

Пневмонии при ревматических заболеваниях

Б.С. Белов, М.В. Полянская, Р.М. Балабанова
НИИР РАМН, Москва

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Инфекция является одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Несмотря на имеющиеся в распоряжении врачей лекарственные средства для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, вопросы рациональной антимикробной терапии в различных областях клинической медицины по-прежнему требуют к себе пристального внимания.

Вышеизложенное практически полностью относится к ревматологии. Наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций (КИ) разнообразной локализации, что существенно затрудняет терапию пациентов.

В современной ревматологии КИ оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. О высокой частоте КИ, осложняющих течение как ревматоидного артрита (РА), так и системной красной волчанки (СКВ), известно в течение последних 40 лет. При РА инфекции развиваются в 1,5-3 раза чаще по сравнению с популяцией [20, 66], встречаются у 8-33% пациентов [14, 25, 30, 42] и являются ведущей (наравне с активностью болезни) причиной смерти этих больных, достигая, по разным данным, от 13% до 36% [24, 40, 60, 73].

При СКВ частота КИ за последние 25 лет существенно не изменилась и составляет от 26% до 67% [12, 13, 16, 28, 29, 55, 56, 69, 77]. Инфекции сохраняют свое значение как одна из важнейших причин летальных исходов среди пациентов с СКВ на протяжении многих лет. КИ являются ведущей причиной смерти у больных СКВ в течение 5 лет от начала основного заболевания. При более длительном течении СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, и составляют 17-50% [5, 12, 17, 21, 24, 27, 35, 53, 57, 71]. Интересно отметить, что инфекции были причиной смерти у 42,9% больных в 1950-60 гг., еще до внедрения лечения глюкокортикоидами (ГК), поскольку угнетение противоинфекционного иммунитета и, как следствие, развитие генерализованной инфекции характерно для естественного течения нелеченной СКВ [5].

По данным российских авторов, в 2002-2005 гг. частота КИ у стационарного контингента больных РЗ составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных РА и СКВ (38,1% и 19,7%, соответственно) [2]. У больных РА, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН, инфекции занимали третье место среди причин летальных исходов после амилоидоза и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Инфекции дыхательных путей (ДП) встречаются наиболее часто как в популяции, так и среди пациентов с РЗ. По данным Европейского респираторного общества, ежедневно более 25% больных, обращающихся к врачам, предъявляют жалобы, вызванные заболеваниями ДП. Из этой группы пациентов около 1 % переносят пневмонию (Пн), то есть на 1000 жителей она ежегодно развивается у 8-10 человек [8].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [10].

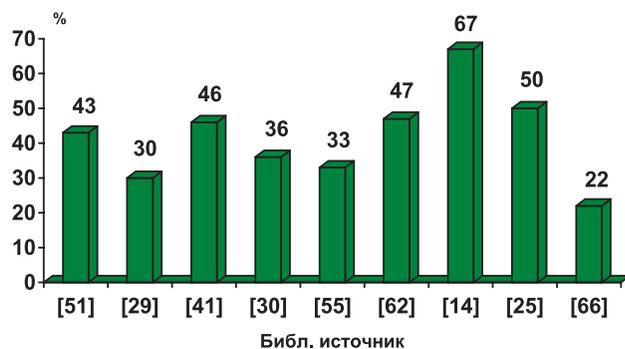
Согласно официальной статистике, в России в 2003г. показатель заболеваемости Пн во всех возрастных группах составил 4,1‰ [4]. По результатам зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость Пн у взрослых (> 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста – 1-11,6‰; в старших возрастных группах – 25-44‰ [8, 31, 33].

По данным Комитета здравоохранения г.Москвы, летальность при Пн в 1996-2000 гг. составила 8,7-9,5%, однако этот показатель увеличивался до 30% в группе пациентов старше 60 лет с серьезной сопутствующей патологией, а также при тяжелом течении Пн [10]. В зарубежных странах Пн занимает 6-е место в перечне основных причин смерти в общей популяции, уступая только ишемической болезни сердца, цереброваскулярным заболеваниям и раку легкого [31, 32, 33, 43, 45, 47, 48, 76].

В структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ Пн также занимают лидирующее место (33-67%, рис.1). Частота Пн у больных СКВ составляет, по разным данным, от 6% до 23% (рис.2). Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА – 2,4-8,3%, или 5,9-17 случаев на 1000 пациенто-лет [14, 19, 20, 25, 34, 66, 74]. Российские данные, посвященные этой проблеме, в литературе отсутствуют.

У больных РЗ в целом смертность от Пн колеблется от 11% до 22% [30, 62], при СКВ – 23-27%

Рисунок 1
ЧАСТОТА ПНЕВМОНИИ В СТРУКТУРЕ КИ ПРИ РЗ (%)



[35, 53, 54, 57]. По данным Е. Л. Лучихиной (1998), инфекции занимали первое место среди причин смерти стационарных больных СКВ, и почти в четверти случаев это была Пн [5]. При РА летальность от Пн составила 8 – 22% [40, 73], при системной склеродермии – 12% [35].

Этиология Пн непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы ДП. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы ДП вызывать воспалительную реакцию. В рекомендациях Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) указано, что этиологию Пн не удается установить в 40–60% случаев, а в 2–5% выделяются 2 и более возбудителей [49]. При этом важным возбудителем Пн в общей популяции остается *S. pneumoniae* [7, 33, 45, 47, 64]. Наиболее высокая летальность наблюдается при внебольничной Пн, вызванной упомянутым этиологическим агентом, а также *Legionella* spp, *S. aureus*, *K. pneumoniae*.

Работы, посвященные изучению этиологии ПН у больных с иммуносупрессией вообще и при РЗ, в частности, крайне малочисленны. В исследование А. El-Solh с соавт. были включены 136 пожилых больных с тяжелой Пн, в том числе 9,5% пациентов с иммунными нарушениями, связанными с наличием ВИЧ-инфекции, нейтропенией, а также применением глюкокортикоидов (ГК) в дозе >20 мг/сут и цитостатиков [22]. Во всей группе наиболее часто выявляли *S.pneumoniae* (14%), *S.aureus* (13%), грам-отрицательные энтеробактерии (11%) и *L.pneumophila* (9%). Однако при оценке влияния коморбидности на спектр возбудителей болезни оказалось, что 60% всех случаев Пн, вызванной легионеллой, и 28% – грам-отрицательными энтеробактериями + *P.aeruginosa* приходились на группу пациентов с иммуносупрессией.

По данным зарубежных рекомендаций, иммунодефицитные состояния (включая терапию системными ГК >10 мг/сут) являются факторами риска развития внебольничной Пн, вызванной антибиотикорезистентными штаммами *S.pneumoniae* и *P.aeruginosa* [31].

Ряд авторов отмечают, что лечебная схема

ГК+цитостатики является фактором риска развития оппортунистических инфекций, в частности, Пн, вызванной *P.carinii* [1, 9, 11, 14, 24, 37, 50, 58, 67, 68] и грибами [9, 18, 50]. Летальность при Пн данной этиологии достигает 80% [9, 14, 18, 24, 44, 70, 72].

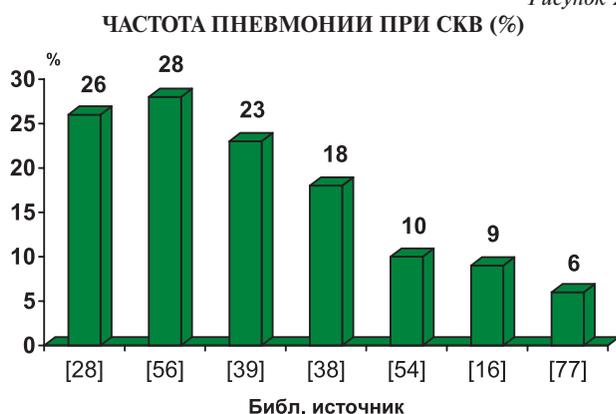
Ведущим этиологическим фактором Пн при СКВ является *S.pneumoniae*. Имеются данные о Пн, вызванной *S.aureus* [54, 55, 63], грам-отрицательными бактериями [77], а также цитомегаловирусом, *P.carinii (jirovesi)* и грибами, причем как на фоне массивной терапии циклофосфамидом (ЦФ) и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой [18, 36, 44, 61]. У пациентов с РЗ, получающих ГК, повышается риск развития Пн, вызванной *K.pneumoniae*, *H.influenzae* [63].

