

Пневмоцистная пневмония при ревматических заболеваниях: вопросы профилактики

*Г. И. ГРИДНЕВА, Б. С. БЕЛОВ, Е. С. АРОНОВА

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

Pneumocystis Pneumonia in Rheumatic Diseases: Prevention Issues

*GALINA I. GRIDNEVA, BORIS S. BELOV, EVGENIA S. ARONOVA

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

Резюме

Частота случаев выявления пневмоцистной пневмонии (ППн) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) продолжает нарастать. Этому способствует, помимо применения цитостатиков и глюкокортикоидов (ГК), всё более широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Летальность при ППн среди больных РЗ чрезвычайно высока, поэтому вопросы её профилактики стоят как нельзя остро. В работах европейской и американской учёных основное внимание уделяется частоте выявления ППн и определению удельного «веса» тех или иных факторов риска, а рекомендации по профилактике сформулированы с определенной сдержанностью. Представители азиатских врачебных сообществ единодушны в отношении необходимости профилактики ППн, обсуждается лишь дозировка лекарственных препаратов и продолжительность курса лечения.

Ключевые слова: пневмоцистная инфекция; пневмония; профилактика; ревматические заболевания

Для цитирования: Гриднева Г. И., Белов Б. С., Аронова Е. С. Пневмоцистная пневмония при ревматических заболеваниях: вопросы профилактики. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 9–10: 79–89. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-79-89>.

Abstract

The incidence of pneumocystis pneumonia (PCP) in patients with rheumatic diseases (RD) continues to increase. This is facilitated by the increasing use of genetically engineered biological agents in addition to the use of cytostatics and glucocorticoids. Mortality due to PCP among patients with RD is extremely high, so the issues of its prevention are relevant. European and American scientists focus on the frequency of detection of PCP and the determination of the proportionality of certain risk factors, while the recommendations for prevention are formulated cautiously. Asian medical communities are unanimous in their opinion about the need to prevent PCP, only the dosage of drugs and the duration of the course of treatment are discussed.

Keywords: pneumocystis infection; pneumonia; prevention; rheumatic diseases

For citation: Gridneva G. I., Belov B. S., Aronova E. S. Pneumocystis pneumonia in rheumatic diseases: prevention issues. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 9–10: 79–89. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-79-89>.

Пневмоцистоз как общеклиническая проблема

Пневмоцистоз является оппортунистической инфекцией. По имеющимся данным, среди здорового населения до 10% являются носителями пневмоцист [1]. Микроорганизм *Pneumocystis carinii/jiroveci* (Pj), впервые описанный в 1909 г. К. Шагасом и выделенный в 1912 г. Ф. Деланое в отдельный вид *Pneumocystis carinii*, долгое время

считали безвредным. Однако в 1942 г. была доказана его этиологическая роль в возникновении интерстициальной плазмоклеточной пневмонии, вспышки которой регистрировались у недоношенных и у детей с иммунодефицитными состояниями [1]. Пневмоцистоз, как правило, протекает в виде острого или обострения хронического заболевания органов респираторного тракта, в том числе — интерстициальной пневмонии и даже в фатальных случаях редко выходит за пределы лёгких, что связано с крайне низкой

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, 34А, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, г. Москва, Россия, 115522. E-mail: ggridneva@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 34A Kashirskoe highway, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. E-mail: ggridneva@mail.ru

вирулентностью *Pj*. На фоне нарушенного клеточного иммунитета крайне редко возможно развитие внелёгочных поражений с вовлечением различных органов и тканей, предположительно в результате лимфогенного и гематогенного распространения возбудителя. ППн по сути является маркером иммунодефицитного состояния [1]. У людей с пневмоцистозом отмечается местная или системная продукция антител, не обладающих протективным действием. Макрофаги разрушают пневмоцисты, реализуя цитокиновый механизм и включая реактивные оксиданты. ГК, применяемые при лечении больных, опосредованно снижают фагоцитарную и цитолитическую активность альвеолярных макрофагов, повреждая Fc-рецептор на их мембране. У недоношенных детей с белковой недостаточностью нарушается специфический синтез иммуноглобулинов и, как следствие, может развиваться ППн [1]. В том случае, если ППн протекает как диффузное интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) с острым началом, у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) не удаётся выявить какие-либо характерные особенности, как это определено у онкологических пациентов, что значительно затрудняет диагностику [2]. Поэтому основным биохимическим маркером *Pj* является выявление в сыворотке повышенных уровней (1–3)- β -D-глюкана. Это соединение представляет собой компонент клеточной стенки большинства патогенных грибов и используется для дифференцировки носительства пневмоциста от ППн, когда есть соответствующие клинические и рентгенологические данные, а также бактериологическое подтверждение и/или положительный ПЦР-тест на содержание ДНК *Pj* в бронхоальвеолярном смыве [3]. При этом гипердиагностика ППн, основанная только на одном определении (1,3)- β -d-глюкана, может быть обусловлена воздействием гемодиализных мембран, внутривенного иммуноглобулина, альбумина, марлевых тампонов или внутривенного введения бета-лактамов антибиотиков [4].

В настоящей публикации будут проанализированы данные литературы по вопросам профилактики ППн у больных РЗ преимущественно за последние 5 лет. При подготовке обзора авторами проведён исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных Medline (через Pubmed) по следующим ключевым словам: «Pneumocystic Pneumonia AND Rheumatic Diseases», «Pneumocystic Pneumonia AND Autoimmune Diseases», «Pneumocystic Infection AND Rheumatic Diseases», «Pneumocystic Infection AND Autoimmune Diseases». Также были рассмотрены материалы крупных ежегодных международных ревматологических конгрессов, проводимых под эгидой EULAR и ACR. В целом было идентифициро-

вано 155 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Трудности в подготовке рекомендаций для пациентов с РЗ подробно изложены нами ранее [5]. Учитывая небольшую распространённость системных РЗ и, казалось бы, низкую частоту ППн в популяции, абсолютное число случаев ППн представлялось небольшим, а значит, ожидалось получение более объективных данных — анализа материалов регистров и эпидемиологических исследований. По данным метаанализа, 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% [6]. В других работах показана целесообразность назначения профилактики только у тех категорий пациентов, где риск развития ППн равен или превышает 3,5% [7]. Поскольку среди системных РЗ частота ППн значительно варьирует, предполагалось, что рекомендации по профилактике ППн должны быть определены для каждого РЗ в отдельности. Однако полученные в течение последних лет результаты заставляют рассмотреть вопрос профилактики ППн с другой точки зрения.

