

Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы

Белов Б.С.¹, Соловьев С.К.¹, Клюквина Н.Г.², Тарасова Г.М.¹, Полянская М.В.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 15.01.15

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность у больных системной красной волчанкой (СКВ). Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию, так и к его лечению. Однако, несмотря на достаточное количество этих факторов, вклад каждого из них весьма разнится в зависимости от когорты наблюдаемых больных СКВ. Рассмотрены эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики некоторых бактериальных и вирусных КИ у больных СКВ в современной клинической практике. Подчеркивается значимость иммунизации, в первую очередь противогриппозной и пневмококковой вакцинами, больных СКВ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Намечены пути дальнейших исследований в рамках рассматриваемой проблемы. **Ключевые слова:** системная красная волчанка; бактериальные инфекции; вирусные инфекции; вакцинация. **Для ссылки:** Белов БС, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):469-477.

COMORBID INFECTIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: STATE-OF-THE-ART

Belov B.S.¹, Solovyev S.K.¹, Klyukvina N.G.², Tarasova G.M.¹, Polyanskaya M.V.¹

In modern rheumatology, comorbid infections (CIs) have a significant impact on morbidity and mortality of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The increased susceptibility of SLE patients to infections is associated with various immune disorders. A number of risk factors for CIs in SLE, which are related to the disease and its treatment, have been identified. However, despite the fact that there are a sufficient number of these factors, the contribution of each of them varies considerably with the cohort of examined SLE patients. The paper considers the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of some bacterial and viral CIs in patients with SLE in current clinical practice. It underlines the importance of primarily influenza and pneumococcal vaccination in patients with SLE since among them the risk of deaths from lower respiratory tract infections is quite high. The ways of further investigations in the framework of the problem under consideration are outlined.

Key words: systemic lupus erythematosus; bacterial infections; viral infections; vaccination.

For reference: Belov BS, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):469-477 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>

На протяжении всего периода развития медицины как отрасли науки борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями остается одной из наиболее актуальных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Инфекционные заболевания распространены значительно шире, чем это вытекает из данных официальной их регистрации. Более того, по данным Всемирной организации здравоохранения, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация не меняется к лучшему [1].

Вышеизложенное практически полностью относится к ревматологии, где значи-

мость данного вопроса обусловлена двумя факторами. На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций (КИ) разнообразной локализации, что существенно затрудняет терапию таких пациентов.

В настоящей статье освещаются проблемы КИ у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Эпидемиология

В современной ревматологии КИ оказывают значительное влияние на морбидность и летальность у больных СКВ. Так, КИ были одной из основных причин госпитализации больных СКВ в университет-

ских больницах Торонто (28%) и Сингапура (37%) [2, 3]. По данным крупного проспективного исследования, выполненного в Мехико, среди 473 госпитализированных больных СКВ частота КИ составила 65%. В этой же



Рис. 1. Частота КИ при СКВ

Таблица 1 Инфекции как причины летальных исходов при СКВ

Страна [источник литературы]	Число летальных исходов, абс. число	Доля летальных исходов, связанных с инфекцией, %
Франция [10]	10	20
Корея [16]	7	71
Бразилия [17]	18	52
Европа (7 стран) [18]	68	25
Китай [19]	30	60
Великобритания [20]	67	25
Испания [12]	195	39
Филиппины [21]	9	77
Россия [22]	258	30
Россия [23]	25	16

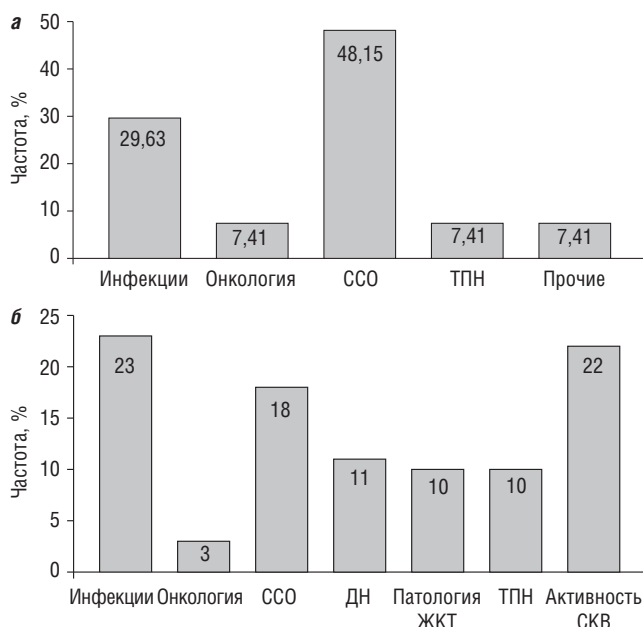


Рис. 2. Причины смерти у больных СКВ (а — одна причина смерти, б — более одной причины смерти) [24]. ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

