

# Глюкокортикоиды и инфекции в ревматологии

\*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФБГНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

## Резюме

Глюкокортикоиды (ГК) — широко распространённые противовоспалительные препараты, используемые в медицинской практике. Иммуносупрессивное действие системных ГК и повышенная восприимчивость к инфекциям хорошо известны. Рандомизированные контролируемые исследования применения ГК в низких дозах и в короткие сроки, как правило, не выявляли повышенного риска коморбидных инфекций (КИ) или показали его отсутствие. Однако наблюдательные исследования в условиях реальной клинической практики неизменно демонстрируют дозозависимое увеличение риска серьёзных КИ, в т. ч. оппортунистических (пневмоцистной пневмонии, опоясывающего лишая и туберкулёза). В обзоре представлены основные иммунологические эффекты ГК, повышающие восприимчивость к КИ. Проанализированы риски КИ у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), получающих ГК с учётом влияния доз, длительности их применения в сочетании с биологическими факторами макроорганизма, а также сопутствующей иммуносупрессивной терапией. Врачам следует активно оценивать соотношение пользы и риска системных ГК у больных ИВРЗ и принимать профилактические меры для предупреждения инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды; иммуновоспалительные ревматические заболевания; инфекции; пневмоцистная пневмония; туберкулёз; герпес-вирусные инфекции; вирусный гепатит В; COVID-19

**Для цитирования:** Белов Б. С., Муравьева Н. В. Глюкокортикоиды и инфекции в ревматологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (9–10): 91–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-91-104>. EDN: DOSOTM.

# Glucocorticoids and Infections in Rheumatology

\*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA

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

## Abstract

Glucocorticoids (GCs) are widespread anti-inflammatory drugs used in medical practice. The immunosuppressive effect of systemic GCs and increased susceptibility to infections are well known. Randomized controlled trials of the use of GCs in low doses and in short periods, as a rule, did not reveal an increased risk of comorbid infections (CI) or even showed its absence. However, observational studies in real clinical practice consistently demonstrate a dose-dependent increase in the risk of serious CI, including opportunistic ones (pneumocystis pneumonia, shingles, and tuberculosis). The review presents the main immunological effects of GCs that increase susceptibility to CI. The risks of CI in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) receiving GCs were analyzed, taking into account the effect of doses, the duration of their use in combination with biological factors of the macroorganism, as well as concomitant immunosuppressive therapy. Physicians should actively evaluate the benefit-risk ratio of systemic GCs in patients with IIRD and take preventive measures to prevent infectious complications.

**Keywords:** glucocorticoids; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; infections; pneumocystis pneumonia; tuberculosis; herpes virus infections; hepatitis B virus; COVID-19.

**For citation:** Belov B. S., Muravyeva N. V. Glucocorticoids and infections in rheumatology. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (9–10): 91–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-91-104>. EDN: DOSOTM. (in Russian)

## Введение

Глюкокортикоидные гормоны (ГК) триумфально вошли в арсенал противоревматических препаратов в 1949 г., когда Р. Ненч сообщил о выраженном клиническом эффекте «субстанции Е» при ревматоидном артрите (РА) [1]. Несмотря на то, что ГК применяются в медицине уже в течение

более 75 лет, они по-прежнему играют ключевую роль в терапии многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и представляют собой наиболее часто используемый класс противовоспалительных лекарственных средств, несмотря на появление инновационных методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В частности, ГК по-

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)



EDN: DOSOTM

\*Correspondence to:  
E-mail: [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)



прежнему используются в современных стратегиях лечения РА с целью быстрого подавления активности заболевания и создания терапевтического «моста» с медленно нарастающим эффектом базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Практически всем пациентам с ревматической полимиалгией, гигантоклеточным артериитом, системными васкулитами и системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике назначаются пероральные и инфузионные ГК.

## ГК и инфекции

Однако по мере накопления клинического опыта применения ГК стало очевидным, что эти средства, наряду с положительными эффектами, способны оказывать на организм и многоплановое отрицательное действие. В частности, хорошо известна взаимосвязь иммуносупрессивного действия ГК и повышенной восприимчивости к инфекциям (табл. 1). Повышенный риск коморбидной инфекции (КИ) обусловлен множеством факторов, включая дозу, продолжительность и интенсивность лечения ГК, а также сложным взаимодействием с индивидуальными биологическими и клиническими факторами хозяина, наряду с одновременным применением иммуносупрессивной терапии.

Как видно из табл. 1, ГК обладают множественными противовоспалительными и иммунодепрессивными эффектами. Они воздействуют практически на все иммунные клетки, и их конкретные эффекты зависят от дифференцировки и состояния клеточной активации. Они противодействуют дифференцировке макрофагов, а также подавляют продукцию макрофагами интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. ГК также подавляют туморцидную и микробицидную активность активированных макрофагов, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и нарушают высвобождение ими лизосомальных ферментов, окислительный взрыв и хемотаксис к воспалённому участку. ГК могут вызывать выраженную лимфопению, затрагивающую все субпопуляции лимфоцитов; они подавляют активацию Т-клеток, ингибируя интерлейкины 2, 3, 4 и 6. ГК могут нарушить созревание двойных положительных Т-лимфоцитов (CD4+ CD8+), которые составляют большую часть популяции тимоцитов, поскольку эти клетки очень чувствительны к апоптозу, вызываемому данными препаратами. ГК также оказывают иммуносупрессивное действие на созревание и функционирование дендритных клеток (антиген-презентирующих клеток, которые могут взаимодействовать с наивными Т-клетками, запуская адаптивный иммунный ответ). ГК также способны снижать продукцию антимик-

робных полипептидов (например, кателицидинов, дефензинов, лизоцима), представляющих собой важнейший компонент врождённого иммунитета. В конечном итоге ГК уменьшают состав и активацию иммунных клеток в месте инфекции и ослабляют воспалительную реакцию, необходимую для устранения инфекционного патогена.

## ГК и инфекции при ИВРЗ

Прежде чем обсуждать влияние ГК-терапии, необходимо подчеркнуть, что пациенты с ИВРЗ, по всей видимости, исходно подвержены повышенному риску инфицирования по сравнению с общей популяцией, независимо от приёма иммуномодулирующих препаратов, что в первую очередь связано с высокой активностью основного заболевания. Так, по данным исследования, выполненного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, высокая активность воспалительного процесса была ведущим фактором риска развития пневмонии у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) (ОШ 15,5, 95% ДИ 5,3–45,1 и ОШ 11,6, 95% ДИ 3,2–41,3 соответственно) [3].

A. L. Smitten и соавт. [4] проанализировали данные 24 530 пациентов с РА из базы PharMetrics и 500 000 контрольных пациентов без РА. Они зафиксировали скорректированную по возрасту и полу заболеваемость госпитализированными КИ, составившую 4,4 и 2,2 на 100 человеко-лет в когортах с РА и без РА соответственно. Популяционное исследование в Миннесоте выявило заболеваемость госпитализированными КИ, равную 9/100 человеко-лет среди пациентов с РА по сравнению с 5/100 у пациентов без РА. После коррекции по возрасту, полу, употреблению табака, использованию ГК и других факторов они обнаружили, что у пациентов с РА по-прежнему был более высокий риск инфицирования (отношение рисков Hazard ratio (HR) 1,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52–2,21). Этот повышенный риск инфицирования, вероятно, является многофакторным и обусловлен нарушением иммунной регуляции и поражением суставов/органов, связанным с заболеванием [5]. Другие ИВРЗ, такие как СКВ, также имеют более высокие показатели инфицирования, вероятно, из-за нарушения клеточного и гуморального иммунитета [6–8].