Распространённость ППн

При анализе всеобщей базы данных стационарных пациентов в Японии, за период с января 2010 г. по декабрь 2016 г. выявлено 4073 взрослых больных ППн, при этом пациенты с РЗ составили 27,1% [8]. В целом, в Японии ежегодно регистрируется около 2300 случаев ППн. За последние годы отмечается тенденция к повышению частоты выявления данной инфекции не только в Азиатском регионе. Так, R. Maini и соавт. [9], используя национальную базу данных Англии, сообщили о том, что ежегодное число случаев ППн увеличилось со 157 в 2000 г. до 352 в 2010 г. При этом случаи ППн участились у пациентов без ВИЧ, особенно — у тех, кто перенёс трансплантацию, у больных гематологическими и злокачественными новообразованиями (ЗНО), а также у больных РЗ [9]. По данным ретроспективного моноцентрового исследования, из всего пула пациентов с РЗ, поступивших в стационар с признаками острой дыхательной недостаточности, у 39,8% диагностирована ППн [10]. Авторы [11] представили наблюдение 6 случаев ППн у пациентов с РЗ (5 больных системными васкулитами (СВ) и один — РА) за годичный период. Четыре из 5 больных СВ находились на комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и преднизолоном (ПЗ), один получал ПЗ в качестве монотерапии, а пациент с РА получал

Существующие рекомендации по профилактике ППн Existing recommendations for PCP prevention

Библиографический источник	Показания для профилактики ППн
N. G. Mansharamani и соавт. [12]	Уровень CD4+ ниже 300/мкл
J. Ogawa и соавт. [13], L. C. Chew и соавт. [14], S. H. Yale и соавт. [15]	Суточная доза ГК превышает 10–30 мг
J. Li и соавт. [16]	Высокие дозы иммунодепрессантов (в первую очередь, пульс-терапия ПЗ), CD4+ ниже 250/мкл
L. K. Stamp и соавт. [17]	Применение иммунодепрессантов или ППн в анамнезе или персистирующая лимфопения и число CD4+ ниже 200/мкл.
D. Gupta и соавт. [18]	Пациенты с СКВ, получающие циклофосфамид (ЦФ) при наличии дополнительных факторов риска: тяжёлая лейко/лимфопения, высокие дозы ГК, гипокомплементемия, люпус-нефрит или высокие показатели активности (SLEDAI).
M. K. Demoruelle и соавт. [19]	Пациенты с системными РЗ в случае наличия 2 или более из следующих критериев: приём ГК ≥ 20 мг/день в течение более четырёх недель, приём двух и более болезнь-модифицирующих препаратов, общее количество лимфоцитов ≤ 350 /мкл, ИЗЛ.
S. Mori, M. Sugimoto [20]	Все пациенты с РА до начала лечения БПВП или ГИБП

метотрексат (МТ) и адалимумаб. Коморбидность была представлена хронической почечной недостаточностью и артериальной гипертензией ($n=3$), сахарным диабетом или ЗНО ($n=2$). Четверо были курильщиками. У 5 пациентов отмечена лимфопения <1000 /мкл. У большинства пациентов развилась ППн в течение первых трёх месяцев после начала приёма ГИБП или ГК. Средняя доза ГК на момент инфицирования *Pj* составляла 30 мг/сут, трое пациентов скончались. Ни один из пациентов не получал профилактическое лечение [11]. Приведённые данные, отражающие опыт всего лишь одного центра, обращают внимание на то, что у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза ППн, возможно, протекает настолько быстро, что этиологическая диагностика пневмонии значительно запаздывает. Таким образом, статистика по выявлению ППн среди больных РЗ, может быть заниженной, а суждение о нецелесообразности профилактики — излишне оптимистичным.

Разнообразие рекомендаций по профилактике ППн

В настоящее время опубликован ряд рекомендаций, подготовленных как отдельными научно-исследовательскими центрами, так и медицинскими школами, и отличающихся достаточным разнообразием (таблица).

В одной из новых публикаций Японская коллегия ревматологов рекомендует проводить профилактику ППн всем пациентам с РА, которым назначается метотрексат (МТ), при установлении факта носительства *Pj* [21]. По данным систематического обзора, представленного рабочей группой EULAR, профилактику следует проводить сульфаметоксазолом/триметопримом (СМ/ТМП) (альтернативно атоваквоном (АТ) или пентами-

дином) пациентам, получающих ГК в дозе 15–30 мг/день в течение более 4 нед. К сожалению, в существующем варианте обзора отсутствует конкретная информация о том, следует ли начинать профилактику с 4-й недели терапии, или назначать её при планируемом длительном (более 4 нед.) лечении высокими дозами ГК [22]. Таким образом, заметно смещение фокуса внимания с дискуссии о целесообразности профилактики ППн на поиск прогностических факторов развития ППн у пациентов с РЗ, основанных на анализе данных регистров и больших когорт.

Факторы риска

Учитывая отсутствие единого мнения в ревматологическом сообществе и чётких однозначных рекомендаций для каждой нозологии, целесообразно детально рассмотреть факторы риска ППн, выявленные с использованием больших баз данных. Ранее было показано, что риск ППн увеличивается при приёме 15–20 мг ПЗ в сутки либо приёме двух или более болезнь-модифицирующих препаратов [23, 24]. В дальнейшем внимание исследователей было сосредоточено на выявлении заболеваний, являющихся «территорией особого риска» и «территорией относительной безопасности» в отношении ППн. J. W. Park и соавт. [25] провели крупное наблюдательное исследование, посвящённое профилактике ППн у больных РЗ. Отмечено 1522 эпизода лечения высокими дозами ГК (≥ 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 ППн перевешивает риски развития нежелательных реакций (НР), при этом применение СМ/ТМП вызывает меньше НР у больных РЗ, чем у ВИЧ-инфицированных. Однако данная работа подвергалась критике в связи с отсутствием

контрольной группы — больных, не получавших профилактического лечения [26]. В дальнейшем J.W. Park и соавт. [27] изучали значение первичной профилактики СМ/ТП у пациентов с РЗ, получающих длительно небольшие дозы ГК. Проанализировано 28 292 эпизода лечения ГК за 14-летний период. В группе пациентов, получающих ГК менее 15 мг/сут, относительный риск развития ППн составил $<0,1$ на 100 пациенто-лет (ПЛ), следовательно, применение профилактики в этой группе, по заключению авторов, является обоснованным. В группе пациентов, получающих средние дозы ГК (среди которых 44,4% составили больные СКВ, остальные — ДМ/ПМ, ГПА или микроскопическим полиангиитом (МПА), реже — болезнью Бехчета), профилактика проводилась в 45 (4,2%) случаях. В этой группе присутствовало больше больных с ИЗЛ, чаще проводилась пульс-терапия ГК (250–1000 мг/сут метилпреднизолона в течение 1–3 дней) и ЦФ (перорально или внутривенно). В группе больных, не получавших профилактического лечения, чаще применялись микрофенолата 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 ППн может превышать потенциальный риск развития НР.