когорте пациентов КИ были причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии в 61,5% случаев [4]. На протяжении 5-летнего наблюдения за 172 больными СКВ из корейской популяции как минимум один документированный эпизод КИ отмечен в 42% случаев, что составило 16,9 на 100 пациенто-лет [5]. Среди 120 больных ювенильной СКВ в 44 (37%) случаях диагностированы серьезные (т. е. требовавшие госпитализации или парентерального применения антибиотиков) КИ [6]. В исследовании «случай—контроль», выполненном испанскими авторами, доля больных СКВ, перенесших ≥ 1 КИ, составила 36%, при этом наличие фонового заболевания *per se* расценено как значимый фактор риска развития инфекций [относительный риск (ОР) — 1,36] ($p < 0,05$) [7]. В ретроспективном исследовании южноафриканских авторов серьезные КИ были причиной госпитализации у 35,2% больных СКВ. Наиболее частыми КИ были пневмония (36,8%), сепсис (18,1%), туберкулез (13,5%), инфекции мочевыводящих путей (ИМП; 12,9%) и септицемия (7,1%) [8].

В целом при СКВ частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 59% (рис. 1).

В качестве причин смерти при СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в ряде случаев — опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [3].

В табл. 1 представлена частота инфекций, послуживших причиной смерти больных СКВ в разных регионах мира.

Результаты мультицентрового европейского исследования показали, что при анализе летальности больных СКВ, у которых была верифицирована единственная причина смерти, инфекции находились на втором месте после сердечно-сосудистой патологии (рис. 2, а). В ситуациях, когда в качестве причин смерти фигурировали два заболевания, инфекции занимали ведущую позицию (см. рис. 2, б). В структуре инфекций, повлекших за собой летальный исход при СКВ, наиболее часто встречались пневмония и сепсис с отсутствием первичного очага (рис. 3) [24].

Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы: снижением числа Т-лимфоцитов и активности Т-хелперов, дисфункцией системы комплемента, нарушениями функциональной способности мо-

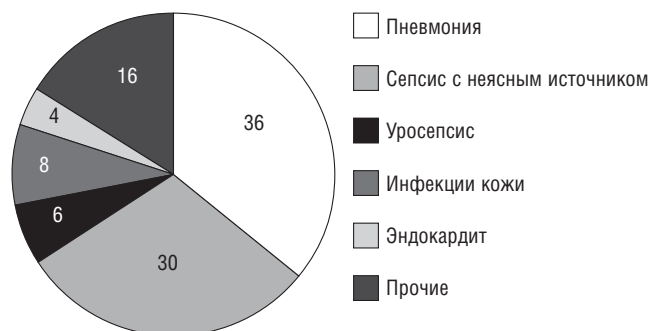


Рис. 3. Частота инфекционных осложнений, послуживших причинами летальных исходов у больных СКВ [24]

ноцитов-макрофагов (снижение хемотаксиса, опсонизации, фагоцитоза, окислительного метаболизма) и т. д. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию, так и к его лечению. Однако, несмотря на достаточное количество этих факторов, вклад каждого из них весьма разнится в зависимости от когорты наблюдавшихся больных СКВ. Так, по данным моновариантного анализа, в качестве значимых факторов риска КИ у больных СКВ фигурировали нефрит (OR=7,2; $p<0,0001$), активность болезни (OR=7; $p<0,0001$), лейкопения (OR=3,7; $p<0,0001$), титры анти-ДНК >20 мг/мл (OR=5,9; $p<0,0001$), низкое содержание комплемента (CH50; OR=8,4; $p<0,0001$), применение глюкокортикоидов (ГК) в целом (OR=10,1; $p<0,0001$) и в суточной дозе >10 мг в пересчете на преднизолон (OR=4,5; $p<0,0001$), а также лечение циклофосфаном (ЦФ) независимо от длительности его применения (OR=43,7; $p<0,00001$). При мультивариантном анализе статистически значимыми показателями были низкое содержание комплемента и применение ГК в дозе >20 мг/сут в сочетании (когда-либо) с ЦФ ($p<0,0001$ в обоих случаях). По мнению авторов, гипокомплементемия является независимым предиктором КИ у больных СКВ [7].

