

# ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В современных условиях иммуносупрессивная терапия системных ревматических заболеваний (РЗ) получает все большее распространение. В то же время активное применение иммуносупрессоров, в т. ч. генно-инженерных биологических препаратов, сопровождается нарастанием оппортунистических инфекций. К числу последних относится пневмоцистная пневмония (ППн), которая представляет собой серьезное осложнение со значимой летальностью у больных РЗ. Однако, учитывая неоднородные данные о рисках, касающихся конкретных РЗ и той или иной иммуносупрессивной терапии, создание основанного на доказательных принципах всеобъемлющего руководства по профилактике ППн в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Определенными ориентирами для практических врачей могут служить опубликованные разными авторскими коллективами алгоритмы профилактики ППн, которые, несомненно, подлежат дальнейшей доработке (или переработке) по мере накопления новых данных в рамках рассматриваемой проблемы.

**Ключевые слова:** пневмоцистная пневмония, ревматические заболевания, глюкокортикоиды, цитостатики, ко-тримоксазол, профилактика.

B.S. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine, D.S. BUKHANOVA

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN RHEUMATIC DISEASES: CURRENT ISSUES IN PROPHYLAXIS

In the current context, immunosuppressive therapy of systemic rheumatic diseases (RD) is becoming more widespread. At the same time, the active use of immunosuppressors including genetically engineered biological preparations is accompanied by an increase in opportunistic infections. The latter include pneumocystic pneumonia (PPn), which is a serious complication with significant mortality in patients with RD. However, given the heterogeneous data on the risks of specific RH and some or other immunosuppressive therapy, the development of an evidence-based comprehensive guide on the prevention of PPn in rheumatology is currently not possible. Specific guidelines for practical physicians can serve as algorithms of PPn prevention published by different authors, which are sure to be further followed-up (or processed) as new data are accumulated within the framework of the problem under consideration.

**Keywords:** pneumocystis pneumonia, rheumatic diseases, glucocorticoids, cytostatics, co-trimoxazole, prophylaxis.

**Р**еумоцистная пневмония (*Pneumocystis carinii*) – микроорганизм, впервые описанный в 1909 г. Шагасом и выделенный в отдельный вид в 1912 г. Деланое, длительное время рассматривался как безвредный. Клиническое значение данного возбудителя было установлено в 1942 г., когда была показана его роль в возникновении интерстициальной плазмоцитарной пневмонии, вспышки которой наблюдали у недоношенных новорожденных и детей с иммунодефицитными состояниями. В дальнейшем была доказана принадлежность данного микроорганизма к грибам. В 1994 г. возбудитель пневмоцистоза человека получил название *P. jiroveci* – по фамилии чешского ученого-паразитолога Отто Йировица, впервые описавшего этот микроорганизм как причину легочного заболевания у человека [1].

Начиная с 1980 г. клиническая значимость этого возбудителя чрезвычайно возросла в связи с повсеместным распространением ВИЧ-инфекции, а пневмоцистная пневмония (ППн) была официально признана СПИД-ассоциированным заболеванием [2]. С внедрением в практику антиретровирусных препаратов и триметоприм-сульфаметоксазола (ко-тримоксазола), ставшего средством выбора для лечения и профилактики ППн, частота последней в ВИЧ-инфицированной популяции значительно снизилась. Наряду с этим, ППн стала все более частым осложнением

у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией без ВИЧ-инфекции, включая таковых с системными ревматическими заболеваниями (РЗ) при лечении глюкокортикоидами (ГК), цитотоксиками и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

На сегодняшний день имеются общепринятые методические рекомендации по профилактике ППн для ВИЧ-инфицированных больных, а также для пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, и реципиентов трансплантированных органов. В то же время международные согласительные рекомендации для больных с системными РЗ в целом отсутствуют, несмотря на высокую летальность от ППн среди данной категории пациентов (45,7%) [3]. Опросы практических ревматологов в отношении профилактики ППн при РЗ выявили разнообразие точек зрения (нередко – прямо противоположных) по этой проблеме [4, 5]. В настоящей статье проанализированы данные литературы последних лет, посвященные проблеме профилактики ППн у больных РЗ.