Китайские учёные провели когортное исследование больных ревматологического профиля в Гонконге [28]. Из 21 587 пациентов, включённых в региональный регистр с 2015 по 2019 гг. (54% — РА, 25 — СКВ, 13% — спондилоартрит (СПА), 5% — ПМ/ДМ, 2% — АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) и 1% — ССД), профилактика ППн была назначена у 1141 (5,3%) больного. У 48 (0,2%) пациентов развилась ППн, при этом ни один из них не получал профилактики. Заболеваемость Рj была самой высокой среди пациентов с ССД, ААВ и ПМ/ДМ. Среди этой подгруппы в большинстве случаев ППн развилась у пациентов, получавших ПЗ ≥ 15 мг/сут. Зафиксировано 19 летальных исходов ППн, а уровень смертности составил 39,6%.

Согласно результатам большинства работ, пациенты с ПМ/ДМ наиболее часто развивают ППн [5]. Распространённость ППн у больных ПМ/ДМ, позитивных по MDA5 (анти-MDA5, антитело против дифференцировки меланомы 5-го гена) составляет — 7,5/100 ПЛ, тогда как у больных ПМ/ДМ, негативных по MDA5, — 0,7/100 ПЛ ($p<0,05$). Пациенты с MDA5+, имеют, как правило, более тяжёлое течение РЗ, получают терапию более высокими дозами ГК, имеют значительное снижение количества CD4+ Т-клеток и лимфоцитов ($p<0,05$), а при развитии ППн — более высокий уровень 3-месячной смертности в результате ППн и её осложнений (83,3 и 38,9%, соответственно,

$p<0,05$). Как правило, быстрая диагностика и начало лечения не способствовали улучшению прогноза этой категории пациентов, в отличие от пациентов с другими РЗ, у которых выживаемость улучшалась, если лечение против Рj было начато в течение 6 дней ($p<0,05$) [29].

На основании данных о 103 117 пациентах, включённых в регистр, группа учёных из Тайваня сделала вывод, что само наличие РЗ резко повышает предрасположенность пациентов к ППн, при этом максимальный риск отмечается при ПМ/ДМ. Также весомыми рисками являются мужской пол, пожилой возраст, ЗНО, ВИЧ и ИЗЛ, приём иммунодепрессантов: МТ, ЦФ, ММФ, ГИБП, циклоспорина (ЦС). ММФ, по-видимому, является более значимым фактором риска, чем ЦФ. Отдельно подчёркнуто, что наибольший риск представляет приём ГК более 10 мг/сут [30].

Z. Zhao и соавт. [31], помимо высоких доз ГК и недавнего начала иммуносупрессивной терапии, к факторам риска также относят лечение ЦС. Yu. Ishikawa и соавт. [32], используя крупную японскую национальную базу данных, показали, что смертность при ППн у пациентов с РЗ составляет более 30%, а пожилой возраст и сопутствующее ИЗЛ являются факторами неблагоприятного течения инфекции Рj. Из 15901766 больных, госпитализированных в 2014–2016 гг., было отобрано 333 пациента с ППн, страдающих РЗ. Пациенты были разделены на две группы: «РА-подобные заболевания (включая серопозитивный, серонегативный РА и ревматическую полимиалгию)» — 15,6% от общего количества, и «не-РА-подобные заболевания», треть которых составили больные с СВ, реже — ПМ/ДМ, СКВ и другие. ГК назначали почти всем больным (96,7%), пульс-терапия ГК проводилась в 30,9% случаев. Группы выживших и не выживших больных не отличалась по количеству пациентов с «РА-подобными» заболеваниями. Группы статистически значимо различались по количеству больных СВ (в группе не выживших их было почти в два раза больше — 46 и 28%, соответственно). Наличие СВ не подтвердило свою значимость при многофакторном анализе, возможно, в связи с тем, что большинство этих больных были старше, чем в общей когорте (средний возраст 74,3 и 68,2 года, соответственно; $p<0,001$). 30-дневная и 60-дневная выживаемость значительно снижались с увеличением возраста. Авторы заключают, что, вероятно, не столько диагноз, сколько наличие ИЗЛ и возраст являются неблагоприятными прогностическими факторами.

T. Kageyama и соавт. [33] ретроспективно сопоставили исходные клинику-демографические характеристики и проводимую иммуносупрессивную терапию с выживаемостью при развитии ППн у 95 пациентов с РЗ (45 «РА-подобные» и 50 «не-РА-подобные заболевания»), последовательно

включённых в исследование. Умершие от ППн пациенты (44,2%) были старше ($p=0,008$), у них чаще имелось фоновое заболевание лёгких (47,6 и 13,2%, соответственно, $p<0,001$). Медиана количества лимфоцитов на момент выявления ППн была ниже у погибших, чем у выживших (499/мкл и 874/мкл, соответственно, $p=0,002$). По данным многофакторного анализа, низкое количество лимфоцитов, пожилой возраст и сопутствующее заболевание лёгких являются независимыми факторами риска смерти от ППн [33].

Терапия ГИБП как фактор риска ППн

Крупное когортное исследование, проведённое коллективом авторов из Японии (3787 больных РА из университетского регистра FIRST), показало, что пожилой возраст, высокий ИМТ, сопутствующие заболевания лёгких, лимфопения и низкий уровень IgG в сыворотке повышают риск развития ППн. В этот регистр для долгосрочного обсервационного исследования включались все пациенты при назначении нового ГИБП или тсБПВП. С августа 2003 г. по сентябрь 2009 г. профилактика ППн применялась на основании мнения лечащего врача в момент назначения нового ГИБП или тсБПВП либо смены препарата с учётом различных факторов, таких как возраст участника, способность выполнять повседневные действия, коморбидность, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ), скорость клубочковой фильтрации, состояние лёгких и инфекционные заболевания в анамнезе (группа 1, $n=807$). С октября 2009 г. профилактика ППн назначалась на основании опубликованных критериев, к которым относились возраст ≥ 65 лет, наличие заболевания лёгких, сопутствующее использование пероральных ГК, также учитывалось мнение лечащих врачей (группа «стратегической профилактики» 2, $n=2980$). На протяжении всего исследования наблюдалось 26 случаев ППн. После введения стратегической профилактики ППн заболеваемость снизилась с 0,51/100 ПЛ до 0,21/100 ПЛ. Следует отметить, что у 8 участников на протяжении всего исследования развилась ППн, несмотря на то что они получали профилактическое лечение. 11,4% участников прекратили регулярный приём СМ/ТМП из-за НР. С 2012 г. профилактическая доза СМ/ТМП была снижена, что не привело к повышению заболеваемости ППн. Охват профилактикой увеличился с течением времени, несмотря на снижение средней дозы СМ/ТМП и заболеваемости ППн. Субанализ данных 929 пациентов из обеих групп, не получавших профилактику, показал, что пожилой возраст, высокий ИМТ, сопутствующие заболевания лёгких, низкий уровень лимфоцитов

и низкий уровень IgG в сыворотке повышают риск развития ППн [34].