Риск возникновения инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) в группе больных со сниженным иммунитетом весьма различается и зависит от ряда факторов, наиболее важными среди которых являются: нейтропения, аспирация, характер и степень выраженности изменений со стороны иммунной системы, а также эпидемиологическая ситуация в регионе. Пациент с нарушениями иммунитета, с одной стороны, постоянно находится под прессингом патогенов окружающей среды, с другой стороны – именно наличие дефекта иммунитета определяет тип инфекции, которая развивается у этого больного.

При СКВ имеет место ряд генетических факторов, предрасполагающих к развитию инфекций. Дефицит компонентов системы комплемента, особенно С3 или С5, повышает риск развития инфекций, вызванных *S.pneumoniae*. Х. Bosh с соавт. указывают на снижение уровня комплемента менее 300 ед/мл в качестве фактора риска развития инфекции у пациентов с СКВ [16]. Вариантные аллели, кодирующие ген маннозо-связывающего лектина (МСЛ), ассоциированы с низким уровнем этого белка, играющего важную роль при фагоцитозе. Больные СКВ с гомозиготными вариантными аллелями имеют значительно более высокий риск развития пневмококковой Пн и инфекций, требующих госпитализации [26, 35]. В работе М. Мок с соавт. показано, что снижение уровня МСЛ являлось независимым фактором риска развития серьезных бактериальных инфекций у пациентов с СКВ [52]. В то же время В. Kinder с соавт. не обнаружили достоверной связи вариаций аллелей МСЛ с частотой развития Пн среди больных СКВ, однако такая ассоциация была отмечена для аллеля гена ФНОα-238А [39].

В ходе когортного исследования, включавшего 16788 больных РА, было зафиксировано 749 госпитализаций по поводу Пн у 644 пациентов. Встречаемость новых случаев Пн составила 17 на 1000 пациенто-лет в целом, 19,2 на 1000 пациенто-лет среди мужчин и 17,3 на 1000 пациенто-лет среди женщин. Частота Пн повышалась с возраст-

Рисунок 2



том, достигая максимума в возрастной группе 75-84 года – 21,0 на 1000 пациенто-лет. С риском Пн был связан ряд демографических и клинических параметров. Например, увеличение возраста пациента на каждые 10 лет ассоциировалось с 30% повышением риска развития Пн. В качестве предикторов развития Пн также фигурировали курение, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, сахарного диабета или предшествующие заболевания легких. Риск развития Пн возрастал при повышении длительности РА и с каждым назначаемым базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) или биологическим агентом [74].

К одним из наиболее значимых предикторов госпитализации по причине Пн авторы относят функциональный статус пациента. При повышении индекса HAQ на 1 балл относительный риск (ОР) составлял 2,0. При ковариантном анализе применение ГК повышало риск развития Пн на 70% и лефлуномида – на 30%, в то же время прием сульфасалазина снижал ОР до 0,7. Повышение риска Пн на фоне приема ГК имело дозо-зависимый характер. Так, при дозе ГК ≤ 5 мг/сут ОР составил 1,4, при 5-10 мг/сут – 2,1 и ≥ 10 мг/сут – 2,3. При многофакторном анализе значимость в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА сохранили возраст пациентов, наличие сахарного диабета, предшествующих заболеваний легких, прием ГК, количество БПВП и величина HAQ.

Целью одномоментного исследования британских ученых было изучение влияния приема БПВП на частоту ИНДП среди пациентов с РА [19]. Всего в исследование были включены 1522 больных РА, которые наблюдались в течение календарного года в одной и той же клинике.