В других исследованиях в качестве факторов риска КИ называются гомозиготность аллелей гена, кодирующего синтез маннозо-связывающего лектина [25], высокая активность болезни (индекс SLEDAI >12), частые обострения и длительность СКВ ≥ 8 лет [16], нейтропения [26] и лимфопения [27]. Применение ГК и ЦФ рассматривается многими авторами в качестве мощных факторов риска КИ, причем данная ассоциация является дозо- и времязависимой [15, 28]. Так, в ходе гнездового исследования «случай—контроль» на модели логистической регрессии показано, что увеличение суточной дозы преднизолона на 1 мг повышало риск развития КИ на 12%. Однако эти же авторы не выявили значимых ассоциаций КИ с применением других иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат, ЦФ, микофенолата мофетил, циклоспорин) [29].

В то же время, по данным М.М. Ивановой [30], среди больных, получавших цитостатики вместе с преднизолоном, не отмечено учащения бактериальных или вирусных осложнений, по сравнению с пациентами, леченными одним преднизолоном. В ходе длительного проспективного наблюдения, выполненного одним из авторов статьи, установлено, что при использовании мегадоз ЦФ у больных СКВ, нуждавшихся в стационарном лечении, частота вторичной инфекции составила лишь 1,6% [31].

Большинство надежд современной фармакотерапии СКВ связано с разработкой и внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на различные звенья патогенеза. Одним из наиболее изученных препаратов, подавляющих пролиферацию В-клеток, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. В настоящее время имеются данные о высокой эффективности РТМ, применяемого *of label* в лечении СКВ. Однако у ряда пациентов включение РТМ в схему лечения приводило к развитию тяжелых инфекций [32]. По данным круп-

ного проспективного когортного исследования BIOGEAS, включавшего 344 больных системными воспалительными РЗ, в том числе 140 больных СКВ (80% из которых получали РТМ), частота серьезных КИ среди последних составила 62,7 на 1000 пациенто-лет. В целом при лечении РТМ частота тяжелых КИ равнялась 112,5 на 1000 пациенто-лет. Наиболее распространенными тяжелыми КИ были пневмония (39%) и сепсис (20%). Среди возбудителей КИ чаще выделяли *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [33].

В испанском многоцентровом продольном ретроспективном исследовании LESIMAB среди больных СКВ, получавших лечение РТМ, частота серьезных КИ составила 12,6 на 100 пациенто-лет. Инфекции были причиной летального исхода в 2 (33%) из 6 случаев [34].

По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных СКВ при лечении РТМ самыми частыми неблагоприятными реакциями (НР) были инфекционные осложнения (30%), в том числе тяжелые (5%). На разных сроках наблюдения они отмечались примерно у 1/3 больных. Курс терапии РТМ не был завершён в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, у пяти из них были сопутствующие инфекционные осложнения (у четырех — пневмония) [35]. В то же время в данной работе частота тяжелых КИ была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ — EXPLORER (9,5%) [36] и LUNAR (16,4%) [37].

В настоящее время продолжается активное изучение эффективности и переносимости нового анти-В-клеточного препарата белимумаба у больных СКВ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, при лечении этим препаратом инфекционные осложнения также были наиболее частыми НР и их встречаемость не отличалась от таковой в плацебо-контроле. Так, в исследовании BLISS-52 частота серьезных КИ составила 8; 4 и 6% для больных СКВ, получавших белимумаб в дозах 1 и 10 мг/кг и плацебо соответственно [38]. В аналогичном по дизайну, но более продолжительном исследовании BLISS-76 вышеуказанные параметры составили 7; 7,3 и 5,8% соответственно [39]. В открытой продолженной фазе этих исследований частота КИ при лечении белимумабом была максимальной в течение 1-го года (8,3%) и в дальнейшем снижалась к концу 4-го года наблюдения (4,7%). Наиболее частыми КИ были целлюлит и пневмония. Зарегистрировано два случая оппортунистических инфекций — кокцидиоидомикоз и цитомегаловирусная пневмония [40].