По результатам исследования «случай–контроль», в которое включались пациенты с РА, получавшие инфликсимаб, Y. Komano и соавт. [35] сообщили, что все пациенты с ППн ($n=21$) также принимали МТ (в среднем 8 мг в неделю) и ГК (в среднем 7,5 мг/сут).

В обзоре добровольных сообщений о нежелательных явлениях, выполненном Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) от 19 мая 2019 г., частота ППн при применении инфликсимаба и этанерцепта составила 2,3 и 1,6 на 100 000 ПЛ, соответственно. Большинство пациентов одновременно принимали и другие иммунодепрессанты [36]. Приём анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ) некоторые авторы относят к факторам особого риска возникновения ППн. М. L. Calero-Bernal и соавт. [37] сообщили, что 23% пациентов с ППн без ВИЧ, получали именно РТМ. К. Alexandre и соавт. [38] провели ретроспективный обзор 11 случаев ППн, развившейся на фоне терапии РТМ больных РЗ. Десять (91%) пациентов также принимали ГК в средней дозе 30 мг/сут. Обзор литературы, включавший 18 случаев, выявил аналогичные результаты. В мае 2022 г. группа авторов под руководством J. W. Park [39] опубликовала результаты работы по выявлению ППн у пациентов, получающих РТМ. В ретроспективное исследование было включено 3524 пациента, из которых 559 страдали РЗ, остальные имели гематологическое заболевание или перенесли трансплантацию органов. Профилактическое лечение получал 1001 пациент. В течение 2759,9 ПЛ произошло 92 инфицирования *Pj* с уровнем смертности 27,2%. Среди пациентов, получавших профилактику, ППн встречалась значимо реже, чем в контрольной группе (скорректированное отношение рисков 0,20 [95% ДИ, 0,10–0,42]). Частота НР, связанных с СМ/ТМП, составляла 18,1 (14,6–22,2)/100 ПЛ, и большинство из них были лёгкой и средней степени тяжести. Зафиксировано 10 случаев серьёзных НР [39]. Таким образом, профилактика СМ/ТМП значительно снижает заболеваемость ППн при приемлемом профиле безопасности у пациентов, получающих РТМ. Ценность этих результатов возрастает, если учитывать тот факт, что при РЗ нередко выявляется сопутствующая гематологическая патология, требующая, в конечном итоге, назначения именно РТМ.

В работе американских авторов, использовавших данные университетской системы здравоохранения (University Healthcare System) с охватом более 750 000 пациентов, проведён анализ наблюдений 316 больных из групп общепризнанно высокого риска (ГПА, МПА) и так называемого «промежуточного» риска (ДМ/ПМ, СКВ). Все пациенты

получали терапию высокого риска: азатиоприн (АЗА), ЦФ, МТ, ММФ, РТМ или высокие дозы ГК (≥ 20 мг/сут). Расчёты проводились с учётом коморбидности (индекс Чарлсона). 39% пациентов получали профилактическую терапию СМ/ТМП. Профилактику ППн значимо чаще получали больные, находившиеся на терапии ЦФ (77%), по сравнению с РТМ (68%), высокими дозами ГК (39%), АЗА (33%), ММФ (21%) и МТ (21%), $p < 0,001$ во всех случаях. Среднее количество лейкоцитов было несколько ниже у пациентов, не получавших профилактики. В течение 640 ПЛ (в среднем, 23 месяца наблюдения) ни у одного из пациентов не было ППн. При этом НР встречались у 3% пациентов ежегодно, в том числе один случай серьёзной токсической реакции. Особенностью исследования является то, что пациенты, принимавшие СМ/ТМП менее 30 дней, согласно дизайну, были отнесены к категории «не получавших профилактики», что, возможно, указывает на возможность успешной профилактики ППн короткими курсами [40].

Группы РЗ «невысокого» риска

Раннее отношение к *Pj* как к микроорганизму, менее опасному в отношении пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, подкреплялось, в частности, работой S. Mогi и соавт. [41], которые представили данные о бессимптомном течении пневмоцистной инфекции у больных РА. По данным австралийского регистра, среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (РА, $n=8490$, АС, $n=1419$), псориатический артрит (ПСА, $n=601$) ППн встречалась только среди больных РА, причём частота её повышалась с 1985 по 1996–2000 гг., затем снижалась практически до нулевых значений [42]. По данным этого же регистра, единичные случаи ППн (0,4 на 1000 ПЛ) встречались преимущественно у пациентов с СВ, причём после 2000 г. таких больных не наблюдалось [43]. Возможно, в данном случае речь может идти о географических и этнических особенностях, поскольку данные этого регистра отличаются от таковых, полученных учёными других частей света.

Настороженность в отношении ППн у пациентов с РЗ, при которых риск данной инфекции представляется, на первый взгляд, невысоким, должна сохраняться. I. Grigoropoulos и соавт. [44] опубликовали наблюдение ППн у больной РА 79 лет, которая не имела факторов риска развития ППн. Заболевание началось с тахипноэ (28 вдохов/мин), лихорадки (38,2°C) и появления двусторонних экспираторных хрипов. Насыщение кислородом составляло 90% на воздухе. КТ грудной клетки показала диффузные затемнения по типу «матового стекла», особенно в верхних долях. Лабо-

рные данные при поступлении выявили гипонатриемию (132 мЭкв/л), умеренное повышение ЛДГ (292 ЕД/л, норма < 220 ЕД/л), повышение СРБ (88 мг/л, < 5 мг/л) и лимфопению (абсолютное количество лимфоцитов = 700/мкл). Диагноз был установлен на основании выявления ДНК *Pj* в индуцированной мокроте. J. Lourenço и соавт. [45] представили наблюдение 55-летней пациентки с ПСА, позитивным по АЦЦП, находившейся в ремиссии, которая была достигнута на фоне лечения МТ в дозе 15 мг в неделю. Через 4 мес применения МТ больная обратилась к врачу общей практики с жалобами на одышку при физической нагрузке, которая сохранялась в течение 2 нед, повышение температуры тела до 39°C, непродуктивный кашель, при обследовании — снижение сатурации, нормальные результаты общеклинического анализа крови, СРБ — 7,17 (норма — до 5) мг/л, ЛДГ 360 — ЕД/л. Микроскопия мокроты на наличие пневмоцист, посев крови на стерильность, серологические реакции на *H.influenzae*, *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae*, мазок из носоглотки на аденовирусы оказались отрицательными. Только окраска с метенамином серебра Грокотта (GMS) материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, выявила небольшое количество кистозной формы *Pj*, ПЦР подтвердила наличие *Pj*. В сыворотке был повышен уровень (1–3)- β -D-глюкана до 249 ЕД/мл. На фоне лечения концентрация этого маркера значительно снизилась. Авторы обращают внимание на то, что пациентка не относилась к группе высокого риска, не имела исходной лимфопении, однако предположили, что лимфопения могла отмечаться ранее и способствовать развитию ППн. Отсутствие промежуточных анализов на фоне лечения МТ не позволяет однозначно судить об этом [45]. Данный случай возвращает нас к необходимости тщательного контроля за лабораторными показателями пациентов, принимающих МТ.