Текущая доказательная база, описывающая риск КИ, связанных с ГК, в значительной степени получена из рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных исследований (как популяционных, так и одно- или многоцентровых) (табл. 2). В целом, отдельные РКИ сообщали о небольшом количестве инфекций. Тем не менее, наблюдательные исследования неизменно показывали повышенный риск при при-

Таблица 1. Иммунологические эффекты ГК [2]

Table 1. Immunological effects of GCs [2]

Тип клетки	Влияние ГК на клеточные реакции	Лабораторные результаты	Клинические последствия
Нейтрофилы	↑ Продукция ↓ Экстравазация	Нейтрофилез и нарушение фагоцитарной активности	↑ Риск распространённых бактериальных и вирусных КИ
Эозинофилы	↑ Апоптоз ↓ Сигнализация TLR	Эозинопения	↑ Риск грибковых КИ
Базофилы	↑ Апоптоз	Базопения и снижение выброса гистамина	Ограниченная клиническая значимость
Тучные клетки	↓ Продукция цитокинов, хемокинов и производных арахидоновой кислоты, а также экспрессия FcεRI	Снижение высвобождения гистамина и противоаллергическое действие	Ограниченная клиническая значимость
Макрофаги и моноциты	↑ Про-разрешающий цитокин ↓ Продукция воспалительных цитокинов, сигнализация TLR	Ограниченное влияние на функцию макрофагов, хотя и нарушается опсонизация и активация Т-хелперных	↑ Риск внутриклеточных КИ (например, <i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.), МБТ и грибковых инфекций клеток
Естественные клетки-киллеры	↑ Активация ↓ Продукция воспалительных цитокинов	Сниженная цитотоксичность	↑ Риск вирусных КИ или их реактивации (например герпес-вирусных, ЦМВ) и грибковых инфекций
Дендритные клетки	↑ Апоптоз ↓ Продукция воспалительных цитокинов, презентация антигена, созревание	Снижение активности Т-клеток	Ограниченная клиническая значимость (хотя существенно влияет на реакцию Т-клеток)
Т-клетки (клетки CD4)	↑ Апоптоз ↓ Клеточный ответ Th1 > Th2 и Th17 ↓ Продукция воспалительных цитокинов, сигналинг Т-клеток	Уменьшение количества циркулирующих Т-хелперных клеток с переходом от клеточного иммунитета к гуморальному иммунитету	↑ Риск бактериальных, вирусных и грибковых КИ или их реактивации, включая внутриклеточные (например, <i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.) и оппортунистические КИ (например, МТВ, пневмоцистоз, кандидоз, криптококкоз, аспергиллёз, стронгилоидоз)
Цитотоксические Т-клетки (CD8+ Т-клетки)	↑ Апоптоз ↓ Продукция воспалительных цитокинов, сигналинг Т-клеток	Сниженная цитотоксичность	↑ Риск вирусных КИ или реактивации (герпес-вирусные, ЦМВ)
В-клетки	↑ BAFF, IL-10, Blimp-10, апоптоз ↓ Сигналинг рецепторов В-клеток и сигналинг TLR-7	Уменьшение количества циркулирующих В-клеток и снижение уровня иммуноглобулинов в плазме, за исключением IgE	↑ Риск <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

**Примечание.** ↑ — стимулирующие эффекты; ↓ — ингибирующие эффекты. BAFF (B-cell activating factor) — фактор активации В-клеток; Blimp1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1) — белок, индуцирующий созревание В-лимфоцитов; ЦМВ — цитомегаловирус; FcεRI (Fc epsilon RI) — высокоаффинный рецептор для Fc-региона иммуноглобулина E; IL — интерлейкин; МБТ — микобактерии туберкулёза; Th — Т-хелпер; Th1 — Т-хелпер 1-го типа; Th2 — Т-хелпер 2-го типа; Th17 — Т-хелпер 17-го типа; TLR (Toll-like receptor) — Толл-подобный рецептор. **Note.** ↑ — stimulating effects; ↓ — inhibitory effects. BAFF — B-cell activating factor; Blimp1 — B-lymphocyte-induced maturation protein 1; ЦМВ — cytomegalovirus; FcεRI (Fc epsilon RI) — a high-affinity receptor for the Fc region of immunoglobulin E; IL — interleukin; МБТ — *Mycobacterium tuberculosis*; Th — T-helper; Th1 — T-helper type 1; Th2 — T-helper type 2; Th17 — T-helper type 17; TLR — Toll-like receptor.

менении ГК. В большинстве этих исследований суточные дозы преднизолона делились на категории «низких», «умеренных» и «высоких». С определённой степенью условности, большинство исследований рассматривают в качестве «низкой» дозу преднизолона ≤ 5 мг/сут или в некоторых случаях ≤ 7,5 мг/сут. Длительность терапии также

важна, но, возможно, менее чётко определена с точки зрения сопутствующего инфекционного риска. Точные дозировки и продолжительность, которые существенно меняют соотношение пользы и риска для ГК, вероятно, варьируются в зависимости от индивидуума и его основных факторов риска инфекции.

**Таблица 2. КИ у пациентов с АИВЗ, получающих ГК**

**Table 2. CI in patients with autoimmune inflammatory diseases receiving GCs**

Автор [библ. источник]	Характеристика исследования	Основные результаты
<b>КИ в целом</b>		
Smitten A. L. и соавт. [4]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =11 505)	Серьёзные КИ: ГК в целом: ОР 1,92; 95% ДИ 1,67–2,21, ГК ≤ 5 мг/сут: ОР 1,32; 95% ДИ 1,06–1,63, ГК 6–10 мг/сут: ОР 1,94; 95% ДИ 1,53–2,46, ГК > 10 мг/сут: ОР 2,98; 95% ДИ 2,41–3,69
Doran M. F. и соавт. [5]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =609)	Серьёзные КИ: ГК в целом, ОР 1,56; 95% ДИ 1,2–2,01
Yang S. C. и соавт. [6]	Ретроспективное когортное, СКВ: ГК (+) ( <i>n</i> =1850), ГК (-) ( <i>n</i> =7400)	Оппортунистические КИ: ГК в целом: сОР 39,73; 95% ДИ 13,15–120,01 ГК 7,5–15 мг/сут: сОР 1,4; 95% ДИ 0,8–2,5 ГК 15–30 мг/сут: сОР 1,7; 95% ДИ 1,02–2,9 ГК 30–60 мг/сут: сОР 1,96; 95% ДИ 1,17–3,28 ГК > 60 мг/сут: сОР 2,24; 95% ДИ 1,26–4,00
Abe K. и соавт. [8]	Проспективное когортное, СКВ ( <i>n</i> =509)	Серьёзные КИ, требующие госпитализации: ГК 0–2,5 мг/сут: контроль ГК 2,6–5,0 мг/сут: ОР 2,7; 95% ДИ 0,9–8,0 ГК 5,1–7,5 мг/сут: ОР 6,8; 95% ДИ 2,2–21,3 ГК 7,6–15 мг/сут: ОР 7,7; 95% ДИ 2,4–24,9
Franklin J. и соавт. [9]	Проспективное когортное, РА ( <i>n</i> =530)	Серьёзные КИ: ГК в целом ОР 2,2; 95% ДИ 1,5–3,4
Lacaille D. и соавт. [10]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =12 302)	Серьёзные КИ: ГК в целом, ОР 1,9; 95% ДИ 1,75–2,05
Lane M. A. и соавт. [11]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =20814)	Серьёзные КИ: ГК в целом, HR 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43
Crowson C. S. и соавт. [12]	Популяционное когортное РА ( <i>n</i> =584)	Серьёзные КИ: ГК ≤ 10 мг/сут: HR 1,74; 95% ДИ 1,35–2,24, ГК > 10 мг/сут: HR 3,6; 95% ДИ 1,9–6,82
Curtis J. R. и соавт. [13]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =5326)	Серьёзные КИ: ГК < 5 мг/сут: HR 1,49; 95% ДИ 0,82–2,72, ГК 5–10 мг/сут: HR 1,46; 95% ДИ 0,84–2,54, ГК > 10 мг/сут: HR 1,85; 95% ДИ 1,21–2,85
Wilson J. C. и соавт. [14]	Ретроспективное «случай–контроль», РА и без РА ( <i>n</i> =34050 в каждом)	Серьёзные КИ: ГК в целом: сОР 1,41; 95% ДИ 1,25–1,59, текущее применение ГК: сОР 1,77; 95% ДИ 1,54–2,04; кумулятивная доза ГК: < 700 мг: сОР 1,31; 95% ДИ 1,11–1,54, ≥ 700 < 3500 мг: сОР 1,52; 95% ДИ 1,30–1,77, ≥ 3500 < 7000 мг: сОР 1,43; 95% ДИ 1,16–1,76, ≥ 7000 мг: сОР 1,56; 95% ДИ 1,24–1,97
Grijalva C. G. и соавт. [15]	Ретроспективное когортное, РА ( <i>n</i> =10484), ПСО или СпА ( <i>n</i> =3215)	Серьёзные КИ: РА: ГК < 5 мг/сут: HR 1,32; 95% ДИ 1,1–1,58, ГК 5–10 мг/сут: HR 1,78; 95% ДИ 1,47–2,15, ГК > 10 мг/сут: HR 2,95; 95% ДИ 2,41–3,61 ПСО+СпА: ГК < 5 мг/сут: HR 1,15; 95% ДИ 0,75–1,77 ГК 5–10 мг/сут: HR 2,01; 95% ДИ 1,08–3,73 ГК > 10 мг/сут: HR 2,77; 95% ДИ 1,44–5,32
Widdifield J. и соавт. [16]	Ретроспективное когортное, пожилые пациенты, РА ( <i>n</i> =4978)	Серьёзные КИ: ГК ≤ 5 мг/сут: ОР 3,96; 95% ДИ 3,67–4,27, ГК 6–9 мг/сут: ОР 4,28; 95% ДИ 3,70–4,96, ГК 10–19 мг/сут: ОР 5,93; 95% ДИ 5,42–6,59, ГК ≥ 20 мг/сут: ОР 7,57; 95% ДИ 6,87–8,34
Dixon W. G. и соавт. [17]	Ретроспективное «случай–контроль», пожилые пациенты, РА ( <i>n</i> =16207)	Серьёзные КИ: ГК в целом: сОР 1,72; 95% ДИ 1,53–1,94; текущее применение ГК: сОР 1,84; 95% ДИ 1,64–2,16; любое применение ГК за последние 30 дней: сОР 2,08; 95% ДИ 1,86–2,33; любое применение ГК