Ниже будут рассмотрены эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики некоторых бактериальных и вирусных КИ у больных СКВ. Обсуждение роли разнообразных инфекционных агентов в этиологии СКВ, несомненно, заслуживает отдельной публикации и находится за рамками данной статьи.

Пневмония

Как уже указывалось, пневмония у больных СКВ развивается достаточно часто и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. Ведущим этиологическим фактором пневмонии при СКВ является *Str. pneumoniae*. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонии, среди больных СКВ в 13 (!) раз превышала таковую

в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции всех (!) больных СКВ [41].

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

По данным R. Nagata и соавт. [42], частота внебольничной пневмонии у больных СКВ составила 10,3%. Средний возраст пациентов составил $38,0 \pm 11,5$ года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития пневмонии — $35,0 \pm 54,5$ мес. Более чем в половине случаев (58,9%) пневмония была зафиксирована на первом году заболевания, из них в 11 случаях развитие пневмонии совпало с дебютом СКВ, а в 22 случаях средняя продолжительность болезни составила $4,5 \pm 3,6$ мес. В клинической картине преобладали фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боли в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Примечательно, что у 5 (8,9%) пациентов не было выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки пневмонии. 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 том числе у трех с нокардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Интересно отметить, что лейкоцитоз в исследуемой группе больных был незначительным, среднее количество лейкоцитов составило $8,4 \pm 5,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

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

Предикторами смерти от пневмонии при СКВ явились большая суточная и кумулятивная дозы ГК (которые в группе умерших пациентов составили 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 ($p=0,024$) и прием ГК в дозе ≥ 15 мг/сут ($p=0,045$). Летальный исход наблюдали в 26,8% случаев.

Американские исследователи показали, что у больных СКВ с повышенным риском развития пневмонии были связаны мужской пол [отношение шансов (ОШ) 2,7; 95% доверительный интервал (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 (ЦФ, азатиоприном, метотрексатом и циклоспорином А; ОШ=2,7; 95% ДИ 1,2–6,7; $p=0,01$) и наличие аллели гена фактора некроза опухоли α (ФНО α) -238А (ОШ=4,0; 95% ДИ 1,5–9,8). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития пневмонии с возрастом,

продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей МСЛ или FCGR2A [43].

По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, факторами риска развития пневмонии у больных СКВ явились высокая активность воспалительного процесса (ОШ=11,6; 95% ДИ 3,2–41,3; $p<0,001$), отсутствие лечения цитотоксическими препаратами (ОШ=10,5; 95% ДИ 3,3–43,3; $p<0,001$) и прием ГК в дозе >20 мг/сут (ОШ=11,9; 95% ДИ 7,3–43,3; $p<0,001$). Сочетание первого и второго факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ=48,0; $p<0,001$) [44].

В последние годы все большее внимание клиницистов различных специальностей привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneum. jiroveci*, развивающихся у пациентов с вторичным иммунодефицитом без ВИЧ-инфекции.

По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных РЗ, пневмоцистная пневмония развивается у 5% больных СКВ, а частота лечения в стационаре по этому поводу составляет 12 случаев на 10 тыс. госпитализаций в год [45]. В качестве факторов риска пневмоцистной пневмонии у больных СКВ следует рассматривать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкое количество CD4 Т-клеток. Имеются публикации о развитии пневмоцистной пневмонии у больных СКВ при лечении РТМ [46, 47].

Госпитальная летальность среди больных СКВ и пневмоцистной пневмонией составляет 46,3%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-негативных пациентов вдвое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии с четким определением показаний и лекарственных схем [48].

Инфекции мочевыводящих путей

У больных СКВ ИМП относятся к наиболее частым КИ и встречаются в 14–36% случаев [7, 49, 50]. В рамках годичного проспективного исследования показано, что у больных СКВ частота развития ИМП в 8,7 раза превышала таковую в контроле ($p<0,001$). Факторами риска развития ИМП при СКВ были возраст (ОР=1,1; 95% ДИ 1–1,1; $p=0,002$), наличие ИМП в анамнезе (ОР=4,5; 95% ДИ 2–10; $p=0,0001$) и связанного с этим факта госпитализации (ОР=15,9; 95% ДИ 2,8–91,1; $p=0,002$), люпус-нефрит (ОР=2,5; 95% ДИ 1,1–5,7; $p=0,036$), повышение титров АНФ $>1/80$ МЕ/мл (ОР=2,8; 95% ДИ 1,2–6,8; $p=0,022$), тромбоцитопения (ОР=4,3; 95% ДИ 1,3–14,8; $p=0,02$). Одной из причин рецидивирующих ИМП при СКВ может быть дисфункция мочевого пузыря [51].