Традиционную настороженность в отношении инфекции *Pj* даже у пациентов с РА проявляют японские ревматологи. S. I. Ohmura и соавт. [46] исследовали факторы риска развития ППн у 334 пациентов с РА, получающих МТ в качестве монотерапии или комбинации с другими БПВП не менее 1 года, в рамках моноцентрового ретроспективного когортного исследования. Ни один пациент не получал профилактическую терапию. У 13 пациентов отмечалось развитие ППн, особенностями данной группы являлись более низкие уровни сывороточного альбумина, более высокая частота лёгочных заболеваний (ХОБЛ — 2, ИЗЛ — 4), частое применение комбинированной терапии с другими БПВП и более высокая доза ГК. Интересно, что четверо из 13 пациентов с ППн не получали ГК, а только у 2 больных суточная доза ПЗ превышала 10 мг.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что одновременное применение ГК с другими БПВП и уровень сывороточного альбумина $<3,5$ мг/дл были факторами риска развития ППн на фоне терапии МТ (ОР 4,30, $p=0,01$). При наличии указанных факторов риска кумулятивная вероятность развития ППн значительно повышалась.

В исследовании «случай–контроль», выполненном T. Nishikawa и соавт. [47], продемонстрирован протективный эффект сульфасалазина (СС). С 2003 по 2017 гг. в Metropolitan Tama Medical Center среди больных РА выявлено 119 случаев, подозрительных на ППн. В 36 случаях инфекция *Pj* подтверждена методом ПЦР, в 83 случаях — не подтверждена (эти больные составили контрольную группу). В группе «случаев» ни один пациент не принимал СС, в группе контроля — 18. Кроме этого, в группе «случаев» достоверно чаще пациенты принимали МТ. Примечательно, что информация о ВИЧ-инфицированности среди пациентов в данном исследовании не фиксировалась, однако в группе контроля 16 больных принимали профилактическое лечение против *Pj*. Среди пациентов, получавших профилактическое лечение, случаев ППн не наблюдали.

Эффективность и безопасность профилактики ППн

N. Honda и соавт. [48] изучили результаты назначения профилактики ППн в рутинной практике у пациентов РЗ, обработав данные национального регистра за период 2003–2018 гг. В когорту вошли 437 пациентов (средний возраст — 62 года, преобладали женщины — 69%), госпитализированных в Tokyo Metropolitan Tama Medical Centre и нуждавшихся в приёме ≥ 50 мг ГК, не инфицированных ВИЧ, не болевших ранее ППн, с различными ревматологическими диагнозами — СКВ (24,7%), ПМ/ДМ (21,1%), РА (11,2%), МПА (9,4%), ГПА (3,7%), эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (4,6%), синдромом Шегрена (2,3%), узелковым полиартериитом (3,9%), гигантоклеточным артериитом (5%), болезнью Стилла взрослых (БСВ) (4,1%), другими РЗ (10%). Период наблюдения составил всего 4 мес., поскольку в дальнейшем доза ГК у большинства пациентов была снижена. 376 (86% от общего количества) пациентов — основная группа — начинали профилактический приём СМ/ТМП в дозе $\leq 400/80$ мг не более чем через 1 мес. после назначения высоких доз ГК. В группу контроля вошёл 61 пациент, не получавший профилактическое лечение. Группы не различались по частоте применения пульс-терапии ГК. В группе профилактики 76 (20,2%) пациентов завершили приём СМ/ТМП, из них

70 (18%) — в связи с НР (цитопения — 26 случаев, сыпь — 23, нарушение электролитного баланса — 10, нарушение функции почек — 6, нарушение печёночной функции — 5). За время наблюдения у 3 пациентов с СКВ развилась ППн, ни один из них не получал профилактику. На момент возникновения ППн доза ГК составила 60 мг/сут у одного пациента и 30 мг/сут — у двоих. Авторы подчёркивают, что профилактика СМ/ТМП эффективно предотвращает ППн у пациентов, получающих высокие дозы ГК, однако она должна быть отменена при снижении дозы ГК, поскольку длительный приём этих препаратов способствует более высокому риску прочих инфекций, прежде всего, за счёт развивающейся лейкопении. Для уменьшения риска НР авторы рекомендуют использовать сниженные дозы СМ/ТМП. Несмотря на определённые погрешности, результаты данной работы можно считать убедительными. Таким образом, одним из путей снижения частоты развития НР является применение коротких курсов профилактической терапии.

Длительное время применение СМ/ТМП оставалось единственным способом как профилактики, так и лечения ППн. В качестве альтернативы для профилактики ППн в настоящее время используются также АТ или аэрозольный пентамидин, но данные об их эффективности у пациентов с РЗ недостаточны [49, 50]. АТ является противопаразитарным препаратом, который используется для профилактики ППн у больных, не инфицированных ВИЧ, с непереносимостью СМ/ТМП. Обычно АТ хорошо переносится, но следует иметь в виду, что его биодоступность значительно снижается при приёме натошак по сравнению с таковым после еды [51], а более низкая концентрация в плазме может привести к неадекватной профилактике.

В ходе ретроспективного одноцентрового исследования S. Jinno и соавт. [52] сравнили эффективность и безопасность профилактического применения СМ/ТМП и АТ у пациентов с РЗ (СКВ, ПМ/ДМ, СВ и др.), получавших терапию ГК в дозе более 20 мг/сут в течение ≥ 4 нед. Пациенты получали профилактику, начиная с 1-го дня лечения ГК в дозе 20 мг/сут и выше. 383 пациента принимали СМ/ТМП, 12 — АТ и 5 — пентамидин. Среди 383 пациентов из группы СМ/ТМП у 102 (26,6%) развились НР, из-за которых лечение было прекращено в течение 4 нед. после начала цитопения — 44 (11,5%) случая, кожная сыпь — 24 (6,3%), повышение АЛТ и/или АСТ — 23 (6,0%), повышение креатинина — 16 (4,2%), нарушение электролитного баланса — 11 (2,9%).