Продолжение табл. 2  
Continuation of Table 2

Автор [библ. источник]	Характеристика исследования	Основные результаты
		за последние 90 дней: сОР 2,26; 95% ДИ 2,02–2,54; средняя суточная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона): сОР 1,07; 95% ДИ 1,06–1,08; средняя суточная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона): сОР 1,09; 95% ДИ 1,08–1,11; максимальная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона): сОР 1,03; 95% ДИ 1,02–1,03; максимальная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона): сОР 1,02; 95% ДИ 1,01–1,02
Schneeweiss S. и соавт. [18]	Ретроспективное когортное, пожилые пациенты, РА ( $n=15597$ )	Серьезные бактериальные КИ: ГК в целом (по сравнению с МТ) aRR 2,34; 95% ДИ 0,46–3,75; ГК $\leq 5$ мг/сут, aRR 1,34; 95% ДИ 1 0,85–2,13; ГК 6–9 мг/сут, aRR 1,53; 95% ДИ 1 0,95–2,48; ГК 10–19 мг/сут, aRR 2,97; 95% ДИ 1 1,89–4,7; ГК $\geq 20$ мг/сут, aRR 5,48; 95% ДИ 1 3,29–9,11;
Greenberg J. D. и соавт. [19]	Проспективное когортное, РА ( $n=3826$ )	КИ в целом: ОР 1,05; 95% ДИ 0,97–1,15, ГК $> 10$ мг/сут: ОР 1,3; 95% ДИ 1,11–1,53, ОИ: ОР 1,63; 95% ДИ 1,20–2,21
Gale S. и соавт. [20]	Ретроспективное когортное, ГКА ( $n=8781$ )	Серьезные КИ: ГК в целом: ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,1
Tanaka Y. и соавт. [21]	Ретроспективное когортное, РП ( $n=373$ )	Серьезные КИ: ГК $< 7,6$ мг/сут: контроль ГК 7,6–10,2 мг/сут: сОР 0,57; 95% ДИ 0,2–1,5 ГК 10,3–13,2 мг/сут: сОР 0,47; 95% ДИ 0,2–1,4 ГК $> 13,3$ мг/сут: сОР 0,5; 95% ДИ 0,2–1,5
Mehta V. и соавт. [22]	Проспективное когортное, РА ( $n=20361$ ), невоспалительные РМЗ ( $n=6176$ )	Серьезные КИ: ГК в целом: HR 1,3; 95% ДИ 1,2–1,5
Migita K. и соавт. [23]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=604$ )	Серьезные КИ: ГК $> 29,9$ мг/сут: HR 1,7; 95% ДИ 1,01–2,9
Best J. H. и соавт. [24]	Ретроспективное когортное, ГКА ( $n=785$ )	Серьезные КИ — частота: ГК $\leq 13,75$ мг/сут — 16,8%, ГК $> 13,75 \leq 25$ мг/сут — 21,2%, ГК $> 13,75 \leq 25$ мг/сут — 21,2%, ГК $> 25 \leq 40$ мг/сут — 22,2%, ГК $> 40$ мг/сут — 24,8%
Katz P. и соавт. [25]	Продольное когортное, СКВ ( $n=512$ )	Серьезные КИ: ГК в целом: сОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–2,2 ГК $> 7,5$ мг/сут: сОШ 2,0; 95% ДИ 1,2–3,2
Dixon W. G. и соавт. [26]	Метаанализ 21 РКИ и 42 ОИ, РА ( $n=528592$ )	Серьезные КИ: ГК в целом: РКИ — ОР 0,97, 95% ДИ 0,69–1,36 Когортные ОИ — ОР 1,55, 95% ДИ 1,35–1,79 ОИ «случай–контроль» — ОР 1,95, 95% ДИ 1,61–2,36
Palmowski A. и соавт. [27]	Метаанализ 6 исследований, РА ( $n=1078$ )	Серьезные КИ: ГК в целом: ОР 1,40, 95% ДИ 1,19–1,65
<b>ИДП/Пневмонии</b>		
Frodlund M. и соавт. [7]	Наблюдательное когортное, СКВ ( $n=5309$ )	Пневмония: ГК $< 5$ мг/сут: ОР 1,79; 95% ДИ 1,54–2,08 ГК 5–7,5 мг/сут: ОР 2,12; 95% ДИ 1,77–2,54 ГК $> 7,5$ мг/сут: ОР 3,14; 95% ДИ 2,62–3,76
Wolfe F. и соавт. [28]	Проспективное когортное, РА ( $n=6396$ )	Госпитализация по поводу пневмонии: ГК в целом: HR 1,7; 95% ДИ 1,5–2,1 ГК $< 5$ мг/сут: HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,6

Продолжение табл. 2  
Continuation of Table 2

Автор [библ. источник]	Характеристика исследования	Основные результаты
Frede N. и соавт. [29]	Ретроспективное когортное, СПА ( $n=330$ )	ГК > 5–10 мг/сут: HR 2,1; 95% ДИ 1,7–2,7 ГК > 10 мг/сут: HR 2,3; 95% ДИ 1,6–3,2
Zhou X. и соавт. [30]	Ретроспективное когортное, ПСШ+ИЗЛ ( $n=162$ )	ИДП: ГК в целом: ОР 9,24; 95% ДИ 1,65–51,88
<b>Гепатит В</b>		
Chen M. H. и соавт. [31]	Ретроспективное когортное, РА ( $n=2334$ )	ГК в целом: риск реактивации сОР 2,68, 95% ДИ 1,24–5,81
Lin W. T. и соавт. [32]	Ретроспективное когортное, СКВ ( $n=906$ )	ГК > 5 мг/сут: риск реактивации ОШ 15,5, 95% ДИ 1,4–166,5
Chen M. H. и соавт. [33]	Ретроспективное когортное, СКВ ( $n=607$ )	Риск реактивации: ГК в целом ОШ 4,8, 95% ДИ 1,7–13,3 ГК $\geq 10$ мг/сут ОШ 3,68, 95% ДИ 1,6–8,7
Li L. и соавт. [34]	Ретроспективное когортное, ( $n=716$ , в т. ч. ИВРЗ-368)	Риск 30-дневной летальности: ГК > 30 мг/сут, ОШ 1,99, 95% ДИ 1,2–3,5
<b>Mycobacterium spp.</b>		
González-Naranjo L. A. и соавт. [35]	Ретроспективное «случай–контроль», СКВ ( $n=67$ ), контроль ( $n=201$ )	Кумулятивная доза ГК за 12 мес. $\geq 1830$ мг, ОР, 2,74; 95% ДИ 1,26–5,98
Tam L. S. и соавт. [36]	Ретроспективное «случай–контроль», СКВ ( $n=526$ )	Кумулятивная доза ГК из расчета на 1 г препарата: ОР 1,23; 95% ДИ 1,04–1,45
Torres-González P. и соавт. [37]	Ретроспективное «случай–контроль», СКВ ( $n=5365$ )	Кумулятивная доза ГК <i>per os</i> $\geq 3$ г/год, ОШ 18,85, 95% ДИ 6,91–51,5
Lao M. и соавт. [38]	Ретроспективное когортное, СКВ ( $n=1108$ )	Кумулятивная доза ГК: ОШ=2,32, 95% ДИ 1,7–3,2
<b>Пневмоцистная пневмония (ПнП)</b>		
Katsuyama T. и соавт. [39]	Ретроспективное когортное, РА ( $n=702$ )	ГК в целом: ОР 11,4; 95% ДИ 1,4–90,9
Narigai M. и соавт. [40]	Проспективное «случай–контроль», РА ( $n=123$ )	ГК > 6 мг/сут: ОР 3,8; 95% ДИ 1,4–10,3
Hsu H. C. и соавт. [41]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=103117$ )	ГК > 10 мг/сут: сОР 9,2; 95% ДИ 6,2–13,5 ГК парентерально: сОР 5,03; 95% ДИ 3,5–7,3
Zhao Z. и соавт. [42]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=173$ )	ГК < 20 мг/сут: контроль ГК 20–40 мг/сут: ОР 8,0; 95% ДИ 2,8–23,1 ГК > 40 мг/сут: ОР 15,9; 95% ДИ 523–47,7
Park J. W. и соавт. [43]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=1092$ )	ГК 40–60 мг/сут: IRR 2,3; 95% ДИ 0,5–10,1 ГК > 60 мг/сут: IRR 3,4; 95% ДИ 1,2–10,0
Park J. W. и соавт. [44]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=732$ )	ГК-пульс-терапия: ОР 75,0; 95% ДИ 8,4–671,4
<b>Herpes zoster</b>		
Frodlund M. и соавт. [7]	Наблюдательное когортное, СКВ ( $n=5309$ )	ГК < 5 мг/сут: ОР 1,60; 95% ДИ 1,17–2,19 ГК 5–7,5 мг/сут: ОР 2,02; 95% ДИ 1,41–2,89 ГК > 7,5 мг/сут: ОР 3,14; 95% ДИ 2,23–4,42
Mok C. C. и соавт. [45]	Ретроспективное когортное, АИВЗ ( $n=1479$ )	ГК на мг/сут: ОР 1,04; 95% ДИ 1,03–1,05
Hu S. C. и соавт. [46]	Ретроспективное «случай–контроль», СКВ ( $n=4604$ )	ГК внутрь: сОШ 3,68; 95% ДИ 3,06–4,42 ГК внутривенно: сОШ 2,18; 95% ДИ 1,68–2,82
Pappas D. A. и соавт. [47]	Наблюдательное, РА ( $n=28852$ )	ГК 1–7,4 мг/сут: HR 1,12; 95% ДИ 0,87–1,46 ГК $\geq 7,5$ мг/сут: HR 1,78; 95% ДИ 1,20–2,63
Veetil V. M. и соавт. [48]	Ретроспективное когортное, РА ( $n=84$ ), контроль ( $n=44$ )	ГК в целом: HR 1,72; 95% ДИ 1,03–2,87
Winthrop K. L. и соавт. [49]	Ретроспективное когортное, ВЗС+ПсО ( $n=33324$ )	ГК 0–4 мг/сут: HR 1,37; 95% ДИ 1,08–1,72 ГК 5–9 мг/сут: HR 1,18; 95% ДИ 0,89–1,56 ГК $\geq 10$ мг/сут: HR 2,13; 95% ДИ 1,64–2,75
<b>COVID-19</b>		
Fernandez-Gutierrez B. и соавт. [50]	Проспективное когортное, РМЗ ( $n=3951$ )	ГК в целом: риск госпитализации ОР 1,7; 95% ДИ 1,01–2,9