В большинстве случаев основным возбудителем ИМП при СКВ была *E. coli*, реже встречались клебсиеллы, протей, синегнойная палочка, коагулазонегативные стафилококки [49, 50]. По данным тайваньских авторов [52], у больных СКВ с ИМП, сопровождавшимися бактериемией, значимо чаще отмечались лихорадка ($p=0,047$), лейкоцитоз ($p=0,035$), повышение СОЭ ($p=0,021$) и уровня СРБ ($p=0,016$).

Как правило, больные СКВ получают терапию по поводу ИМП в амбулаторных условиях. Учитывая нарастающую резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу, в качестве препаратов выбора при цистите рассматриваются нитрофурантоин и фосфомицин, при пиелонефрите — цефалоспорины третьего поколения или ингибитор-защищенные аминопенициллины.

Инвазивные грибковые инфекции

По данным систематического обзора, частота инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) при СКВ составляет 0,28–3,24%. ИГИ развиваются в среднем в течение первых 2 лет от начала СКВ (39% — в течение первого года) на фоне высокой активности болезни (индекс SLEDAI=11). На момент начала ИГИ поражение почек диагностировано у 87% больных СКВ, центральной нервной системы (ЦНС) — у 19%, легких — у 34%, гематологические и иммунологические нарушения — у 67 и 90% соответственно. ГК в средней дозе 30 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 90% больных (из них 34% — в дозе ≥ 60 мг/сут). У 21% больных в ближайшем анамнезе фигурировала пульс-терапия ГК. Более чем у половины больных проводилась терапия цитотоксическими препаратами, включая азатиоприн, ЦФ, микофенолата мофетил и др. Самыми частыми инфекционными формами были криптококковый менингит, кандидемия, легочный аспергиллез и диссеминированная ИГИ. Среди эндемических микозов преобладали кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, пенициллиоз и бластомикоз, распространенность которых примерно соответствовала географическим ареалам для каждого возбудителя. У 56 больных диагностирована бактериальная или вирусная ко-инфекция. Показатели летальности колебались от 25 до 70%. В 19% случаев ИГИ диагностирована *post mortem*. Наиболее распространенными осложнениями были сепсис, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, судороги и кома. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость сохранения врачами высокого «индекса настороженности» в отношении ИГИ у больных СКВ, особенно при выраженной активности на ранних стадиях болезни и лечении высокими дозами ГК [53].

Микобактериальные инфекции

Частота туберкулеза у больных СКВ весьма разнится в зависимости от выборки и встречаемости данной инфекции в конкретном регионе. Так, в Индии и странах Юго-Восточной Азии встречаемость туберкулеза при СКВ в 7–10 раз превосходит таковую в популяции и достигает внушительных значений (табл. 2) [54].

Обращает на себя внимание высокая частота внелегочных проявлений туберкулеза. Так, в исследовании турецких авторов его внелегочные локализации наблюдались в 45% случаев и включали спондилит, менингит, артрит и поражение мягких тканей. В группе больных СКВ в сочетании с туберкулезом значимо чаще встречались люпус-нефрит и люпус-артрит ($p=0,045$ и $p=0,009$ соответственно) [55]. Показатели смертности от туберкулеза при СКВ колеблются от 5 до 31% (см. табл. 2). В когорте российских больных СКВ туберкулезная инфекция фигурировала в качестве причины смерти в 7% случаев [22].

В настоящее время эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR) [56] советуют проводить скрининговое обследование на туберкулез, в соответствии с национальными рекомендациями, всем больным СКВ, особенно перед назначением иммуносупрессивных препаратов, в том числе высоких доз ГК. Однако если пациент уже принимает эти препараты, то при обследовании на туберкулез нужно иметь в виду возможность получения ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы. В подобных ситуациях рекомендуют выполнять один из интерфероновых тестов (в частности, T.SPOT.TB) [57]. Сочетанное применение обоих вышеуказанных исследований обеспечивает более безопасный и всесторонний подход к диагностике латентной туберкулезной инфекции у больных СКВ [58].