Частота прекращения лечения СМ/ТМП среди больных РЗ значительно выше, чем у пациентов без РЗ, это подтверждают результаты более ранних работ [53, 54]. Из 102 пациентов, прекративших

приём СМ/ТМП, 98 были переключены на приём других препаратов (95 — АТ и 3 — пентамидин), четверо полностью прекратили профилактику. При этом ни один пациент, принимавший АТ, не прекратил лечение из-за НР. В дальнейшем пациенты были разделены на группы, принимавших СМ/ТМП ($n=281$) и АТ ($n=107$). Переносимость СМ/ТМП в 142 случаях была хорошей, у остальных больных доза препарата снижена вдвое из-за НР. Всего за 397,0 ПЛ (307,7 в группе СМ/ТМП и 89,3 в группе АТ) зарегистрировано 7 случаев ППн (2 в группе СМ/ТМП, причём при лечении половинной дозой, и 5 — АТ) с коэффициентом смертности 54,5%. Пациенты в группе АТ были старше, у них чаще встречались хронические заболевания лёгких и лимфопения, а также чаще применяли пульс-терапию ГК, ЦФ. После поправки на различия в исходных характеристиках между двумя группами скорректированная кумулятивная заболеваемость ППн была одинаковой (ОР 0,97; 95% ДИ 0,19–5,09; $p=0,97$). У больных СКВ риск НР при лечении СМ/ТМП был значительно выше, чем у пациентов с другими РЗ.

S. Izuka и соавт. [52] провели ретроспективное исследование, в которое включили 424 пациента с РЗ (СКВ — 162; другие заболевания соединительной ткани (ЗСТ) — 262), получавших СМ/ТМП 400/80 мг. У 22 больных СКВ (13,6%) развились НР, что было значимо выше, чем у пациентов с другими ЗСТ ($n=18$ [6,9%], $p=0,033$). У пациентов с СКВ однофакторный анализ выявил прямую связь НР с наличием анти-Sm-антител ($p<0,001$), анти-RNP ($p=0,02$) и анти-Ro/SS-A ($p=0,042$). Многофакторный анализ выявил значимую связь между уровнями анти-Sm-антител и развитием НР (скорректированное отношение шансов 5,27, 95% доверительный интервал 1,80–15,40, $p=0,002$) [52]. Коллективом японских авторов была проведена работа по описанию НР при профилактике ППн у пациентов одного центра в интервале 2012–2019 гг., которые были госпитализированы для купирования активности заболевания. Группа из 438 пациентов была представлена больными СКВ (25,3%), АНЦА-вакулитами (15,5%), РА (11,6%), ПМ/ДМ (10,7%), IgG4-связанным заболеванием (8,5%), васкулитом крупных сосудов (7,1%), БСВ (4,1%), и другими (17,2%). 82 больных (18,7%) прекратили профилактическое лечение из-за НР. Наиболее частыми НР оказались сыпь (36,6%), повышение АЛТ и/или АСТ (29,3%), тромбоцитопения (19,5%), повышение креатинина (15,9%), гиперкалиемия (14,6%), гипонатриемия (11%), лейкопения (6,1%), лихорадка (6,1%). В группе НР значимо более высоким был возраст больных ($61,4\pm 16,4$ и $56,3\pm 16,9$ лет, соответственно, $p=0,014$) и суточная доза ГК (0,97 и 0,91 мг/кг/день, соответственно, $p=0,03$). Наиболее часто НР развивались среди пациентов с БСВ по сравнению с группой в целом (66,7 и 16,7%, соответственно, $p<0,05$) [53].

В июле 2020 г. были опубликованы результаты 52-недельного открытого рандомизированного контролируемого исследования СМ/ТМП для профилактики ППн у больных с РЗ, получавших ПЗ $\geq 0,6$ мг/кг/сут. В ходе работы изучали долгосрочную профилактическую эффективность, удержание профилактической терапии и безопасность низких доз СМ/ТМП для профилактики ППн. 58 больных были рандомизированы в группу с дозировкой СМ/ТМП 400/80 мг в сутки, 59 — в группу половинной дозировки (200/40 мг в сутки). У 55 больных лечение начинали с 40/8 мг с постепенным повышением дозы до 200/40 мг в сутки. Фаза лечения составляла 24 недели, далее больные наблюдались до 52 нед. Не зафиксировано ни одного случая ППн, при этом число НР было статистически значимо выше в группе полной дозы СМ/ТМП, чем в двух других группах [54]. T. Narada и соавт. [55] сравнили результаты профилактики ППн у 145 пациентов, получавших полную дозу СМ/ТМП (400/80 мг ежедневно) и 75 пациентов, получавших сниженную дозу (800/160 мг 3 раза в неделю). В работе продемонстрирована одинаковая эффективность лечебных схем при меньшей частоте НР в группе сниженной дозировки. Таким образом, ещё одним способом уменьшения частоты развития НР является уменьшение дозировок профилактических препаратов без ущерба для эффективности профилактики.

Риски пневмоцистной инфекции в эпоху COVID-19

Диагностика ППн особенно сложна в эпоху пандемии COVID-19, поскольку заболевания имеют сходную клиническую картину [56] и данные КТ органов грудной клетки [57]. Для своевременной дифференциальной диагностики COVID-19 и ПП рекомендуется посев мокроты или ПЦР [58]. Пневмоцистная инфекция, протекающая параллельно с COVID-19, многократно повышает риск летального исхода. Инфекция SARS-CoV2 провоцирует развитие так называемой функциональной иммуносупрессии, связанной со снижением CD4+-лимфоцитов, которое, как уже упоминалось, является predisposing фактором ППн [59]. I. Gentile и соавт. [60] сообщили о 5 случаях развития ППн после клинического разрешения пневмонии, вызванной COVID-19. У 4 пациентов не было факторов риска развития ППн на момент постановки диагноза COVID-19. Тем не менее, в исходе COVID-19 все пациенты имели как минимум один фактор риска развития ППн, поскольку они получали ГК в высоких дозах не менее 14 дней, при этом у трёх больных число CD4+ было <200 /мкл. После своевременного назначения СМ/ТМП достигнуто значимое улучшение во всех случаях. Авторы сделали вывод, что использование

ГК для лечения нарушений дыхания при COVID-19, по-видимому, является наиболее распространённым фактором риска ППн, наряду с вирусной и ятрогенной лимфопенией. Ухудшение дыхательной функции и характерная картина при лучевой диагностике во время или после разрешения пневмонии в рамках COVID-19 должны вызвать подозрение на ППн даже у иммунокомпетентных пациентов. Авторы предложили рассматривать возможность первичной профилактики ППн у отдельных пациентов с COVID-19 из групп высокого риска.