Общая годовая частота ИНДП, потребовавших госпитализации, составила 2,3%, а среди пациентов, получающих метотрексат (МТ) – 2,8% ($p=0,78$). Более высокая, чем ожидалось, оказалась частота ИНДП среди пациентов, не получающих БПВП (10,6%), и больных, принимающих ГК (6%).

Факторами риска развития Пн в данном исследовании явились прием ГК, отсутствие приема БПВП, пожилой возраст и мужской пол. Авторами не было получено достоверных данных о влия-

нии курения, применения МТ или других БПВП на частоту госпитализации или летальности от ИНДП.

Следует отметить, что убедительные доказательства, свидетельствующие о повышении частоты развития Пн при лечении МТ, отсутствуют. Вероятно, это связано с тем, что препарат, назначаемый в дозе до 25 мг/нед, обладает в большей степени противовоспалительными, чем антипролиферативными (иммуносупрессивными) свойствами [6, 75]. Противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора – аденозина. В высоких концентрациях он подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, рост синовиальных фибробластов, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в зону воспаления. Также МТ подавляет синтез провоспалительных и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов [6].

Ряд авторов обращают внимание на то, что температура тела, СОЭ и количество лейкоцитов у пациентов с РА при развитии Пн не соответствовали степени поражения легких [19, 41].

В ходе ретроспективного исследования, выполненного на Тайване, частота внебольничной Пн у больных СКВ составила 10,3% [54]. Средний возраст пациентов составил $38,0 \pm 11,5$ лет, средняя продолжительность СКВ к моменту развития Пн – $35,0 \pm 54,5$ мес. Более чем в половине случаев Пн была зафиксирована на первом году заболевания (58,9%), из них в 11 случаях развитие Пн совпало с дебютом СКВ, а в 22 случаях средняя продолжительность болезни составила $4,5 \pm 3,6$ мес. Летальный исход наблюдался в 26,8% случаев.

Из клинических признаков наиболее часто отмечались фебрильная лихорадка (83,9%) со средними значениями $38,4 \pm 1,0$ °C, кашель (58,9%), одышка (28,6%) и боли в грудной клетке при вдохе (8,9%). Важно отметить, что у 5 пациентов (8,9%) не было выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки Пн. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто встречались локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7%), несколько реже обнаруживалась двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25%); двусторонняя интерстициальная инфильтрация выявлялась в 12,5% случаев. У 5 пациентов (в т.ч. у 3 с нокардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Интересно отметить, что лейкоцитоз в исследуемой группе больных был незначительным, среднее количество лейкоцитов составило $8,4 \pm 5,7 \times 10^3 / \text{мм}^3$.

Осложнения Пн были зафиксированы у 26 больных (46,4%). Наиболее часто отмечалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких (ИВЛ), – 15 случаев, также

встречался острый респираторный дистресс-синдром взрослых (4 случая) и септический шок (2 случая).

Предикторами смерти от Пн при СКВ явились большая суточная и кумулятивная доза ГК (которая в группе умерших пациентов составила в среднем $41,3 \pm 16,0$ мг/сут и $596,3 \pm 232,6$ мг соответственно), а также высокая активность СКВ по данным MEX-SLEDAI ($8,13 \pm 6,32$) и факт применения ИВЛ. В то же время при многофакторном анализе свое значение сохранили только применение ИВЛ и прием ГК в дозе ≥ 15 мг/сут.

По данным анализа, выполненного В. Kinder с соавт., у больных СКВ с повышенным риском развития Пн были связаны мужской пол (ОШ 2,7 [95%ДИ 0,98-6,8] $p=0,03$), наличие в анамнезе нефрита (ОШ 2,3 [95%ДИ 1,1-4,7] $p=0,02$), лейкопения (ОШ 2,1 [95%ДИ 1,0-4,4] $p=0,04$), лечение иммуносупрессивными препаратами (циклофосфамид, азатиоприн, МТ и циклоспорин А) (ОШ 2,7 [95%ДИ 1,2-6,7] $p=0,01$) и наличие аллеля гена ФНО α -238А [39]. Не было обнаружено достоверной ассоциации частоты развития Пн с возрастом, продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей MСL или FCGR2A.