## ПРОБЛЕМЫ В ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Исследователи, занимающиеся данным вопросом, отмечают ряд трудностей в подготовке унифицированных

рекомендаций по профилактике ППн для системных РЗ. Во-первых, системные РЗ встречаются относительно нечасто. С учетом низкой встречаемости ППн в этой популяции абсолютное число случаев рассматриваемой патологии будет невелико. Во-вторых, среди системных РЗ частота ППн значительно варьирует. Так, по данным мета-анализа, включавшего 11 905 больных РЗ, частота развития ППн у больных гранулематозным полиангиитом (ГПА) составила 12%, дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ) – 6%, системной красной волчанкой (СКВ) – 5%, ревматоидным артритом (РА) – 1%. Необходимость лечения в стационаре по поводу ППн также была максимальной для больных ГПА и составила 89 случаев на 10 000 госпитализаций в год. Для других РЗ показатели были следующими: узелковый полиартериит (УП) – 65, воспалительные миопатии – 27, СКВ-12, системная склеродермия (ССД) – 8, РА – 2 [3]. Результаты исследования американских авторов продемонстрировали целесообразность назначения профилактики только у тех категорий пациентов, где риск развития ППн равен или превышает 3,5% [6]. Следовательно, рекомендации по профилактике ППн должны быть прописаны для каждого РЗ в отдельности.

## ФАКТОРЫ РИСКА ИНФЕКЦИИ

Определение факторов риска развития ППн у больных системными РЗ в значительной степени способствовало бы разработке руководства по профилактике. Однако в таких гетерогенных популяциях выполнение подобного исследования представляется весьма непростым, поскольку свой вклад в развитие инфекции вносят как патофизиологические особенности самого РЗ (включая фоновый аберрантный иммунитет), так и иммуносупрессивная терапия, применяемая для лечения этих заболеваний.

Значимым фактором риска в популяции больных СПИДом является уровень CD4+-лимфоцитов, составляющий менее 200 клеток/мкл [7]. В то же время имеется недостаточно данных, подтверждающих значимость подобного уровня при системных РЗ. Более того, все исследования, посвященные этому вопросу, были ретроспективными. Так, в работе E. Sowden и соавт. проанализированы данные больных без ВИЧ-инфекции, но с высоким риском ППн. Показано, что уровни CD4+-лимфоцитов < 250 клеток/мкл наблюдались во всех случаях (8 пациентов), при которых развилась ППн на фоне различных аутоиммунных заболеваний. При этом в 6 случаях содержание CD4+-лимфоцитов составило < 200 клеток/мкл [8]. В ретроспективном исследовании J. Li и соавт. у всех больных с системными РЗ, у которых развилась ППн, содержание CD4+-лимфоцитов было < 250 клеток/мкл ( $87 \pm 78$ ) [9]. Однако в обеих указанных работах не проведены сопоставления рассматриваемого параметра с таковым у больных с системными РЗ без ППн. Для оценки значимости данного маркера в инициации профилактики ППн у больных системными РЗ необходимы дальнейшие, желательнее проспективные сравнительные исследования.

В некоторых работах обращается внимание на снижение абсолютного числа лимфоцитов у больных системными

ми РЗ, у которых в дальнейшем развилась ППн [3, 9, 10–13]. Однако контрольная «точка отсечения» уровня лимфоцитов, при которой следует начинать профилактику, до сих пор дебатирована. В ретроспективном исследовании V. Godeau и соавт., включавшем 44 больных с ГПА (из них 12 – с ППн), которые получали ГК и цитостатики, установлено, что фактором риска развития ППн была лимфопения, имевшая место как исходно ( $\leq 800$  клеток/мл,  $p = 0,018$ ), так и через 3 мес. от начала иммуносупрессивной терапии ( $\leq 600$  клеток/мл,  $p = 0,014$ ) [14]. В гетерогенной группе больных с системными РЗ, которые получали преднизолон в суточной дозе  $\geq 30$  мг, число лимфоцитов < 500/мл расценивалось как независимый фактор риска ППн (ОР 12,4 95% ДИ 1,07–14,4,  $p = 0,044$ ) [15]. В исследовании A. Porges и соавт. среди больных СКВ, получавших ГК и цитостатики, ППн наблюдалась в 66% случаев при снижении числа лимфоцитов < 350/мл [15].