Заключение

На основании данных, полученных за последние годы, можно уверенно считать вопрос профилактики ППн чрезвычайно актуальным. Ряд опубликованных работ, основанных на анализе материала регистров и крупных когорт, ставит под сомнение однозначность утверждения об опасности только высоких доз ГК (30 мг/сут и более), доминировавшую ранее в дискуссиях о целесообразности профилактики ППн. В двух процитированных работах фактором риска ППн названа доза 20 мг/сут, в двух — 15 мг/сут, в двух — 10 мг/сут и в одной — 7,5 мг/сут. Создаётся впечатление, что азиатский регион является эндемичным по пневмоцистной инфекции, однако

оно может быть ошибочным в связи с разной степенью внедрения методов дифференциальной диагностики у пациентов с ИЗЛ в странах Азии по сравнению с другими регионами, в том числе Российской Федерацией. По некоторым данным, НР при профилактическом приёме СМ/ТМП развиваются чаще у пациентов и СКВ и БСВ, пожилой возраст также является фактором риска развития НР при лечении этими препаратами. Эффективным способом уменьшить риск НР является использование сниженных дозировок и/или короткого курса СМ/ТМП.

Дополнительная информация

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой». № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература/References

1. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Юдицкий М.В. Пневмоцистоз — актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция: Методические рекомендации. М.: 2009; 75. [Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Jyuditskij M.V. Pnevmo-tsistoz — aktual' naya immunodefitsit-assotsirovannaya infektsiya: Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: 2009; 75. (in Russian)]
2. Furukawa H., Oka S., Shimada K. et al. Serum metabolomic profiles of rheumatoid arthritis patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *Biomark Insights*. 2019 Aug 22; 14: 1177271919870472. doi: 10.1177/1177271919870472. eCollection 2019.
3. Kovacs J.A., Masur H. Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2009 Jun 24; 301 (24): 2578–2585. doi: 10.1001/jama.2009.880.
4. Menon A.A., Berg D.D., Brea E.J. et al. A case of COVID-19 and zneumocystis jirovecii coinfection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1; 202 (1): 136–138. doi: 10.1164/rccm.202003-0766LE.
5. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.С. Профилактика пневмоцистной пневмонии у пациентов с ревматическими заболеваниями: проблемы и поиск решений. *Антибиотики и химиотер*. 2019; 64 (5–6): 77–89. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10035>. [Belov B. S., Tarasova G. M., Bukhanova D. S. Prevention of pneumocystic pneumonia in patients with rheumatic diseases: problems and solutions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64 (5–6): 77–89. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10035>.
6. Ward M.M., 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): 780–789. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M.
7. 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): 1052–1059. doi: 10.4065/82.9.1052.
8. Shoji K., Michihata N., Miyairi I. et al. Recent epidemiology of Pneumocystis pneumonia in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Dec; 26 (12): 1260–1264. doi: 10.1016/j.jiac.2020.07.006. Epub 2020 Aug 1.
9. Maini R., Henderson K.L., Sheridan E.A. et al. Increasing Pneumocystis Pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (3): 386–392. doi: 10.3201/eid1903.121151.
10. Shi Y., Du B., Zhao J.L. et al. Etiologies and outcomes of rheumatology patients with acute respiratory failure requiring intensive care: a single-center medical records review study of 259 patients. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov; 39 (11): 3479–3488. doi: 10.1007/s10067-020-05080-w. Epub 2020 May 6.
11. Escudero Siosi A., Andersson M., Woodrow C., Dubey S. AB1074 fatal but preventable — single centre series of 6 cases of pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in patients with auto-immune inflammatory rheumatic disease (AIIRD) in one year. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81: 1657. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2500>
12. Mansharamani N.G., Balachandran D., Vernovsky I. et al. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest*. 2000; 118 (3): 712–720. doi: 10.1378/chest.118.3.712.
13. 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 (2): 91–96. doi: 10.1007/pl00021707.
14. Chew L.C., Maceda-Galang L.M., Tan Y.K. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *J Clin Rheumatol*. 2015 Mar; 21 (2): 72–75. doi: 10.1097/RHU.0000000000000215.
15. Yale S.H., Limper A.H. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71 (1): 5–13. doi: 10.4065/71.1.5.
16. Li J., Huang X.M., Fang W.G., Zeng X.J. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12 (3): 114–117. doi: 10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36.
17. Stamp L.K., Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010; 37 (4): 686–688. doi: 10.3899/jrheum.091426.