Вызывает интерес исследование мексиканских ученых, которые оценивали связь между стоматологическими проблемами и частотой развития Пн среди пациентов, страдающих СКВ [59]. В 28 случаях Пн была расценена как внебольничная и в 2х как нозокомиальная. По данным рентгенографии органов грудной клетки, наиболее часто встречались единичные очаги инфильтрации (20 пациентов), реже – множественные фокусы инфильтрации (9 пациентов), в 1 случае была атипичная для пневмонии рентгенологическая картина. В основной группе по сравнению с амбулаторным контролем имели место более высокие СОЭ, уровень креатинина, активность СКВ по SLEDAI и SLICC и средняя доза ГК ($28,7 \pm 24,5$ мг/сут). Также в основной группе достоверно чаще встречались сухость рта, гипосаливация и кариес. В качестве факторов риска развития Пн авторы отметили уровень креатинина >3 мг/дл (ОР 7,8, 95% ДИ 1,4-42,9, $p = 0,02$), СОЭ > 50 мм/ч (ОР 3,1, 95% ДИ 1,03–9,21, $p = 0,04$), гипоальбуминемию, а также наличие кариеса третьей стадии (ОР 7,5, 95% ДИ 2,05–27,3, $p = 0,002$).

Проблема Пн, как и других КИ, при РЗ в последние годы стала более значимой в связи с активным внедрением в клиническую практику биологических агентов (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб и др.).

Частота Пн среди пациентов, получавших этанерцепт, составила 20%, состояние этих больных было тяжелым, что потребовало длительной госпитализации [23]. Все пациенты имели предшествующие заболевания легких, но только 2 из них знали об этом до начала анти-ФНО α -терапии.

По данным Германского регистра больных РА, частота инфекций среди пациентов, получавших анти-ФНО α терапию (инфликсимаб, этанерцепт, анакинра), составила 16% [46]. Инфекции дыхательной системы значительно чаще встречались среди пациентов из группы инфликсимаба (ОР 4,68) и этанерцепта (ОР 2,36), чем у больных, получавших традиционные БПВП.

В работе С. Salliot и соавт., частота инфекций на фоне анти-ФНО α -терапии была в два раза выше (34,5%), из них в 17% случаев КИ были расценены как тяжелые [65]. Относительный риск серьезных инфекций на фоне приема анти-ФНО α -препаратов увеличился в 3,1 раза по сравнению с периодом до начала терапии биологическими агентами. Наиболее часто встречались инфекции верхних и нижних ДП (35,6% и 21,4% соответственно). Из 47 случаев серьезных инфекций 19,1% составляли ИНДП. При сравнении трех препаратов наибольшее число инфекций (в том числе ИНДП) отмечено при применении инфликсимаба. Основными факторами риска развития инфекции на фоне введения анти-ФНО α препаратов, по данным многофакторного анализа, явились предшествующие операции на суставах и кумулятивная доза ГК.

Как указывают многие авторы, активное применение биологических агентов, особенно при РА, привело к нарастанию числа случаев Пн, вызванной *Pneumocystis jiroveci* и грибами. Отмечено, что первыми признаками развивающейся пневмоцистной пневмонии являются медленно нарастающие гипоксемия, одышка и кашель при скудности данных физикального исследования и рентгенологических проявлений [11]. Рентгенологическая картина в начале заболевания нечеткая, чаще всего описываемая как вариант нормы; реже выявляется прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление легочного рисунка. Клиническая симптоматика и рентгенологическая картина пневмоцистной Пн не имеют характерных особенностей, поэтому этиологическая диагностика инфекции основана на выявлении возбудителя в биологическом материале из респираторного тракта: в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, трахеальном аспирате, биоптате легочной ткани [1]. Эмпирическая антибактериальная терапия неэффективна, положительный эффект отмечается при назначении ко-тримоксазола в адекватной дозе.

Клинические проявления грибковых пневмоний также неспецифичны, поставить диагноз только на основании клинических признаков невозможно. У больных с иммунными нарушениями наиболее частыми симптомами грибковой Пн являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра действия лихорадка ($>38^\circ$ С) длительностью более 96 часов, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье и дыхательная недостаточность [9].