В настоящее время иммуносупрессивные препараты, применяемые для лечения системных РЗ, рассматриваются в качестве факторов риска различных инфекций, включая оппортунистические, подобные ППн. Однако в отношении ГК как наиболее часто применяемых препаратов остается нерешенным вопрос: какая все-таки доза повышает риск ППн – средняя, суточная, пульсовая или кумулятивная [10, 17, 18]. Согласно различным источникам, в зависимости от категории больных суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон), способствующая развитию ППн, колеблется от >15 мг до > 40 мг [2, 15, 19–21]. По данным клиники Мейо, доза 30 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте рассматривается как ключевой фактор риска ППн. Однако среди пациентов с ППн суточная доза ГК составляла 16 мг в 25% случаев [27]. К тому же при некоторых РЗ, в частности гигантоклеточном височном артериите Гортон, требуется продолжительная терапия высокими дозами ГК, однако частота ППн среди этих больных остается крайне низкой [23]. Таким образом, несмотря на то что терапия ГК может повышать частоту ППн в некоторых популяциях, сам факт применения этих препаратов, по-видимому, не определяет полностью риск развития данной инфекции.

Хорошо известна способность цитостатических препаратов, в т. ч. применяемых в ревматологии, инициировать коморбидные инфекции. В частности, у больных ГПА показана повышенная частота ППн, развивавшейся при больших кумулятивных дозах циклофосфамида (ЦФ) [24]. В другом исследовании на аналогичной категории больных пациенты с ППн также получали более высокие кумулятивные дозы ЦФ, однако это обстоятельство не было зафиксировано в качестве значимого фактора риска [14]. В ретроспективном исследовании японских авторов применение цитотоксиков как группы в целом в течение первых двух недель от начала ГК-терапии значимо ( $p = 0,011$ ) повышало риск ППн, однако различий между отдельными препаратами (ЦФ, метотрексат, азатиоприн) не выявлено [15].

M. Demoguelle и соавт. полагают, что крайне низкая частота ППн (или отсутствие таковой) у больных с системными РЗ, получающих ЦФ без ГК, ставят под сомнение данный препарат в качестве определенного фактора риска рассматриваемой инфекции [25]. Отмечено разви-

тие ППн при лечении генно-инженерными биологическими препаратами [26, 27]. По мнению R. Wolfe и соавт., на сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы назначать профилактику ППн, принимая во внимание лечение только каким-то конкретным препаратом [28].

## ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Летальность, ассоциированная с ППн у больных системными РЗ, характеризуется как высокая, особенно при сопоставлении с ВИЧ-инфицированными. По данным разных авторов, показатели летальности колеблются от 9 до 85%, варьируя в зависимости от популяции больных [9, 29]. Однако определить истинную причину нарастающей летальности (т.н. атрибутивную летальность) представляется затруднительным во многом вследствие патофизиологического полиморфизма фонового РЗ и разнообразия иммуносупрессивной терапии. Интерпретацию показателей летальности при ППн еще более осложняет высокая частота иных коморбидных оппортунистических инфекций, включая цитомегаловирус, *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* Так, в часто цитируемой работе сообщают о 32%-ной летальности от ППн среди больных системными РЗ. Однако из 11 летальных исходов истинная связь с ППн установлена лишь в 3 случаях, прочими оппортунистическими вирусными инфекциями – в 4, грамотрицательными палочковидными бактериями – в 3, неинфекционными причинами – в 1 [30]. Также высокая доля ко-инфекций при летальных исходах от ППн отмечена J. Li и соавт. [9]. Среди прочих факторов риска летального исхода при ППн называют пожилой возраст, мужской пол, сниженное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, необходимость механической вентиляции легких, снижение содержания сывороточного альбумина [3, 12]. В целом каких-либо определенных факторов риска летальности, ассоциированной с ППн, у больных системными РЗ не установлено. По всей вероятности, более высокая летальность от ППн при системных РЗ, по сравнению с ВИЧ-инфицированными, может быть обусловлена большим числом коморбидных заболеваний, в т. ч. иными оппортунистическими инфекциями.

## ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ППН

Применение сульфаметоксазол-триметоприма (ко-тримоксазола) в профилактических целях у больных ВИЧ-инфекцией, а также у пациентов клиник трансплантологии и гемобластозов привело к значимому снижению частоты как самого пневмоцистоза, так и летальных исходов, обусловленных данной инфекцией. Среди пациентов с системными РЗ рандомизированные контролируемые исследования по профилактике ППн не проводили. В ретроспективной работе P. Vanopuvat и соавт., включавшей 132 больных с воспалительными РЗ (СКВ, ДМ, болезнь Бехчета, васкулит), назначение профилактики ко-тримоксазолом привело к снижению абсолютного риска развития ППн на 7,3% [31]. Подобное снижение риска наблюдали и в других ретроспективных исследованиях [15, 19]. В то же время в популяциях больных с ВИЧ-инфекцией и без таковой про-

филактическое назначение ко-тримоксазола ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР), которые могут быть серьезными и даже угрожающими жизни. НР включали тошноту, диарею, реакции гиперчувствительности (сыпь, лихорадка), повышение уровней креатинина и трансаминаз, лейкопению, редко – такие тяжелые иммуноопосредованные реакции, как синдром Стивенса – Джонсона и асептический менингит. Среди больных с системными РЗ частота НР при профилактическом применении ко-тримоксазола составляла 8,5–20% [31, 32]. Абсолютное большинство НР у этих пациентов претерпевало полное обратное развитие после отмены препарата. Подчеркивается, что при назначении ко-тримоксазола пациентам с РЗ, принимающим метотрексат, могут наблюдаться цитопенические реакции, вплоть до выраженной супрессии костного мозга, поскольку оба этих препарата ингибируют дигидрофолатредуктазу [33].

При непереносимости ко-тримоксазола альтернативой для профилактики ППн могут служить дапсон, пентамидин, атоваквон, примахин в сочетании с клиндамицином, но эффективность и переносимость этих препаратов у больных РЗ не изучена.

## ПРОФИЛАКТИКА ППН ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ РЗ

### Васкулиты

Среди всех РЗ наиболее надежные данные в поддержку необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Согласно ретроспективным исследованиям, частота ППн при ГПА составляет 60–120 случаев на 10 000 пациенто-лет [14, 29]. По данным метаанализа, включавшего 529 больных ГПА, ППн развилась в 125 случаев, из которых в 47% наблюдали летальный исход [18]. По мнению французских авторов, УП также относится к РЗ с высоким риском развития ППн (ОР 18,3 95% ДИ 4,9–63,4) [34]. Имеются отдельные сообщения о развитии ППн у больных микроскопическим полиангиитом [9, 35].

Определенные представления о пользе профилактики ППн при васкулитах дают клинические исследования. В работе французских ученых, изучавших эффективность и переносимость различных схем применения ЦФ у больных ГПА, ППн развилась у 10 (20%) из 50 больных. Учитывая высокую частоту ППн в течение первых 12 мес. лечения, в дальнейшем в протокол исследования было включено применение ко-тримоксазола с профилактической целью [24]. В исследовании RITUXVAS сопоставляли эффективность и безопасность РТМ и ЦФ в плане индукционной терапии у больных ANCA-ассоциированным васкулитом (ANCA-AB) с поражением почек. ППн не наблюдали ни в одном случае [36]. В ходе продолженной части сходного по дизайну исследования RAVE, где все пациенты (n = 197) получали профилактику ко-тримоксазолом, ППн развилась только у 1 больного, что связывают с низкой комплаентностью [37]. В исследовании L. Guillevin и соавт., включавшем 115 больных ANCA-AB, которые получали РТМ или азатиоприн в режиме поддерживающей терапии, профилактику ко-тримоксазолом назначали пациентам с количеством CD4+ < 250/мл. ППн развилась только в 1 случае [38]. Авторы