Продолжение табл. 2  
Continuation of Table 2

Автор [библ. источник]	Характеристика исследования	Основные результаты
Haberman R. H. и соавт. [51]	Проспективное, когортное, РА+СПА ( $n=103$ )	ГК в целом: риск госпитализации ОР 26,22; 95% ДИ 3,8–180,2
Conway R. и соавт. [52]	Регистр C19-GRA, РМЗ ( $n=105$ )	ГК в целом: риск госпитализации ОШ 15,01, 95% ДИ 1,8–127,2
England B. R. и соавт. [53]	Когортное, РА ( $n=33\ 886$ ); контроль ( $n=33\ 886$ )	ГК в целом: риск госпитализации/летальности HR 1,87, 95% ДИ 1,43–2,45
Attaoui M. и соавт. [54]	Когортное популяционное, РМЗ ( $n=20\ 513$ ), контроль ( $n=583\ 788$ )	ГК в целом: риск тяжёлого течения ОШ 3,56, 95% ДИ 1,83–7,1
FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [55]	Когортное, РМЗ ( $n=694$ ); контроль ( $n=175$ )	ГК в целом: риск тяжёлого течения ОШ 1,97, 95% ДИ 1,1–3,54
Esatoglu S. N. и соавт. [56]	Когортное, РМЗ ( $n=167$ )	ГК в целом: риск неблагоприятного исхода ОШ 4,53, 95% ДИ 1,65–12,76
Schmajuk G. и соавт. [57]	Ретроспективное, когортное, РМЗ ( $n=501$ ); контроль ( $n=25\ 615$ )	Риск госпитализации /летальности: GK $\leq 10$ мг/сут: ОШ 1,33, 95% ДИ 1,2–1,48; GK $\geq 10$ мг/сут: ОШ = 1,29, 95% ДИ 1,1–1,52;
Chevalier K. и соавт. [58]	Ретроспективное когортное, АВРЗ ( $n=1213$ )	ГК в целом: риск тяжёлого течения сОШ 2,47, 95% ДИ 1,58–3,87
Ugarte-Gil M. E. и соавт. [59]	Регистр C19-GRA, СКВ ( $n=1606$ )	Риск развития тяжёлых форм COVID-19 (ИВЛ/летальный исход): GK 1–5 мг/сут, ОШ = 1,86; ДИ 1,3–2,66 GK 6–9 мг/сут, ОШ = 2,47; ДИ 1,25–4,86 GK $\geq 10$ мг/сут, ОШ = 1,95, ДИ 1,27–2,99
Regierer A. C. и соавт. [60]	Германский регистр, РМЗ ( $n=2274$ )	Риск тяжёлого течения: Ремиссия/низкая активность GK 1–10 мг/сут, ОШ = 1,6; ДИ 1,2–2,0 GK $\geq 10$ мг/сут, ОШ = 4,6, ДИ 1,9–11,4 Умеренная/высокая активность: GK 1–10 мг/сут, ОШ = 2,4; ДИ 1,5–3,7 GK $\geq 10$ мг/сут, ОШ = 5,3, ДИ 2,5–10,9

**Примечание.** РА — ревматоидный артрит; ОИ — оппортунистические инфекции; СПА — спондилоартриты; СКВ — системная красная волчанка; сОР — скорректированное отношение рисков; ПСШ — первичный синдром Шегрена; ИЗЛ — интерстициальное заболевание лёгких; РП — ревматическая полимиалгия; IRR (incidence rate ratio) — коэффициент заболеваемости; РМЗ — ревматические и мышечно-скелетные заболевания; C19-GRA (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) — регистр пациентов с ИВРЗ и COVID-19, созданный Глобальным ревматологическим альянсом; ОШ — отношение шансов; HR (hazard ratio) — отношение рисков; ААВ-АНЦА — ассоциированные васкулиты; АИВЗ — аутоиммунные воспалительные заболевания; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОИ — наблюдательное (наблюдательное) исследование; ВЗС — воспалительное заболевание суставов; ПсО — псориаз; МТ — метотрексат; aRR (adjusted rate ratio) — скорректированное отношение частот.

**Note.** RA — rheumatoid arthritis; OI — opportunistic infections; SpA — spondyloarthritis; СКВ — systemic lupus erythematosus; сОР — adjusted odds ratio; ПСШ — primary Sjogren's syndrome; ИЗЛ — interstitial lung disease; РП — polymyalgia rheumatica; IRR — incidence rate ratio; РМЗ — rheumatic and musculoskeletal diseases; C19-GRA (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) — registry of patients with IIRDs and COVID-19, created by the Global Rheumatology Alliance; ОШ — odds ratio; HR — hazard ratio; ААВ-АНЦА — associated vasculitis; АИВЗ — autoimmune inflammatory diseases; РКИ — randomized clinical trial; ОИ — observational study; ВЗС — inflammatory joint disease; ПсО — psoriasis; МТ — methotrexate; aRR — adjusted rate ratio.

## Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)

В большинстве РКИ были чётко определены доза преднизолона и продолжительность терапии, однако небольшое число пациентов, включённых в исследования, и отсутствие стандартизированного способа сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) в этих публикациях затрудняют интер-

претацию [61–64]. Например, лишь в немногих РКИ чётко сообщалось о числе серьёзных бактериальных КИ в каждой группе лечения. W. G. Dixon и соавт. [26] включили в метаанализ 21 РКИ с участием пациентов с РА или недифференцированным воспалительным полиартритом, получавших и не получавших ГК. Доза преднизолона варьировалась между исследованиями, но в основном была менее 10 мг/сут. Несколько исследований включали пульс-дозы ГК, а другие — схемы постепенного

снижения дозы преднизолона. Продолжительность лечения была относительно короткой, по сравнению с наблюдательными исследованиями, и не превышала 3,5 лет. В большинстве исследований не было отмечено значимого повышения риска КИ в группах ГК. В целом установлено, что КИ развивались у 5,8 и 5,4% пациентов, получавших и не получавших ГК соответственно. Существенной разницы между двумя группами не было, при этом относительный риск (ОР) инфекции, связанный с терапией ГК, составил 0,97 (95% ДИ 0,69–1,36). Результаты иных РКИ, опубликованные в дальнейшем, были схожими как по применяемой дозе преднизолона, так и по зарегистрированным инфекциям.