В отличие от туберкулеза, инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМ), у больных СКВ значительно чаще ($p=0,006$) поражают кожу и мягкие ткани, развиваются преимущественно у пациентов старших возрастных групп ($p<0,001$), с большей продолжительностью заболевания ($p<0,001$) и более высокой кумулятивной дозой преднизолона ($p=0,01$). В целом НТМ-инфекции чаще развиваются у больных СКВ с выраженной иммуносупрессией и более склонны к хронизации [58, 59].

Вирусные инфекции

Наиболее частые и значимые вирусные инфекции у больных СКВ вызваны парвовирусом В19 и представителями семейства *Herpesviridae*, в первую очередь ЦМВ, вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ) и *Herpes zoster*. Клиническая картина ряда вирусных инфекций может быть схожей с таковой при СКВ. В литературе имеется более 30 сообщений о первичной В19-вирусной инфекции, имитирующей клиническую картину СКВ (lupus-like-синдром) и протекающей с лихорадкой, артралгией, кожной сыпью, лимфаденопатией и цитопенией. ЦМВ-инфекция развивается преимущественно у боль-

Таблица 2 Туберкулез у больных СКВ (сводные данные)

Страна	Частота		
	в целом, на 100 тыс. пациенто-лет	внелегочные формы, %	летальность, %
Филиппины	1461	65	14
Гонконг	682	66	7
Корея	790	60	13
Индия	2328	47	6
Сингапур	321	50	31
Турция	150	45	5
Испания	645	33	0

ных СКВ с выраженной иммуносупрессией и также может имитировать обострение основного заболевания либо протекать со специфическими органными поражениями (желудочно-кишечные кровотечения, формирование легочных инфильтратов и др.). Вирусные КИ могут существенно утяжелять течение и прогноз СКВ и приводить к формированию эритроцитарной аплазии и гемофагоцитарного синдрома.

М. Ramos-Casals и соавт. [61] проанализировали течение болезни у 88 пациентов с СКВ в сочетании с вирусными инфекциями. У 25 больных СКВ дебютировала в ассоциации с перенесенной вирусной инфекцией: парвовирус В19 ($n=15$), ЦМВ ($n=6$), ЭБВ ($n=3$), вирус гепатита А ($n=1$). В 36 случаях диагностированы вирус-ассоциированные поражения: пневмонит, колит, ретинит, гепатит. У 10 больных наблюдалась выраженная полиорганный патология, подобная таковой при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в качестве окончательных диагнозов фигурировали гемофагоцитарный синдром и диссеминированная вирусная инфекция (по 5 случаев). Отмечено 12 летальных исходов. При аутопсии, выполненной в 9 случаях, диагностированы герпесвирусная инфекция ($n=6$) и гемофагоцитарный синдром ($n=3$). Среди умерших больных, по сравнению с выжившими, значимо чаще наблюдали почечную недостаточность (54 и 19% соответственно; $p=0,024$), антифосфолипидный синдром (33 и 6% соответственно; $p=0,023$), признаки полисистемного поражения (58 и 8% соответственно; $p<0,01$), применение ЦФ (82 и 37% соответственно; $p=0,008$), а также более низкую частоту лечения противовирусными препаратами (18 и 76% соответственно; $p<0,001$).

По мнению ряда авторов, отсутствие положительной динамики у больных с предполагаемым диагнозом СКВ при назначении схемы терапии, соответствующей данному заболеванию, обуславливает необходимость обследования таких пациентов в отношении текущей В19- и герпесвирусной инфекции.

Нередким осложнением у больных СКВ могут быть инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эти инфекции отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Бразильские авторы показали, что при СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией. В группе ВПЧ-позитивных больных СКВ, в отличие от таковых без инфекции, были выявлены более высокие средние кумулятивные дозы ЦФ (10,1 и 7,67 г соответственно; $p=0,049$) и преднизолона (38,1 и 20,2 г соответственно; $p=0,02$) [62]. В работе L.D. Lugo и соавт. [63] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Результаты других исследований также показывают, что распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ высока [64], а при применении иммуносупрессоров уровень заболеваемости нарастает в большей степени [65]. Это свидетельствует о необходимости увеличения числа плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает прогрессирующая мультифокальная лей-

коэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Данная инфекция относится к разряду оппортунистических с 80% частотой серопозитивных лиц в популяции и реактивируется с развитием клинически манифестного заболевания только при нарушении клеточного иммунитета. Согласно современным эпидемиологическим данным, в 2% случаев ПМЛ развивается на фоне воспалительных РЗ — СКВ (0,44%), системной склеродермии, ревматоидного артрита и дерматомиозита/полимиозита. Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП у больных РЗ. По состоянию на 27.08.2012 г. в базе данных AERS (Adverse Effects Reporting System) Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США имелись сведения о 30 случаях верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ: СКВ ($n=11$), ревматоидный артрит ($n=11$), дерматомиозит/полимиозит ($n=5$), прочие ($n=3$). В 24 случаях проводили лечение РТМ, в 6 — ингибиторами ФНО α . Симптоматика ПМЛ развивалась в среднем через 15 и 5 мес от момента первой и последней инфузий РТМ соответственно [66]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо с сообщением о двух случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, получавших лечение белимумабом в пострегистрационном периоде [67].

Основные клинические симптомы ПМЛ — головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при магнитно-резонансной томографии (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным, подчеркивается необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики [68].

Вакцинация

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность, в первую очередь, противогриппозных и пневмококковых вакцин при СКВ и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, Американская коллегия ревматологов — ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию противогриппозной и пневмококковой вакцинами больным СКВ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Указанное обстоятельство отражено и в недавно опубликованных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по вакцинации иммуносупрессированных больных [69]. Весьма перспективным представляется более широкое внедрение ВПЧ-вакцинации у больных СКВ [70].

Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему сре-

ди всех ГИБП наибольшим ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [71, 72].

Таким образом, проблема инфекций при СКВ по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. В соответствии с предложениями экспертов EULAR, объектами будущих исследований в этом направлении должны быть: а) распространенность КИ при СКВ с идентификацией возбудителей; б) влияние новых методов лечения СКВ на частоту КИ с оценкой клинического течения и исходов последних; в) эффективность и безопасность вакцинации при СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев ВВ, Покровский ВИ. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения. Терапевтический архив. 2004;(4):5-9 [Maleev VV, Pokrovskiy VI. Infectious diseases in Russia: Problems and Solutions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;(4):5-9 (In Russ.)].
2. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol*. 1991;18(8):1180-4.
3. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6. doi: 10.1191/0961203303lu4520a
4. Namendys-Silva SA, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, et al. Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Lupus*. 2009;18(14):1252-8. doi: 10.1177/0961203309345720
5. Suh CH, Jeong YS, Park HC, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(2):191-4.
6. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009
7. Bosch X, Guilbert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9. doi: 10.1177/0961203306071919
8. Dubula T, Mody GM. Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):479-88. doi: 10.1007/s10067-014-2847-0. Epub 2014 Dec 23.
9. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2001;10(7):505-10. doi: 10.1191/096120301678416088
10. Noel V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1141-4. doi: 10.1136/ard.60.12.1141
11. Сороцкая ВН. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Тула; 2005. 48 с. [Sorotskaya VN. *Rasprostranennost' i prichiny letal'nykh iskhodov revmaticheskikh zabolevaniy na modeli Tul'skoy oblasti*. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk [The incidence and causes of deaths revmaticheskikh diseases on the model of the Tula area. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Tula; 2005. 48 p.].
12. Gonzalez Leon R, Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, et al. [Severe infections in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(8):365-7. doi: 10.1016/j.medcli.2010.03.026
13. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*. 2007;16(9):755-63. doi: 10.1177/0961203307079943
14. Bultink IEM, Dijkman BAC, Voskuyl AE. Infections in patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, spectrum and associated risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl. III:235.
15. Chen D, Zhan Z. Clinical features and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of Southern China. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:599. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3052
16. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-74. doi: 10.1080/00365540902744741
17. Facó MM, Leone C, Campos LM, et al. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(7):993-1002. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000110
18. 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. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55
19. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1978-82.
20. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8): 682-9. doi: 10.1177/0961203308101019
21. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:7. doi: 10.1186/1546-0096-9-7
22. Лучихина ЕЛ. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1998. 24 с. [Luchikhina EL. *Analiz struktury letal'nykh iskhodov pri sistemoi krasnoy volchanke*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Analysis of the structure of deaths in systemic lupus erythematosus: Author. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1998. 24 p.].
23. Ключкина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010. 52 с. [Klyukvina NG. *Sistemnaya krasnaya volchanka u muzhchin: klinika, techenie, ishody*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Systemic lupus erythematosus in men: clinical, during, outcomes. Author. diss. ... Doctor. Med. Sci.]. Moscow; 2010. 52 p.].
24. Nossent J, Cikes 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(5):309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
25. Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun*. 2001;2(8):442-50. doi: 10.1038/sj.gene.6363804
26. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, et al. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:103-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04872.x