крупного обзора проанализировали инфекционные осложнения, возникавшие при лечении ANCA-AB, и пришли к заключению, что профилактика ППн в период индукционной терапии необходима всем пациентам до тех пор, пока суточная доза ГК превышает 10 мг, а количество CD4+ < 300/мл [39]. Эксперты EULAR поддерживают профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных с ANCA-AB, получающих терапию ЦФ при отсутствии противопоказаний [40]. Фармакоэкономический анализ профилактики ко-тримоксазолом у больных ГПА продемонстрировал увеличение числа лет, скорректированных по качеству жизни (QALY), и экономию расходов более чем на 1 000 долл. [41].

По мнению R. Wolfe и J. Peacock, потребность в профилактике ППн у больных ГПА на протяжении индукционной терапии ЦФ и/или РТМ сомнений не вызывает. У больных с иными ANCA-AB необходимость профилактики следует оценивать в каждом конкретном случае, принимая во внимание суточную дозу ГК, уровень лимфоцитоза и число CD4+ [28].

### Системная красная волчанка

Большинство больных СКВ, получающие ГК в высоких дозах или цитостатические препараты, имеют повышенную восприимчивость к инфекциям. Эта проблема получила свое отражение в результатах недавнего опроса практикующих ревматологов, где 50% респондентов сообщили о назначении профилактики ко-тримоксазолом больным СКВ, получающим терапию ЦФ. Однако из 76 156 больных СКВ, получавших лечение ЦФ, диагностировано только 121 случай ППн, что составило 15,88 на 10 000 пациентов [5]. В других исследованиях получены аналогичные данные, свидетельствующие о том, что частота ППн у больных СКВ, получающих цитостатическую терапию, остается достаточно низкой. Кроме того, обращает на себя внимание повышенная встречаемость НР у больных СКВ при приеме сульфаниламидных препаратов. Так, в исследовании «случай – контроль» возникновение аллергических реакций, наиболее частой из которых была кожная сыпь, отмечали у 31% больных СКВ при приеме сульфаниламидов. Среди этих пациентов в 21% случаев наблюдали обострение основного заболевания [42]. J. Pore и соавт. констатировали значимо большую частоту НР у больных СКВ при лечении сульфаниламидами по сравнению с таковой у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (52% и 19% соответственно,  $p < 0,003$ ) [43]. По данным ретроспективного анализа медицинской документации 312 больных с системными РЗ, получавших профилактику по поводу ППн, отмечено преобладание НР в группе больных СКВ (11%) по сравнению с пациентами, страдавшими различными заболеваниями легких (2,67%). При этом позитивность по антителам к рибонуклеопротеиду расценена как значимый фактор риска НР (ОШ 5,8 95% ДИ 1,5–24,9,  $p = 0,01$ ) [44].

Учитывая низкую встречаемость ППн у больных СКВ, даже получающих терапию цитостатиками, имеется недостаточно доказательств в пользу всеобщего применения ко-тримоксазола в качестве превентивного средства с

учетом высокой частоты НР со стороны последнего при данной патологии.

### Воспалительные миопатии

При воспалительных миопатиях, включающих ДМ и ПМ, ППн встречается реже, чем при ГПА, но более часто, чем при СКВ. Частота ее составляет 6%, или 20 случаев на 10 000 пациенто-лет [14, 18]. Летальность от ППн в данной группе больных колеблется от 33 до 56% [9, 10, 12, 13, 18]. Подобно другим системным РЗ факторы риска летальности от пневмоцистоза при ДМ/ПМ не определены. Для этих РЗ рекомендуется индивидуальный подход при решении вопроса о профилактике ППн с учетом дозы ГК, уровня лимфоцитоза и количества CD4+.