## Наблюдательные исследования

Наблюдательные исследования неизменно демонстрируют повышенный риск серьезных КИ (обычно определяемых как инфекции, требующие госпитализации, внутривенного введения антибиотиков или приводящие к инвалидности или смерти), иногда даже при приеме эквивалентных по преднизолону дозах (ЭПД)  $\leq 5$  мг/сут. При анализе результатов, полученных с помощью национальных баз данных Medicaid и Medicare (США), установлено, что у пациентов с РА системное применение ГК было значимо связано с повышенным риском серьезных бактериальных КИ и с дозозависимым нарастанием развития последних [15]. W. G. Dixon и соавт. [17] провели гнездовый анализ случай–контроль с включением 16 207 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с РА, проживавших в Квебеке (Канада). После поправки на тяжесть заболевания, другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и сопутствующую патологию, авторы выявили повышенный риск серьезных бактериальных КИ уже при ЭПД = 5 мг/сут в течение одной недели, а также зависимое от дозы и продолжительности ступенчатое увеличение риска указанных КИ. В этом исследовании скорректированные отношения шансов (сОШ) серьезных бактериальных КИ составили 1,03 (95% ДИ 1,02–1,11) и 2,0 (95% ДИ 1,69–2,26) у пациентов, принимавших ЭПД = 5 мг/сут в течение последних 7 дней и последних 3 лет соответственно.

Другие исследования также подтвердили факт того, что ГК даже в низкой дозе могут приводить к развитию серьезных КИ. F. Wolfe и соавт. [28] выявили повышенный риск госпитальной пневмонии у больных РА при дозе преднизолона 5 мг/сут (HR 1,4 95% ДИ 1,1–1,6) с более высоким риском при дозах  $> 10$  мг в день (HR 2,3 95% ДИ 1,6–3,2). A. L. Smitten и соавт. [4] обнаружили, что ЭПД  $\leq 5$  мг в день были связаны с повышенным риском госпитальных КИ (отношение частот — rate ratio —

RR 1,32; 95% ДИ 1,06–1,63). По сравнению только с метотрексатом применение ГК у больных РА удваивало частоту серьезных бактериальных КИ. Этот дозозависимый повышенный риск составлял от 1,53 (95% ДИ 0,95–2,48) для доз от 6–9 мг до 5,48 (95% ДИ 3,29–9,11) для доз  $\geq 20$  мг/день [18]. Среди 86 039 пациентов с РА в возрасте  $\geq 66$  лет, получавших ГК и проживавших в провинции Онтарио (Канада), ОШ серьезных бактериальных КИ было самым высоким, по сравнению с другими БПВП, и составило 3,96 (95% ДИ 3,67–4,27) и 7,57 (95% ДИ 6,87–8,34) для доз  $\leq 5$  мг/сут и  $> 20$  мг/сут соответственно [16].

В то же время другие исследования выявили повышенный риск КИ только при применении более высоких доз ГК. В ретроспективном анализе, включавшем 5326 пациентов с РА, риск серьезной бактериальной КИ был повышен только у больных, принимавших ЭПД в дозе более 10 мг/сут (сОР 1,85, 95% ДИ 1,21–2,85), при этом подобных ассоциаций при применении более низких доз не наблюдалось [13].

По данным метаанализа, включавшего 42 наблюдательных исследования («случай–контроль» или когортные исследования с участием пациентов с РА или воспалительным полиартритом). применение системной терапии ГК в целом было связано с повышенным риском КИ (относительный риск — ОР 1,67, 95% ДИ 1,49–1,87). В исследованиях «случай–контроль» был зарегистрирован более высокий ОР по сравнению с когортными исследованиями: 1,95 (95% ДИ 1,61–2,36) и 1,55 (95% ДИ 1,35–1,79) соответственно. В целом, независимо от типа исследования, риск инфицирования был связан с дозой: для работ со средней ЭПД  $< 5$  мг/день он составил 1,37 (95% ДИ 1,18, 1,58), тогда как при средней ЭПД 5–10 мг/день — 1,93 (95% ДИ 1,67, 2,23), и только в одном исследовании сообщалось об ОР для дозы ЭПД 10–20 мг/день — 2,97 (95% ДИ 1,89, 4,67) [26].

В работе A. Strangfeld и соавт. [65] показано, что у пациентов с РА риск серьезных КИ со временем снижался при назначении ГИБП, поскольку использование последних позволяло снизить применение преднизолона и/или его дозы с течением времени.

## Оппортунистические инфекции

Помимо серьезных бактериальных КИ, при применении ГК увеличивается риск оппортунистических КИ (ОКИ), т. е. инфекций, которые, как принято считать, возникают у людей с нарушенной иммунной системой. Показано и хорошо документировано нарастание риска развития таких ОКИ, как пневмоцистная пневмония (ПнП), опоясывающий герпес — *Herpes zoster* (HZ) и туберкулез (ТБ). Предполагается рост риска других ОКИ, таких

как аспергиллёз, нетуберкулёзная микобактериальная инфекция (НТМБ), кандидоз и криптококкоз, но доказательная база менее надёжна. При сопоставлении показателей заболеваемости некоторыми ОКИ, такими как ТБ и ПнП, которые являются эндемичными в определённых частях мира, необходимо учитывать конкретный регион.

**Пневмоцистная пневмония.** Доказательная база относительно связи между ПнП и ГК в значительной степени основана на данных моноцентровых работ. Исследование, проведённое в клинике Мэйо с участием 116 пациентов с ПнП (без ВИЧ), показало, что 105 больных (91%) получали ГК по различным показаниям в течение одного месяца до постановки диагноза ПнП, при этом медианная ЭПД составляла 30 мг/сут [66]. В ретроспективном исследовании сингапурских учёных риск развития ПнП среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями был выше у тех, кто принимал ГК в дозах  $\geq 30$  мг/сут (ОР 19, 95% ДИ 2–183) [67].

У пациентов с аутоиммунным заболеванием, принимающих системные ГК, существует высокая вероятность пневмоцистной колонизации. С. Fritzsche и соавт. [68] провели ПЦР-тестирование индуцированной мокроты на *P. jiroveci* у 102 пациентов с аутоиммунным заболеванием, принимающих ГК (более одной недели), и 117 здоровых лиц контрольной группы. У 29 (28,5%) пациентов с аутоиммунным заболеванием и 3 (2,6%) здоровых лиц контрольной группы они обнаружили доказательства колонизации *P. jiroveci* (ОР 15,10, 95% CI 4,43–51,38). Однако эти пациенты также принимали другие БПВП, а медианная доза преднизолона не различалась между носителями и неносителями.

J. W. Park и соавт. [43] провели крупное наблюдательное исследование, посвящённое профилактике ПнП у больных ИВРЗ. Отмечено 1522 эпизода лечения высокими дозами ГК ( $\geq 30$  мг/сут) в течение  $> 4$  нед. у 1092 пациентов за 12-летний период. Сделано заключение о том, что при приёме ГК в дозе  $> 60$  мг/сут польза от профилактики ПнП перевешивает риски развития НЯ. При этом применение сульфаметоксазола/триметоприма (СМ/ТМП) вызывает меньше НЯ у больных ИВРЗ, чем у ВИЧ-инфицированных. Однако данная работа подвергалась критике в связи с отсутствием контрольной группы — больных, не получавших профилактического лечения. В дальнейшем эти же авторы изучили значение первичной профилактики СМ/ТМП у пациентов с ИВРЗ, получающих длительно небольшие дозы ГК. Проанализировано 28 292 эпизода лечения ГК за 14-летний период. В группе пациентов, получающих ГК в дозе 15 мг/сут, частота развития ПнП составила  $< 0,1$  на 100 пациенто-лет, следовательно, применение профилактики у этих больных, по заключению авторов, является необоснованным. В группе па-

циентов, получающих средние дозы ГК (среди которых 44,4% составили больные СКВ, остальные — дерматомиозитом/полимиозитом — ДМ/ПМ и системными васкулитами), профилактика проводилась в 45 (4,2%) случаях. В этой группе присутствовало больше пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких (ИЗЛ), чаще проводилась пульс-терапия ГК (250–1000 мг/сут метилпреднизолона в течение 1–3 дней) и циклофосфаном (ЦФ) перорально или внутривенно. В группе больных, не получавших профилактическое лечение, чаще применялись микофенолата мофетил (ММФ) и МТ. Авторы заключают, что у пациентов с наличием факторов высокого риска (пульс-терапия ГК, высокая кумулятивная доза ГК, лимфопения  $< 800$ /мкл) и сопутствующим лечением ЦФ польза от профилактики ПнП может превышать потенциальный риск развития НЯ [44].