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

27. Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006;99(1):37-47. doi: 10.1093/qjmed/hci155
28. James JA, Sestak AL, Vista ES. SLE and Infections. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndroms*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. P. 555-63.
29. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi: 10.1186/ar2764
30. Иванова ММ. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1985. 48 с. [Ivanova MM. *Patogeneticheskaya terapiya, reabilitatsiya i prognoz bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi s preimushchestvennym porazheniem pochek*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Pathogenetic therapy, rehabilitation and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with primary renal disease. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 1985. 48 p.]
31. Соловьев СК. Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2000. 58 с. [Solov'ev SK. *Effektivnost' intensivnoi terapii u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi s neblagopriyatnym zhiznennym prognozom*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [The effectiveness of intensive therapy in patients with systemic lupus erythematosus with a poor vital prognosis. Author. diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2000. 58 p.]
32. Левицкий А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494
33. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397
34. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627
35. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
36. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359
38. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
39. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613
40. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
41. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
42. Narata R, Wankaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *South Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(3):528-36.
43. Kinder BW, Freemer MM, King TE, et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2679-86. doi: 10.1002/art.22804
44. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. *Pnevmoniya u pacientov s revmaticheskimi zabolevaniyami: chastota vstrechaemosti, klinicheskaya kartina, faktory riska*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Author. disc. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2009. 24 p.]
45. 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. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M
46. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Lupus*. 2012;21(8):914-8. doi: 10.1177/0961203312436855
47. Bonilla-Abadia F, Betancurt JF, Pineda JC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in two patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):415-8. doi: 10.1007/s10067-013-2475-0
48. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426
49. Mohamed DF, Habeeb RA, Hosny SM, Ebrahim SE. Incidence and risk of infection in egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2014;7:41-8. doi: 10.4137/CMAMD.S15346
50. Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, de Dios Luna J, et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):431-7. doi: 10.1136/ard.2003.006346
51. Duran-Barragan S, Ruvalcaba-Naranjo H, Rodriguez-Gutierrez L. Recurrent urinary tract infections and bladder dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(12):1117-21. doi: 10.1177/0961203308093458
52. Tsai YC, Hou CL, Yao TC, et al. Risk factors and bacterial profiles of urinary tract infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007;25(2-3):155-61.
53. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001
54. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15(4):232-5. doi: 10.1191/0961203306lu2289xx

55. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13(4):274-8. doi: 10.1191/0961203303lu529xx
56. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
57. Arenas Miras Mdel M, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jimenez-Alonso J. Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test. *Biomed Res Int*. 2014;2014:291031. doi: 10.1155/2014/291031
58. Kadavath S, Zapantis E, Henriquez W, et al. Effectiveness of combining tuberculin skin test and interferon gamma release assays as a screening strategy for detecting latent tuberculosis infection in high risk patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:A478. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1435
59. Mok MY, Wong SS, Chan TM, et al. Non-tuberculous mycobacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):280-4. doi: 10.1093/rheumatology/kei206
60. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75-93. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.003
61. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):311-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711
62. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
63. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335-40. doi: 10.1007/s00296-012-2426-0
64. Santana IU, do Nascimento Gomes A, D'Cirqueira Lyrio L, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665-72. doi: 10.1007/s10067-010-1606-0
65. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. The impact of glucocorticoids and anti-CD20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Dec;68(12):1475-80. doi: 10.6061/clinics/2013(12)01
66. Molloy E, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biological therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2014;66 Suppl 10:abstr.837.
67. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. №02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». Доступно по ссылке: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. Дата обращения 10 января 2015 г. [Pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya ot 7 fevralya 2014 g. №02I-110/14 «O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Benlista» [The letter of Federal service on supervision in sphere of public health from February 7, 2014 №02I-110/14, "On the new drug for safety data Benlista"]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>. Treatment Date January 10, 2015].
68. Toussiot E, Bereau M. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy under biological agents used in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(2):121-7. doi: 10.2174/1871528113666140224103712
69. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
70. Baranda L, Alvarez-Quiroga C, Gonzalez-Amaro R, et al. Immune effects of human papilloma virus (HPV) immunization in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:539. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5934
71. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246
72. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 2;16(1):R2. doi: 10.1186/ar4427