### Воспалительные заболевания суставов

В *таблице 1* представлены данные о частоте ППн среди больных с воспалительными заболеваниями суставов (в абсолютном большинстве случаев – РА).

Обращает на себя внимание выраженный диссонанс в частоте ППн в европейской и североамериканской когортах больных, с одной стороны, и в работах японских авторов – с другой. На протяжении 3-летнего проспективного наблюдения за больными, включенными во французский регистр RATIO и получавшими иФНО- $\alpha$  по поводу болезни Крона и различных воспалительных заболеваний суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), частота ППн была крайне низкой [50]. Аналогичные данные были получены в Европе и США другими исследователями [47–49, 54]. В то же время в исследованиях, выполненных в Японии, частота ППн была достаточно высокой, в связи с чем авторами предложены различные схемы профилактики данной инфекции [51–53, 55]. В дальнейшем по инициативе национального Института здоровья (США) было выполнено ретроспективное исследование с анализом базы данных всех госпитализированных пациентов с РА, проживавших в штате Калифорния в течение 10 лет. Скорректированные по полу и возрасту ежегодные показатели частот ППн у больных РА колебались от 0,6 до 4 случаев на 100 000 пациенто-лет [56]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в США J. Baddley и соавт., были получены сходные результаты. Среди 33 324 больных, получавших иФНО- $\alpha$  по поводу различных воспалительных заболеваний суставов, ППн диагностирована лишь в 16 (0,05%) слу-

**Таблица 1.** Частота ППн при воспалительных заболеваниях суставов [45, в модификации]

Страна, период времени	Длит. катамнеза (пациенто-лет)	Частота ППн (на 1000 пациенто-лет)	Библиография
Сев. Америка, 1999–2010	17712	< 0,01	[46]
США, 1998–2007	28493	0,56	[47]
Великобритания, 2001–2005	9868	0	[48]
США, 2001–2006	15047	0,14	[49]
Франция, 2004–2007	57711	0,087	[50]
Япония, 2003–2004	2500	8,8	[51]
Япония, 2005–2006	3272	4,6	[52]
Япония, 2003–2008	582	5	[53]
США, 2000–2005	1765	0,07	[54]

чаях. При этом встречаемость ППн у больных РА, получавших иФНО- $\alpha$ , не отличалась от таковой среди пациентов, находившихся на лечении БПВП – 0,056 и 0,051 на 10 000 пациенто-лет соответственно [47]. По данным крупного метаанализа, включавшего более 30 000 больных РА, ППн имела место в 8 случаях, при этом не выявлено значимой ассоциации ее развития с применением ГИБП [57].

Таким образом, в настоящее время большинством экспертов не поддерживается необходимость рутинного назначения профилактики ППн у всех больных РА и другими воспалительными заболеваниями суставов, в т. ч. при лечении ГИБП.

### Системная склеродермия

В литературе имеется очень мало данных о роли профилактики ППн при системной склеродермии (ССД). В одной серии наблюдений частота ППн у больных ССД составила 8 случаев на 10 000 госпитализаций в год [3]. В другом исследовании, включавшем 117 больных ССД, на протяжении всего катamnестического периода, составившего 310 пациенто-лет, случаев ППн не наблюдали [58]. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (Scleroderma Lung Study) о частоте ППн не сообщалось [59].

### РЕКОМЕНДАЦИИ

Принимая во внимание, что лимфопения, низкое содержание CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и иммуносупрессия вносят свой вклад в развитие инфекционных осложнений, рядом авторов были представлены рекомендации по профилактике ППн с учетом вышеназванных факторов. Так, E. Sowden и соавт. предложили руководствоваться количеством CD4<sup>+</sup>-клеток спустя 1 месяц иммуносупрессивной терапии у больных, удовлетворяющих следующим критериям: 1) суточная доза ГК > 15 мг в преднизолоновом эквиваленте; 2) длительность ГК-терапии более 3