**Опоясывающий герпес (HZ).** Несколько крупных популяционных исследований обнаружили связь между применением ГК и HZ у пациентов с ИВРЗ. Исследование, проведённое в округе Олмстед, штат Миннесота, с использованием когорты из 813 пациентов с впервые диагностированным РА и аналогичной группы без РА показало, что применение системных ГК было значимо связано с развитием HZ (HR 1,78, 95% ДИ 1,14, 2,76) [48]. В другом крупном популяционном исследовании 10 614 пациентов с РА и 1721 пациент с невоспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (остеоартрит, механическая боль в спине и т. д.) без предшествующего HZ наблюдались в течение 33 825 пациенто-лет. Годовой показатель заболеваемости на 1000 пациенто-лет составил 13,2 у пациентов с РА и 14,6 у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и значимо не различался после коррекции по возрасту и полу. Было обнаружено, что факт применения преднизолона достоверно связан с развитием HZ у пациентов с РА (HR 1,5, 95% ДИ 1,2–1,8). Различий между дозами менее 5 мг и более 5 мг в сутки не наблюдалось [28].

Другие исследования оценивали связь между дозой ГК и частотой HZ. В немецком регистре биологических препаратов RABBIT применение системных ГК в дозе  $\geq 10$  мг/сут было связано с повышенным риском HZ (aHR 2,52 [95% ДИ 1,12–5,65]). Повышения риска не наблюдалось при более низкой дозе ГК — 1–9 мг в день [69]. В рамках сотрудничества SABER базовый приём 10 мг/день или более был связан с повышенным риском HZ среди пациентов с АИВЗ по сравнению с отсутствием базового приёма ГК (aHR 2,13, 95% ДИ 1,64–2,75) [49]. В регистре CORONA доза преднизолона не менее 7,5 мг/день была связана с повышенным риском HZ среди пациентов с РА (HR 1,78, 95% ДИ 1,20–2,63) по сравнению с отсутствием приёма ГК [47].

**Туберкулёз.** Базовый уровень заболеваемости ТВ повышен у пациентов с ИВРЗ по сравнению с общей популяцией. Риск ТВ при использовании ГК оценён в ряде наблюдательных исследований. Ретроспективное исследование случай–контроль в Великобритании показало, что сОШ для ТВ составило 2,8 (95% ДИ 1,0–7,9) при ЭПД < 15 мг/день и 7,7 (95% ДИ 2,8–21,4) для доз > 15 мг/день [70]. В исследование, выполненное в Колумбии, было включено 268 пациентов с СКВ, в т. ч. 67 — с различными формами ТВ, включая лёгочную (46,3%), внелёгочную (116,4%) и диссеминированную (37,3%). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что лимфопения (ОШ 2,91 95% CI 1,41–6,03), 12-месячная кумулятивная доза ГК  $\geq$  1830 мг (ОШ 2,74 95% CI 1,26–5,98) и лечение  $\geq$  2 иммунодепрессантами в течение последних 12 мес. (ОШ 2,81; 95% CI 1,16–6,82) были связаны с ТВ после корректировки по возрасту, полу, этнической принадлежности, продолжительности заболевания, активности заболевания и индексу коморбидности [35]. Значимость кумулятивной дозы ГК, наряду с наличием нефрита и лимфопенией в качестве факторов риска ТВ при ИВРЗ также продемонстрирована в других исследованиях [36–38]. В частности, увеличение кумулятивной дозы ГК на 1 г было связано с повышением риска развития ТВ на 23% [36].

**Микозы.** Среди пациентов с ИВРЗ, получающих ГК, грибковые ОКИ встречаются редко. Кокцидиоидомикоз был выявлен у 16 из 854 пациентов с РА, из которых 11 получали ГК. Большинство из них получали менее 10 мг в ЭПД, но о длительности приёма не сообщали и связь между ГК и кокцидиоидомикозом не анализировали [71]. В ретроспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с люпус-нефритом, больные с криптококковым менингоэнцефалитом (КМ) ( $n=16$ ) получали значимо более высокие дозы ГК на момент постановки диагноза ( $27,5 \pm 10,2$  против  $15,5 \pm 7,8$  мг/сут;  $p < 0,001$ ) [72]. Тайваньские исследователи сообщили о 15 пациентах с СКВ и грибковыми ОКИ за 35-летний период. Наиболее частым был КМ — 9 случаев, далее следовали инвазивный кандидоз — 3, КМ + инвазивный аспергиллёз — 2, сцедоспориоз — 1. В течение 3 мес. до постановки диагноза 87% пациентов применяли ГК в различных дозах, наибольшие из которых были при КМ [73].

**Реактивация гепатита В.** В современной ревматологии несомненного внимания заслуживает проблема КИ, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus — HBV). Свообразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «аустралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрессив-

ную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации (HBV-p). Проблема HBV-p на фоне применения ГК хорошо освещена как в зарубежных, так и отечественных работах, находящихся в открытом доступе [74–76]. ГК, назначаемые в высоких дозах, имеют иммуносупрессивное действие за счёт ингибирования цитотоксической функции Т-клеток путём подавления иммунных ответов хозяина против вируса. Кроме того, ГК могут активировать ГК-чувствительные регуляторные элементы транскрипции, содержащиеся в геноме HBV, что приводит к увеличению репликации вируса. На протяжении последних лет отмечен значительный интерес к проблеме HBV-p при назначении ГК в дозе 20 мг/сут и более, опубликованы ряд работ, в том числе на достаточно большом материале. Показано также, что приём ГК в целом может ассоциироваться с HBV-p [31–34]. Используя многофакторный логистический регрессионный анализ, W. T. Lin и соавт. [32] сообщили, что преднизолон в дозе более 5 мг в день был независимым предиктором HBV-p, повышая вероятность развития последней у пациентов с СКВ более чем в 15 раз. Однако вопрос HBV-p при лечении ГК в низкой дозе больных прочими ИВРЗ требует дальнейшего изучения.

**COVID-19.** В многочисленных исследованиях показано, что пациенты с ИВРЗ имеют большую вероятность как развития COVID-19 в целом, так и более тяжёлого течения данной инфекции, по сравнению с общей популяцией, чему способствует наличие ряда факторов риска. По данным исследования, выполненного в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», возраст старше 60 лет, гипертоническая болезнь, ожирение, заболевания лёгких, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения или ТВ лёгких в анамнезе повышают риск госпитализации больных ИВРЗ с COVID-19 в 3–5 раз. Кроме того, при увеличении числа сопутствующих заболеваний отмечено нарастание риска госпитализации в 2–6 раз [77]. Наряду с классическими факторами риска неблагоприятного прогноза, у пациентов с ИВРЗ тяжёлое течение COVID-19 и летальность были связаны с активностью воспаления, иммуносупрессивной терапией, в первую очередь ГК, ритуксимабом и ингибиторами Янус-киназ. Так, в вышеупомянутом исследовании, приём ГК как в целом, так и в ЭПД  $\geq$  10 мг в сутки приводил к нарастанию риска госпитализации (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,17–2,64 и ОШ 4,5, 95% ДИ 2,8–7,2 соответственно), в то время как пациентам, получавшим гидроксихлорохин или ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , чаще требовалось амбулаторное лечение [77]. Подобные данные получены другими авторами [53–59]. Следует однако подчеркнуть, что, хотя длительная терапия ГК (> 10 мг в сутки) яв-

ляется независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, нельзя исключить, что факт приёма ГК может свидетельствовать о воспалительной активности фонового заболевания. По данным германского регистра, у пациентов с ИВРЗ риск тяжёлого течения COVID-19 нарастал в зависимости от активности заболевания и дозы ГК [68].

## Профилактика инфекций при лечении ГК

Ключевой вопрос заключается в том, как наилучшим образом количественно оценить повышенный риск КИ у пациентов, получающих лечение ГК, особенно в сочетании с другими методами иммуносупрессивной терапии. Большинство представленных данных свидетельствуют о том, что повышенный риск КИ пропорционален дозе и продолжительности лечения ГК. В то же время следует признать, что предложенные пороговые значения дозы и продолжительности не являются универсальными. Предложение о стандартизации номенклатуры лечения ГК [78] улучшает согласованность в отчётности, но не обеспечивает детальной информации, необходимой для объяснения сложного механизма действия различных ГК на защитные механизмы макроорганизма. В будущих отчётах об исследованиях необходимо подробно описывать лечение ГК (конкретный препарат, доза, способ введения, продолжительность или кумулятивная доза, дополнительная прерывистая или «пульсовая» терапия, а также модификации до постановки диагноза КИ), чтобы лучше охарактеризовать влияние различных ГК на иммунную функцию [2].

