-9. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z
16. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig*. 2015 Sep;53(5):185-200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.03.003
17. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12. doi: 10.1002/art.21386
18. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):327-34. doi: 10.1093/rheumatology/kel236
19. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032
20. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):139-45. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
21. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
22. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):122-7. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6
23. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308-12. doi: 10.1002/art.22430
24. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(3):528-36.
25. Kinder BW, Freemer MM, King TE Jr, et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2679-86. doi: 10.1002/art.22804
26. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
27. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
28. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2431-44. doi: 10.1007/s00296-011-1967-y.
29. Omaid MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0124205. doi: 10.1371/journal.pone.0124205.
30. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389
31. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30 Suppl 1:i171-81. doi: 10.1093/ndt/gfv045.
32. Tubach F, Ravaut P, Salmon-Ceron D, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):e95-100. doi: 10.1086/508538
33. Bodro M, Carratala J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med*. 2014 Aug;108(8):1223-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.017.

34. Di Franco M, Lucchino B, Spaziant M, et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2). pii: E293. doi: 10.3390/ijms18020293.
35. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51(12):2120-30. doi: 10.1093/rheumatology/kes244
36. Wissmann G, Morilla R, Martin-Garrido I, et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):343-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02415.x
37. Mekinian A, Durand-Joly I, Hatron PY, et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients with systemic autoimmune diseases: prevalence, risk factors of colonization and outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):569-77. doi: 10.1093/rheumatology/keq314
38. Fritzsche C, Riebold D, Munk-Hartig A, et al. High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):208-13. doi: 10.3109/03009742.2011.630328
39. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):780-9.
40. Hugle B, Solomon M, Harvey E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia following rituximab treatment in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1661-4. doi: 10.1002/acr.20279
41. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
42. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Lupus*. 2012;21(8):914-8. doi: 10.1177/0961203312436855
43. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1098-107.
44. Gerrard JG. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust*. 1995;162(5):233-5.
45. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426
46. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
47. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jun;19(6):35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6
48. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis*. 2004;4:42. doi:10.1186/1471-2334-4-42.
49. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int*. 2014 Dec;34(12):1765-71. doi: 10.1007/s00296-014-3073-4.
50. Demoruelle MK, Kahr A, Verilhac K, et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res*. 2013;65(2):314-23. doi: 10.1002/acr.21857.
51. Galli M, Antinori S, Atzeni F, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):1018-28.
52. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis*. 2011 May 23;11:145. doi: 10.1186/1471-2334-11-145.
53. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):409-17. doi: 10.1093/cid/civ299
54. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1903-9. doi: 10.1002/acr.21784.
55. Ren LM, Li Y, Zhang CF, et al. Clinical characteristics and associated risk factors of cytomegalovirus infection in patients with underlying systemic *Rheumatic diseases*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Sep 20;96(35):2772-6.
56. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908
57. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
58. Bluett J, Jani M, Symmons DP. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):309-32. doi: 10.1007/s40744-017-0071-5
59. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419-24. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ec6e.
60. Sergeeva MS, Belov BS, Tarasova GM, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 2-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (Suppl 2):251. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2070
61. Tarasova GM, Belov BS, Sergeeva MS, et al. Tolerability, efficacy and immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in sle patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (Suppl 2):1226. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2347.
62. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, и др. Оценка безопасности и эффективности противогриппозной вакцинации у больных ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). II Междисциплинарная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания». Научно-практическая ревматология. 2017;55(Приложение 2):8-9. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Safety assessment and effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatic diseases (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(Suppl 2):8-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-4-28

Поступила 9.01.2018

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