мес.; 3) лимфопения <600 клеток/мл. Профилактика рекомендуется при количестве CD4<sup>+</sup> < 200/мл, если больной относится к одной из групп риска, в которой ежегодная частота ППн превышает 9% [8]. Y. Zhang и соавт. рекомендуют назначать профилактику ППн всем больным системными РЗ, получающим иммуносупрессивную терапию или таковой с ППн в анамнезе [35]. M. Demoguelle и соавт. предлагают назначать профилактику ППн больным системными РЗ при наличии 2 или более факторов из следующих: 1) применение ГК в дозе  $\geq 20$  мг/сут более 4 недель; 2) применение  $\geq 2$  болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов; 3) число лимфоцитов  $\leq 350$  клеток/мл или наличие фонового паренхиматозного заболевания легких [25].

Недавно R. Wolfe и J. Peacock предложили свой вариант рекомендаций по профилактике ППн, осуществляемой в зависимости от конкретного РЗ, дозы ГК и сопутствующих факторов (табл. 2) [28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ППн представляет собой серьезное осложнение со значимой летальностью у больных РЗ. Однако большинство информации по этой проблеме составляют описания случаев и ретроспективные исследования. С учетом неоднозначных данных о рисках, касающихся конкретных РЗ или определенной иммуносупрессивной терапии, имеющих высокую прогностическую значимость в отношении развития пневмоцистной инфекции, а также принимая во внимание отсутствие точных лабораторных тестов, которые можно было бы включить в прогностический алгоритм для определения вероятности этой инфекции, создание всеобъемлющего, основанного на доказательных принципах руководства по профилактике ППн в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Проведение рандомизированных клинических исследований для получения информации о принятии решений и оценки качества профилактики ППн маловероятно, поскольку такие работы потребуют очень большого количества пациентов и достаточно длительных сроков наблюдения за ними. Более того, низкая частота ППн среди больных РЗ в США и Европе свидетельствует о том, что всеобщая рутинная профилактика данной инфекции не оправданна, а широкое применение с этой целью ко-тримоксазола может склонить соотношение риск/польза в сторону первого.

Отсутствие доказательных данных и, как следствие, согласованного руководства затрудняет эффективное внедрение профилактики ППн в клиническую практику у больных РЗ. Определенными ориентирами для практических врачей могут служить упоминавшиеся выше алгоритмы профилактики ППн. Однако эти алгоритмы, несомненно, небесспорны, они требуют обсуждения и подлежат дальнейшей доработке (или переработке) по мере накопления новых данных в области профилактики ППн у больных РЗ. В современном мире постоянно нарастающего количества доказательств иногда мы должны полагаться на медицину как искусство до тех пор, пока эти доказательства не станут очевидными [28].

**Таблица 2. Рекомендации по профилактике ППн у больных системными РЗ [28, в модификации]**

Заболевание	Профилактика	Кому	Особые факторы
ГПА	Да	Все больные в период индукционной терапии	Нет
СКВ	Условно <sup>1</sup>	Высокие дозы ГК	Лимфопения <sup>2</sup> Низкое количество CD4 <sup>+</sup> <sup>3</sup> Имуносупрессивные схемы терапии
ПМ/ДМ	Условно <sup>1</sup>	Высокие дозы ГК	Лимфопения <sup>2</sup> Низкое количество CD4 <sup>+</sup> <sup>4</sup> Тяжелые формы болезни
УП, ANCA-AB	Условно <sup>1</sup>	Индукционная терапия и/или высокие дозы ГК	Лимфопения <sup>2</sup> Низкое количество CD4 <sup>+</sup> <sup>4</sup>
РА	Нет	-	-
ГКА	Нет	-	-
ССД	Нет	-	-