Таким образом, проблема Пн у больных РЗ представляется весьма актуальной и в то же время

недостаточно разработанной. Имеющиеся в зарубежной литературе сведения, касающиеся различных аспектов Пн при РЗ, весьма немногочисленны. В российских публикациях данная проблема совершенно не освещена. До настоящего времени в распоряжении отечественных ревматологов не имеется каких-либо эпидемиологических данных о частоте встречаемости и особенностях течения Пн при различных РЗ. Отсутствуют сообщения об отечественных исследованиях, посвященных факторам риска развития Пн у больных РЗ. Механическая экстраполяция зарубежных данных на российскую популяцию пациентов представляется некорректной, поскольку хорошо известно, что течение Пн (равно как и других инфекций) может весьма различаться в зависимости от региональных особенностей и анализируемой выборки больных.

Крайне важно знание особенностей течения Пн при РЗ, определяющих своевременность диагностики и, следовательно, назначения адекватной

антибактериальной терапии. У таких пациентов достаточно сложен дифференциальный диагноз между Пн и активностью основного РЗ, поскольку оба заболевания имеют схожую клинико-лабораторную картину (лихорадка, слабость, миалгии, повышение острофазовых лабораторных показателей и т.д.). Как свидетельствует накопленный опыт, принципы лечения Пн, изложенные в многочисленных руководствах, далеко не всегда осуществимы у ревматологических больных. В связи с этим одной из насущных задач является проведение серии сравнительных исследований эффективности и переносимости различных антимикробных препаратов в российской популяции больных Пн и РЗ с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций по курации этой категории пациентов. На наш взгляд, одним из путей решения поставленных вопросов может быть проведение ряда исследовательских работ на территории России в рамках единой научной программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Мельченко Д.С. и соавт. Клинические особенности и характер течения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) у пациентов без ВИЧ-инфекции. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2004, 6, 3, 243-51
2. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., Полянская М.В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. *Науч.-практич. ревматол.*, 2006, 3, 62-6
3. Каратеев Д.Е., Иванова М.М., Балабанова Р.М., Акимова Т.Ф. Анализ летальных исходов ревматоидного артрита при длительном наблюдении. *Росс. ревматол.*, 1998, 1, 17-28
4. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. М., Атмосфера, 2005, 200 с
5. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Соловьев С.К., Иванова М.М. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. *Росс. ревматол.*, 1998, 3, 2-9
6. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. М., Филоматис, 2005, 200с.
7. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *КМАХ*, 2001, 3, 1, 54-68
8. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. *Тер.архив*, 2001, 8, 28-33
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М., Медицинское информационное агентство, 2006, 464 с
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2006, 73 с
11. Шепеленко А.Ф., Миронов М.Б., Попов А.А. Пневмоцистная пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. *Леч.врач*, 2006, 1, 76-80
12. Al-Rayes H., Al-Swailem R., Arfin M., Sobki S., Rizvi S., Tariq M. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*, 2007, 16, 9, 755-763
13. Badsha H, Kong KO, Lian TY et al. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*, 2002, 11, 8, 508-13
14. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2007, 46, 1157-60
15. Bertisch B, Ruef C. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PcP) in patients with rheumatic diseases: case report and review. *Z. Rheumatol.*, 2006, 65, 1, 18-20
16. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*, 2006, 15, 584-9
17. Cervera R., Khamashta MA., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82, 5, 299-308
18. Chen HS, Tsai WP, Leu HS et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology*, 2007, 46, 539-44
19. Coyne P, Hamilton J, Heycock C et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2007, 34, 9, 1832-6
20. Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 9, 2287-93

21. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1180-4
22. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 645-51
23. Estrach C, Moots RJ, Andrews S et al. High incidence of pneumonia in patients on anti-TNF therapy. *Rheumatology*, 2002, 41, Suppl. 1, 93
24. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 5, 663-70
25. Franklin J, Lunt M, Bunn D et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 308-12
26. Garred P, Madsen HO, Halberg P et al. Mannose-binding lectin polymorphism and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 2145-52
27. WR, Tsokos GC. Prophylactic use of antibiotics and immunization in patients with SLE. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 191-2
28. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1978, 21, 1, 37-44
29. Gladman DD, Hussain F, Iban D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002, 11, 234-9
30. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 8, 1473-80
31. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. Official statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 1730-54
32. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ.*, 2006, 332, 1077-9
33. Hug BL, Rossi M. A year's review of bacterial pneumonia at the central hospital of Lucerne, Switzerland. *Swiss. Med. Wkly.*, 2001, 131, 687-92
34. Huskisson EC, Hart FD. Severe, unusual, and recurrent infections in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1972, 31, 118-21
35. Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 2003, 29, 163-84
36. Kadoya A, Okada J, Iikunu Y, Kondo H. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 7, 1186-8
37. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. *Mod. Rheumatol.*, 2006, 16, 1, 36-8
38. Khalifa M, Kaabia N, Bahri F et al. Infection in systemic lupus erythematosus. *Med. Mal. Infect.*, 2007, 37, 12, 792-5
39. Kinder BW, Freemer MM, King-Jr. TE et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56, 8, 2679-86
40. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, Piirainen H, Paimela L. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35, 273-6
41. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology*, 2003, 42, 617-21
42. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, 59, 8, 1074-81
43. Lamping DL, Schroter S, Marquis Pet al. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire. A new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 2002, 122, 920-9
44. Liam CK, Wang F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1992, 1, 6, 379-85
45. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*, 2001, 56, 296-301
46. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Agents. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 11, 3403-12
47. Luna CM, Famiglietti A, Absi R et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*, 2000, 118, 1344-54
48. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am. Fam. Physician.*, 2006, 73, 442-50
49. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 44, suppl 2, S27-72
50. Marie I, Hachulla E, Hatron PY et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 10, 2230-7
51. Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M et al. Immunosuppressive treatment in severe connective

- tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 481-7
52. Mok MY, Ip WK, Lau CS et al. Mannose-binding lectin and susceptibility to infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2007, 34, 6, 1270-6
 53. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 409-13
 54. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.*, 2007, 38, 3, 528-36
 55. Ng WL, Chu CM, Wu AKL et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.*, 2006, 99, 37-47
 56. Noel V, Lortholary O, Casassus P et al. Risk factors and prognostic influence of infection in single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 1141-4
 57. Nossent J, Cices N, Kiss E et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*, 2007, 16, 309-17
 58. Okuda Y, Oyama T, Oyama H et al. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for malignant rheumatoid arthritis. *Ryumachi.*, 1995, 35, 4, 699-704
 59. Pascual-Ramos V, Hernandez-Hernandez C, Soto-Rojas AE et al. Association between dental caries and pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2006, 33, 10, 1996-2002
 60. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 889-94
 61. Pryor BD, Bologna SB, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1475-82
 62. Reddy S, Wanchu A, Gupta V, Bambery P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR J. Rheumatol.*, 2006, 9, 269-74
 63. Reechaipichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P et al. Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.*, 2005, 36, 1, 156-61
 64. Ruiz M, Ewig S, Torres A et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, 160, 923-9
 65. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A et al. Infections during tumour necrosis factor blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology*, 2007, 46, 327-34
 66. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 3, 387-93
 67. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Inf. Dis.*, 2004, 4, 42-7
 68. Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA et al. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1994, 23, 1, 51-3
 69. Suh C-H, Jeong Y-S, Park H-C et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19, 191-4
 70. Tsai HC, Lee SS, Lin HH et al. Pneumocystis carinii pneumonia in systemic lupus erythematosus: a report of two cases. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2001, 100, 10, 699-702
 71. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2007, 46, 9, 1487-91
 72. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases. The role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 4, 780-9
 73. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 4, 481-94
 74. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2, 628-34
 75. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H et al. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation in unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 207-11
 76. Zalacain R, Torres A, Celis R et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multi-centre study. *Eur. Respir. J.*, 2003, 21, 294-302
 77. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yancz P et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*, 2001, 10, 505-10