Вмешательства, направленные на предотвращение инфекций или прогрессирования заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, у пациентов, получающих ГК, имеют решающее значение, но выявление тех, кому они могут принести пользу, остаётся клинической проблемой. До тех пор, пока не будут приведены более подробные данные об иммунологических эффектах различных методов лечения ГК или методы «расчёта» или определения «чистого состояния» иммуносупрессии у пациентов, нуждающихся в ГК, врачи вынуждены полагаться на ДЭП для оценки риска КИ. Гетерогенность риска КИ у пациентов, получающих ГК, подтверждает необходимость совместного принятия решений и сотрудничества между врачами и пациентами. Постоянные и открытые обсуждения текущей клинической картины ИВРЗ, предыдущего лечения, сопутствующих заболеваний и индивидуальных социальных и средовых факторов позволяют выявить тех пациентов, кто подвержен наибольшему риску КИ. Информирование пациентов о предполагаемых рисках КИ улучшает их понимание

и может способствовать более активному использованию профилактических мер, включая скрининг на бессимптомные КИ, антимикробную профилактику и вакцинацию.

## Заключение

Таким образом, проблема определения дозы и продолжительности приёма ГК, повышающих риски развития КИ у пациентов с ИВРЗ, остаётся нерешённой. Поскольку анализ результатов проведённых исследований осложняется различной тяжестью заболевания, ограниченной информацией о лечении ГК, непоследовательными периодами определения экспозиции ГК, а также определением и распространением КИ. Сотрудничество и совместное принятие решений между различными специалистами, включая пациентов, имеют важное значение и должны использоваться для обсуждения вмешательств, направленных на предотвращение острой инфекции или реактивации КИ. В качестве альтернативы, может помочь снизить риск КИ ограничение дозы, продолжительности и интенсивности ГК-терапии. В будущих исследованиях должно быть учтено влияние различных ГК на субпопуляции лимфоцитов с целью количественной оценки риска КИ, обусловленного ГК, в отличие от сопутствующих заболеваний или других иммунодепрессантов.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Участие авторов.** Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### Additional information

**Funding.** This article was prepared as part of the research project of the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, State Assignment No. 125020301268-4. The study did not receive any sponsorship.

**Conflict of Interest.** There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

**Author Contributions.** All authors participated in developing the article concept and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

## Литература/References

1. Hench P. S., Kendall E. C., Slocumb C. H., Polley H. F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 1949; 24: 181–197.
2. Chastain D. B., Spradlin M., Ahmad H., Hena-Martinez A. F. Unintended consequences: risk of opportunistic infections associated with long-term glucocorticoid therapies in adults. *Clin Infect Dis.* 2024; 78 (4): e37–e56. doi: 10.1093/cid/ciad474.
3. Полянская М. В. Пневмония при ревматических заболеваниях: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Дис.. канд. мед. наук. М.: 2009. [*Polyanskaya M. V. Pnevmoniya pri revmaticheskikh zabolovaniyakh: chastota vstrechaemosti, klinicheskaya kartina, faktory riska* [dissertation]. Moscow; 2009 (in Russian)]. <https://www.dissercat.com/content/pnevmoniya-pri-revmaticheskikh-zabolovaniyakh-chastota-vstrechaemosti-klinicheskaya-kartina-?ysclid= mh8v4rarhn475605997>. (in Russian)]
4. Smitten A. L., Choi H. K., Hochberg M. C., Suissa S., Simon T. A., Testa M. A., Chan K. A. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Mar; 35 (3): 387–93.
5. Doran M. E., Crowson C. S., Pond G. R., O'Fallon W. M., Gabriel S. E. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (9): 2294–300. doi: 10.1002/art.10529.
6. Yang S. C., Lai Y. Y., Huang M. C., Tsai C. S., Wang J. L. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus.* 2018; 27 (11): 1819–1827. doi: 10.1177/0961203318792352.
7. Frodlund M., Jönsen A., Remkus L., Telg G., Söderdahl E., Leonard D. Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality—a national cohort study. *Rheumatology.* 2024; 63 (4): 1104–1112. doi: 10.1093/rheumatology/kead348.
8. Abe K., Ishikawa Y., Kita Y., Yajima N., Inoue E., Sada K. E. et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022; 24 (1): 179. doi: 10.1186/s13075-022-02869-9.
9. Franklin J., Lunt M., Bunn D., Symmons D., Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (3): 308–12. doi: 10.1136/ard.2006.057265.
10. Lacaille D., Guh D. P., Abrahamowicz M., Anis A. H., Esdaile J. M. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (8): 1074–81. doi: 10.1002/art.23913.
11. Lane M. A., McDonald J. R., Zeringue A. L., Caplan L., Curtis J. R., Ranganathan P., Eisen S. A. TNF- $\alpha$  antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90 (2): 139–145. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
12. Crowson C. S., Hoganson D. D., Fitz-Gibbon P. D., Matteson E. L. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (9): 2847–55. doi: 10.1002/art.34530.
13. Curtis J. R., Patkar N., Xie A., Martin C., Allison J. J., Saag M. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (4): 1125–33. doi: 10.1002/art.22504.
14. Wilson J. C., Sarsour K., Gale S., Pethö-Schramm A., Jick S. S., Meier C. R. Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71 (4): 498–511. doi: 10.1002/acr.23611. PMID: 29856128.
15. Grijalva C. G., Chen L., Delzell E., Baddley J. W., Beukelman T., Winthrop K. L. et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA.* 2011; 306 (21): 2331–2339. doi: 10.1001/jama.2011.1692.
16. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J. M., Gunraj N., Thorne J. C., Pope J. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (3): 353–61. doi: 10.1002/acr.21812.
17. Dixon W. G., Abrahamowicz M., Beauchamp M. E., Ray D. W., Bernatsky S., Suissa S., Sylvestre M. P. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (7): 1128–33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702.
18. Schneeeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M. E., Katz J. N., Avorn J., Sax P. E. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (6): 1754–64. doi: 10.1002/art.22600.
19. Greenberg J. D., Reed G., Kremer J. M., Tindall E., Kavanaugh A., Zheng C. et al. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb; 69 (2): 380–6. doi: 10.1136/ard.2008.089276.
20. Gale S., Wilson J. C., Chia J., Trinh H., Tuckwell K., Collinson N. et al. Risk associated with cumulative oral glucocorticoid use in patients with giant cell arteritis in real-world databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther.* 2018; 5 (2): 327–340. doi: 10.1007/s40744-018-0112-8.
21. Tanaka Y., Tanaka S., Fukasawa T., Inokuchi S., Uenaka H., Kimura T. et al. Glucocorticoid treatment and clinical outcomes in patients with polymyalgia rheumatica: A cohort study using routinely collected health data. *Joint Bone Spine.* 2024; 91 (3): 105680. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105680.
22. Mehta B., Pedro S., Ozen G., Kalil A., Wolfe F., Mikuls T., Michaud K. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open.* 2019; 5 (1): e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
23. Migita K., Sasaki Y., Ishizuka N., Arai T., Kiyokawa T., Suematsu E. et al. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92 (5): 285–293. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a72299.
24. Best J. H., Kong A. M., Unizony S., Tran O., Michalska M. Risk of potential glucocorticoid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: results from a USA-based electronic health records database. *Rheumatol Ther.* 2019; 6 (4): 599–610. doi: 10.1007/s40744-019-00180-9.
25. Katz P., Pedro S., Park J., Choi J., Michaud K. The burden of glucocorticoids: patterns of use, adverse health conditions, and health care use in two cohorts with systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2024; 6 (12): 918–926. doi: 10.1002/acr.2.11733.
26. Dixon W. G., Suissa S., Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (4): R139. doi: 10.1186/ar3453.
27. Palmowski A., Nielsen S. M., Boyadzhieva Z., Schneider A., Pankow A., Hartman L. et al. Safety and efficacy associated with long-term low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (8): 2652–2660. doi: 10.1093/rheumatology/kead088.
28. 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; 54 (2): 628–34. doi: 10.1002/art.21568. PMID: 16447241.
29. Frede N., Rieger E., Lorenzetti R., Nieters A., Venhoff A. C., Hentze C. et al. Respiratory tract infections and risk factors for infection in a cohort of 330 patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Front Immunol.* 2022; 13: 1040725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040725.
30. Zhou X., Li H., Wang N., Jin Y., He J. Respiratory infection risk in primary Sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2024 Feb; 43 (2): 707–715. doi: 10.1007/s10067-023-06803-5.
31. Chen M. H., Chen M. H., Liu C. Y., Tsai C. Y., Huang D. F., Lin H. Y. et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. *J Infect Dis.* 2017; 215 (4): 566–573. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
32. Lin W. T., Chen Y. M., Chen D. Y., Lan J. L., Chang C. S., Yeh H. Z., Yang S. S. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus.* 2018; 27 (1): 66–75. doi: 10.1177/0961203317711009.
33. Chen M. H., Wu C. S., Chen M. H., Tsai C. Y., Lee F. Y., Huang Y. H. High risk of viral reactivation in hepatitis B patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (17): 9116. doi: 10.3390/ijms22179116.
34. Li L., Hsu S. H., Gu X., Jiang S., Shang L., Sun G. et al. Aetiology and prognostic risk factors of mortality in patients with pneumonia receiving glucocorticoids alone or glucocorticoids and other immunosuppressants: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10 (10): e037419. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037419.
35. González-Naranjo L. A., Coral-Enríquez J. A., Restrepo-Escobar M., Muñoz-Vahos C. H., Jaramillo-Arroyave D., Vanegas-García A. L. et al. Factors associated with active tuberculosis in Colombian patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (1): 181–191. doi: 10.1007/s10067-020-05225-x.
36. Tam L. S., Li E. K., Wong S. M., Szeto C. C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31 (5): 296–300. doi: 10.1080/030097402760375205.