18. 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 rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14 (5): 267–72. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817a7e30.
19. Demoruelle M.K., Kahr A., Verilhac K. et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (2): 314–323. doi: 10.1002/acr.21857.
20. Mori S., Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatoid arthritis patients: risks and prophylaxis recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Sep 6; 9 (Suppl 1): 29–40. doi: 10.4137/CCRP.M.S23286. eCollection 2015.
21. Kameda H., Fujii T., Nakajima A. et al. Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019; 29 (1): 31–40. doi: 10.1080/14397595.2018.1472358. Epub 2018 May 24.
22. Fragoulis G.E., Dey M., Zhao S.S. on behalf of EULAR Task Force for the screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in Autoimmune Rheumatic Diseases et al. POS1179 Systematic literature review on the screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 917–918. doi: 10.1136/ard-2022-223335. Online ahead of print.
23. Tadros S., Teichtahl A.J., Ciciriello S., Wicks I.P. Pneumocystis jirovecii pneumonia in systemic autoimmune rheumatic disease: a case-control study. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46 (6): 804–809. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.009. Epub 2016 Sep 28.
24. Demoruelle M.K., Kahr A., Verilhac K. et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (2): 314–323. doi: 10.1002/acr.21857.
25. Park J.W., Curtis J.R., 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.* 2018; 77 (5): 644–649. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211796. Epub 2017 Nov 1.
26. Herrou J., De Lastours V. Predictive factors of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018; 79 (2): e23. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214718. Epub 2018 Nov 28.
27. Park J.W., Curtis J.R., Kim M.J. et al. 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: 10.1136/annrheumdis-2018-214718. Epub 2018 Nov 28.
28. Chan S.C.W., Chung H.Y., Lau C.S., Li P.H. Epidemiology, mortality and effectiveness of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among rheumatic patients: a territory-wide study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021; 20 (1): 78. doi: 10.1186/s12941-021-00483-2.
29. Huang L., Fu, Q., Ye, Y. et al. High incidence and mortality of *Pneumocystis jirovecii* infection in anti-MDA5-antibody-positive dermatomyositis: experience from a single center. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23 (1): 232. doi: 10.1186/s13075-021-02606-8.
30. Hsu H.C., Chang Y.S., Hou T.Y. 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. Epub 2021 Mar 1.
31. Zhao Z., Huang Y., Ming B. et al. Characterization and associated risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with AIRD: A retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (9): 3766–3776. doi: 10.1093/rheumatology/keab941.
32. Ishikawa Yu., Nakano K., Tokutsu K. et al. Estimation of treatment and prognostic factors of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001508. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001508.
33. Kageyama T., Furuta S., Ikeda K. et al. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic autoimmune diseases. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0214324. doi: 10.1371/journal.pone.0214324. eCollection 2019.
34. Sonomoto K., Tanaka H., Nguyen T.M. et al. Prophylaxis against pneumocystis pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with b/tsDMARDs: insights from 3787 cases in the FIRST registry. *Rheumatology.* 2022; 61 (5): 1831–1840. doi: 10.1093/rheumatology/keab647.
35. Komano Y., Harigai M., Koike R. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (3): 305–312. doi: 10.1002/art.24283.
36. US Food and Administration. Drug Safety update on TNF-alpha antagonists: infliximab and etanercept. https://wayback.archive-it.org/7993/20180127041103/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety_revision2.htm. Accessed May 3, 2022.
37. Calero-Bernal M.L., Martin-Garrido I., Donazar-Ezcurra M. et al. Intermittent courses of corticosteroids also present a risk for pneumonia in non-HIV patients. *Can Respir J* 2016; 2016: 2464791. doi: 10.1155/2016/2464791. Epub 2016 Sep 18.
38. Alexandre K., Ingen-Housz-Oro S., Versini M. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2018; 50: e23–e24. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.014.
39. Park J.W., Curtis J.R., Jun K.I. et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving rituximab. *Chest.* 2022 May; 161 (5): 1201–1210. doi: 10.1016/j.chest.2021.11.007. Epub 2021 Nov 14.
40. Schmajuk G., Jafri K., Evans M. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis patterns among patients with rheumatic diseases receiving high-risk immunosuppressant drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48 (6): 1087–1092. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.018. Epub 2018 Nov 3.
41. Mori S., Cho I., Sugimoto M. A followup study of asymptomatic carriers of *Pneumocystis jirovecii* during Accepted Manuscript immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1600–1605. doi: 10.3899/jrheum.081270. Epub 2009 Jun 16.
42. Nossent J., Keen H., Preen D., Inderjeeth C. Hospitalisation for tuberculosis and other opportunistic infections in patients with inflammatory joint diseases before and after the introduction of biological therapy. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (Suppl 1): 182.
43. Nossent J., Keen H., Preen D., Inderjeeth C. Temporal trend in hospitalisation for opportunistic infections in patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (Suppl 1): 661. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2552>
44. Grigoropoulos I., Thomas K., Christoforou P. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia after initiation of tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: case-based review. *Mediterr J Rheumatol.* 2019; 30 (3): 167–170. doi: 10.31138/mjr.30.3.167. eCollection 2019 Sep.
45. Lourenço J., Carreira P. Non-lymphopenic pneumocystis pneumonia in low-dose methotrexate therapy: An exception to every rule. *Respir Med Case Rep.* 2020; 31: 101289. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101289. eCollection 2020.
46. Ohmura S.I., Homma Y., Masui T., Miyamoto T. Factors associated with pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a single-center retrospective study. *Intern Med.* 2022; 61 (7): 997–1006. doi: 10.2169/internalmedicine.8205-21. Epub 2021 Sep 11.
47. Nunokawa T., Yokogawa N., Shimada K., Sugii S. Effect of sulfasalazine use on the presence of *Pneumocystis* organisms in the lung among patients with rheumatoid arthritis: A test-negative design case-control study with PCR tests. *Mod Rheumatol.* 2019; 29 (3): 436–440. doi: 10.1080/14397595.2018.1465647. Epub 2018 May 3.
48. Honda N., Tagashira Y., Kawai S. et al. Reduction of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and bloodstream infections by trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol.* 2021; 50 (5): 365–371. doi: 10.1080/03009742.2020.1850854. Epub 2021 Mar 22.
49. Kimura M., Tanaka S., Ishikawa A. et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2008; 28 (7): 673–676. doi: 10.1007/s00296-007-0505-4.
50. Kitazawa T., Seo K., Yoshino Y. et al. Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases. *J Infect Chemother.* 2019; 25 (5): 351–354. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.005. Epub 2019 Jan 31.
51. Freeman C.D., Klutman N.E., Lamp K.C. et al. Relative Bioavailability of atovaquone suspension when administered with an enteral nutrition supplement. *Ann Pharmacother.* 1998; 32 (10): 1004–1007. doi: 10.1345/aph.17464.
52. Jinno S., Akashi K., Onishi A., Nose Y., Yamashita M., Saegusa J. Comparative effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole versus atovaquone for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases receiving prolonged high-dose glucocorticoids. *Rheumatol Int.* 2022 Aug; 42 (8): 1403–1409. doi: 10.1007/s00296-021-04945-w.
53. Hiramoto K., Akiyama M., Kaneko Y. Risk factors for adverse events of sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis in patients with systemic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (Suppl 1): 1055. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2215>
54. Utsunomiya M., Dobashi H., Odani T. et al. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis*

- prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract.* 2020; 4 (2): rkaa029. doi: 10.1093/rap/rkaa029. eCollection 2020.
55. Harada T., Kato R., Sueda Y. *et al.* The efficacy and safety of reduced-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2021; 31 (3): 629–635. doi: 10.1080/14397595.2020.1812834. Epub 2020 Sep 9.
 56. Goyal N., Chung M., Bernheim A. *et al.* Computed tomography features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review for radiologists. *J Thorac Imaging.* 2020; 35 (4): 211–218. doi: 10.1097/RTI.0000000000000527.
 57. Hochhegger B., Zanon M., Altmayer S. *et al.* COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br J Radiol.* 2021; 94 (1118): 20200703. doi: 10.1259/bjr.20200703. Epub 2020 Dec 9.
 58. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H. *et al.* High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova).* 2021; 9 (1): e126. doi: 10.15190/d.2021.5.
 59. Menon A.A., Berg D.D., Brea E.J. *et al.* A Case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* Coinfection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202 (1): 136–138. doi: 10.1164/rccm.202003-0766LE.
 60. Gentile I., Viceconte G., Lanzardo A. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV patients recovering from COVID-19: a single-center experience. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (21): 11399. doi: 10.3390/ijerph182111399.

Информация об авторах

Гриднева Галина Игоревна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN-код: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500.

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

Аронова Евгения Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1833-5357. Researcher ID: AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8993-5795. Scopus Author ID: 55913403200

About the authors

Galina I. Gridneva — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500.

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: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Eugenia S. Aronova — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1833-5357. Researcher ID: AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN: 8993-5795. Scopus Author ID: 55913403200