<sup>1</sup> Рекомендация «условно» означает, что существует недостаточно доказательств для широкого применения, поэтому вопрос о профилактике решается в индивидуальном порядке, принимая во внимание вышеуказанные особые факторы. – <sup>2</sup> При содержании лимфоцитов <500 клеток/мл. – <sup>3</sup> При содержании CD4<sup>+</sup> <350 клеток/мл. – <sup>4</sup> При содержании CD4<sup>+</sup> <200 клеток/мл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 31 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Pneumocystis pneumonia. Данные на сайте www.cdc.gov/fungal/diseases/pneumocystis-pneumonia (2014). Дата обращения: 4 сентября 2017 г.
3. 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.
4. Cettomai D, Gelber AC, Christopher-Stine L. A survey of rheumatologists' practice for prescribing pneumocystis prophylaxis. *J Rheumatol*, 2010, 37(4): 792–9.
5. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, et al. Prophylactic antibiotic usage for pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologist and the review of literature. *J Clin Rheumatol*, 2008, 14: 267–72.
6. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(9): 1052–9.
7. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимина В.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2-е изд., испр. доп. М., 2014, 75 с.
8. 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.
9. Li J, Huang XM, Fang WG, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol*, 2006, 12(3): 114–7.
10. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(2): 155–65.
11. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1996, 23(7): 1186–8.
12. Chen M, Tian X, Qin F, et al. Pneumocystis pneumonia in patients with autoimmune disease: a retrospective study focused on clinical characteristics and prognostic factors related to death. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139144. doi: 10.1371/journal.pone.0139144.
13. Teichtahl AJ, Morrisroe K, Cicciello S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in connective tissue diseases: comparison with other immunocompromised patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45: 86–90.
14. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54: 991–4.
15. Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, et al. Prediction of and prophylaxis against pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol*, 2005, 15: 91–6.
16. Porges AJ, Beattie SL, et al. Patients with systemic lupus erythematosus at risk for pneumocystis carinii pneumonia. *J Rheumatol*, 1992, 19: 1191–4.
17. Mansharamani NG, Balachandran D, et al. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest*, 2000, 118(3): 712–20.
18. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systemic review. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 663–70.
19. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *Kansenshogaku Zasshi*, 1999, 73(11): 1123–9.
20. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4): 671–673.
21. Park JW, Curtis JR, Moon J, et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 2017, published online November 1.
22. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71(1): 5–13.
23. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in giant cell arteritis: a case series. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(5): 761–5.
24. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(12): 2187–98.
25. 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.
26. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*, 2007 Jun, 52(6): 1481–4.
27. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008, 47(8): 1256–7.
28. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(6): 35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6.
29. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 795–9.
30. Godeau B, Coutant-Perronne V, Huong DLT, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol*, 1994, 21(2): 246–51.
31. Vananuvat P, Suwanalai P, Sungkanuparph S, et al. Primary prophylaxis in pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41: 497–502.
32. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, et al. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*, 2009, 14: 265–7.
33. Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 2010, 37(7): 1416–21.
34. Fillatre P, Decaux O, Joneau S, et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*, 2014, 127(12): 1242.e11-7.
35. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int*, 2014, 34: 1765–71.
36. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*, 2010, 363: 211–20.
37. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 417–27.
38. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771–80.
39. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 346–68.
40. 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.
41. Chung JB, Armstrong K, Schwartz S, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8): 1841–8.
42. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*, 1992, 19(2): 265–9.
43. Pope J, Jerome D, Fenlon D, et al. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2003, 30: 480–4.
44. Maezawa R, Kurasawa K, Arai S, et al. Positivity for anti-RNP antibody is a risk factor for adverse effects caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, a prophylactic agent for P. jirovecii pneumonia, in patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*, 2013, 23: 62–70.
45. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(10): 445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
46. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1409–22.
47. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Nov, 73(11): 1942–8.
48. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2368–76.
49. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*, 2010 Feb, 69(2): 380–6.
50. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(4): 616–23.
51. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2): 189–94.
52. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*, 2009, 36(5): 898–906.
53. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. *J Rheumatol*, 2011, 38(7): 1258–64.
54. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1384–9.
55. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9(Suppl 1): 29–40.
56. Louie GH, Wang Z, Ward MM. Trends in hospitalizations for Pneumocystis jirovecii pneumonia among patients with rheumatoid arthritis in the US: 1996–2007. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3826–7.
57. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(12): 1649–57.
58. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, et al. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(3): 277–83.
59. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2655–66.