37. Torres-González P, Romero-Díaz J, Cervera-Hernández M. E., Ocampo-Torres M, Chaires-Garza L. G., Lastiri-González E. A. et al. Tuberculosis and systemic lupus erythematosus: a case-control study in Mexico City. *Clin Rheumatol*. 2018; 37 (8): 2095–2102. doi: 10.1007/s10067-018-4109-z.
38. Lao M., Chen D., Wu X, Chen H., Qiu Q., Yang X., Zhan Z. Active tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38 (2): 535–543. doi: 10.1007/s10067-018-4303-z.
39. Katsuyama T., Saito K., Kubo S., Nawata M., Tanaka Y. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16 (1): R43. doi: 10.1186/ar4472.
40. Harigai M., Koike R., Miyasaka N.; Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med*. 2007; 357 (18): 1874–6. doi: 10.1056/NEJMc070728.
41. Hsu H. C., Chang Y. S., Hou T. Y., Chen L. F., Hu L. F., Lin T. M., et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol*. 2021; 40 (9): 3755–3763. doi: 10.1007/s10067-021-05660-4.
42. Zhao Z., Huang Y., Ming B., Zhong J., Dong L. Characterization and associated risk factors of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with AIRD: a retrospective study. *Rheumatology*. 2022; 61 (9): 3766–3776. doi: 10.1093/rheumatology/keab941.
43. Park J. W., Curtis J. R., Moon J., Song Y. W., Kim S., Lee E. B. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (5): 644–649. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211796.
44. Park J. W., Curtis J. R., Kim M. J., Lee H., Song Y. W., Lee E. B. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids—clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 207. doi: 10.1186/s13075-019-1996-6.
45. Mok C. C., Ho LY, Tse S. M., Chan K. L., To C. H. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with rheumatic diseases not receiving biologic or targeted therapies. *Clin Rheumatol*. 2023; 42 (4): 1019–1026. doi: 10.1007/s10067-022-06450-2.
46. Hu S. C., Yen F. L., Wang T. N., Lin Y. C., Lin C. L., Chen G. S. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75 (1): 49–58. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.059.
47. Pappas D. A., Hooper M. M., Kremer J. M., Reed G., Shan Y., Wenkert D. et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67 (12): 1671–8. doi: 10.1002/acr.22628.
48. Veetil B. M., Myasoedova E., Matteson E. L., Gabriel S. E., Green A. B., Crowson C. S. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (6): 854–61. doi: 10.1002/acr.21928.
49. Winthrop K. L., Baddley J. W., Chen L., Liu L., Grijalva C. G., Delzell E. et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013; 309 (9): 887–95. doi: 10.1001/jama.2013.1099.
50. Fernandez-Gutierrez B., Leon L., Madrid A., Rodriguez-Rodriguez L., Freitas D., Font J. et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Feb 4; 13: 1759720X20962692. doi: 10.1177/1759720X20962692.
51. Haberman R. H., Castillo R., Chen A., Yan D., Ramirez D., Sekar V. et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: a prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec; 72 (12): 1981–1989. doi: 10.1002/art.41456.
52. Conway R., Nikiphorou E., Demetriou C. A., Low C., Leamy K., Ryan J. G. et al. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol Adv Pract*. 2021; 5 (2): rkab031. doi: 10.1093/rap/rkab031.
53. England B. R., Roul P., Yang Y., Kalil A. C., Michaud K., Thiele G. M. et al. Risk of COVID-19 in Rheumatoid Arthritis: A National Veterans Affairs Matched Cohort Study in At-Risk Individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (12): 2179–2188. doi: 10.1002/art.41800.
54. Attaoui M., Seidelin J. B., Felding O. K., Wewer M. D., Vinther Arp L. K., Sarikaya M. Z. et al. Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies — A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun*. 2021 Mar; 118: 102613. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102613.
55. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80 (4): 527–538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310.
56. Esatoglu S. N., Tascilar K., Babaoğlu H., Bes C., Yurttas B., Akar S. et al. COVID-19 Among patients with inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 651715. doi: 10.3389/fimmu.2021.651715.
57. Schmajak G., Montgomery A. D., Leonard S., Li J., Gianfrancesco M., Seet A. et al. Factors associated with hospitalization and death after COVID-19 diagnosis among patients with rheumatic disease: an analysis of veterans affairs data. *ACR Open Rheumatol*. 2021; 3 (11): 796–803. doi: 10.1002/acr2.11328.
58. Chevalier K., Genin M., Jean T. P., Avouac J., Flipo R. M., Georgin-Lavialle S. et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1152587. doi: 10.3389/fmed.2023.1152587.
59. Ugarte-Gil M. F., Alarcón G. S., Izadi Z., Duarte-García A., Reátegui-Sokolova C., Clarke A. E. et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (7): 970–978. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221636.
60. Regierer A. C., Hasseli R., Schäfer M., Hoyer B. F., Krause A., Lorenz H. M. et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. 2021; 7 (3): e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896.
61. Gerlag D. M., Haringman J. J., Smeets T. J., Zwinderman A. H., Kraan M. C., Laud P. J. et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (12): 3783–91. doi: 10.1002/art.20664.
62. Keller C., Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (11): 3360–70. doi: 10.1002/art.21298.
63. Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P., Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (11): 3371–80. doi: 10.1002/art.21421.
64. Buttgeit E., Mehta D., Kirwan J., Szechinski J., Boers M., Alten R. E. et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (2): 204–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201067.
65. Strangfeld A., Eveslage M., Schneider M., Bergerhausen H. J., Klopsch T., Zink A., Listing J. Treatment benefit or survival of the fittest: What drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (11): 1914–1920. doi: 10.1136/ard.2011.151043.
66. Yale S. H., Limper A. H. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71 (1): 5–13. doi: 10.4065/71.1.5.
67. Chew L. C., Maceda-Galang L. M., Tan Y. K., Chakraborty B., Thumboo J. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21 (2): 72–5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000215.
68. Fritzsche C., Riebold D., Munk-Hartig A., Klammt S., Neeck G., Reisinger E. 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.
69. Strangfeld A., Listing J., Herzer P., Liebhaber A., Rockwitz K., Richter C., Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009; 301 (7): 737–744. doi: 10.1001/jama.2009.146.
70. Jick S. S., Lieberman E. S., Rahman M. U., Choi H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55 (1): 19–26. doi: 10.1002/art.21705.
71. Mertz L. E., Blair J. E. Coccidioidomycosis in rheumatology patients: incidence and potential risk factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1111: 343–57. doi: 10.1196/annals.1406.027.
72. Chen J., Chen P. Cryptococcal meningitis in patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (2): 407–412. doi: 10.1007/s10067-019-04844-3.
73. Chen H. S., Tsai W. P., Leu H. S., Ho HH, Liou L. B. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology*. 2007; 46 (3): 539–44. doi: 10.1093/rheumatology/ke1343.

74. Белов Б. С., Муравьева Н. В., Тарасова Г. М. К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации. Медицинский совет. 2020; (19): 98–106. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-98-106>. [Belov B. S., Muravyeva N. V., Tarasova G. M. Regarding the problem of viral hepatitis reactivation in rheumatic diseases: risks and curation issues. Meditsinskiy Sovet = Medical Council. 2020; (19): 98–106. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-98-106>. (in Russian)]
75. Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. Медицинский алфавит. 2022; (29): 20–28. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-20-28>. [Gridneva G. I., Belov B. S., Aronova E. S. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: Modern view on problem. Medical Alphabet. 2022; (29): 20–28. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-20-28>. (in Russian)]
76. Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. Терапевтический архив. 2024; 96 (5): 523–530. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.20270>. [Gridneva G. I., Belov B. S., Aronova E. S. Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024; 96 (5): 523–530. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.20270>. (in Russian)]
77. Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Факторы риска тяжёлого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (1): 24–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-24-31>. [Kulikov A. N., Muravyeva N. V., Belov B. S. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (1): 24–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-24-31>. (in Russian)]
78. Buttgereit F, da Silva J. A., Boers M., Burmester G. R., Cutolo M., Jacobs J. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2002; 61 (8): 718–22. doi: 10.1136/ard.61.8.718.

Поступила / Received 28.09.2025  
Принята в печать / Accepted 08.10.2025

## Информация об авторах

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

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

## About the authors

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

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