

Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR)

Б.С. Белов¹, Г.И. Гриднева¹, Е.С. Аронова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 05.12.2022
Принята 12.01.2022

На современном этапе развития ревматологии большое внимание уделяется проблеме коморбидных инфекций, оказывающих значимое влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Активное внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ, привело к нарастанию риска развития инфекций разнообразной природы и локализации, в т. ч. хронических и оппортунистических (ХОИ). В настоящей статье проанализированы рекомендации по скринингу и профилактике ХОИ у взрослых пациентов с ИВРЗ, предложенные в ноябре 2022 г. экспертами Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology). Отмечается, что эти рекомендации следует рассматривать через призму национальных руководств, учитывающих региональные факторы риска, особенности течения, диагностики, терапии и профилактики ХОИ. При этом абсолютно оправданным представляется периодический пересмотр скрининговых и превентивных процедур по мере накопления новых научных данных. Несмотря на важность мультидисциплинарного подхода и необходимость тесного сотрудничества с врачами других специальностей, рабочая группа EULAR подчеркивает центральную роль ревматолога в ведении пациентов с ХОИ, возникающими на фоне ИВРЗ и связанными с проводимой противоревматической терапией.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, коморбидные инфекции, туберкулез, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, пневмоцистная пневмония, скрининг, профилактика, рекомендации

Для цитирования: Белов БС, Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Насонов ЕЛ. Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):16–24.

CHRONIC AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: SCREENING AND PREVENTION ISSUES (BASED ON THE MATERIALS OF THE EULAR RECOMMENDATIONS)

Boris S. Belov¹, Galina I. Gridneva¹, Evgenia S. Aronova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

At the present stage of development of rheumatology, much attention is paid to the problem of comorbid infections, which have a significant impact on mortality and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). The active introduction into clinical practice of innovative drugs, the action of which is aimed at specific components of the pathogenesis of IIRD, has led to an increase in the risk of developing infections of various nature and localization, including chronic and opportunistic (COI). This article analyzes the recommendations for screening and prevention of COI in adult patients with acute respiratory infections, proposed in November 2022 by experts of the European Alliance of Rheumatology Associations (EULAR). It is noted that these recommendations should be considered through the prism of national guidelines that take into account regional risk factors, features of the course, diagnosis, therapy and prevention of COI. At the same time, it seems absolutely justified to periodically review screening and preventive procedures as new scientific data accumulate. Despite the importance of a multidisciplinary approach and the need for close cooperation with doctors of other specialties, the EULAR working group emphasizes the central role of a rheumatologist in the management of patients with HOI that occur against the background of IIRD and are associated with the received anti-rheumatic therapy.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, comorbid infections, tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, pneumocystis pneumonia, screening, prevention, recommendations

For citation: Belov BS, Gridneva GI, Aronova ES, Nasonov EL. Chronic and opportunistic infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: screening and prevention issues (based on the materials of the EULAR recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):16–24 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-16-24

Введение

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.

Значимость данного вопроса для ревматологии определяется еще и тем, что наличие иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций (КИ), которые существенно затрудняют терапию таких пациентов. Так, в последние десятилетия активное внедрение в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ, привело к нарастанию риска развития инфекций разнообразной природы и локализации, в т. ч. хронических и оппортунистических.

В ноябре 2022 г. на сайте журнала «Annals of Rheumatic Diseases» были опубликованы рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций (ХОИ) у взрослых пациентов с ИВРЗ [1]. В предисловии подчеркивается, что несмотря на общепризнанную необходимость соблюдения определенных процедур скрининга и профилактических мероприятий, клиническая практика в этом отношении представляется весьма гетерогенной, а соответствующие рекомендации либо отсутствуют, либо «разбросаны по всей литературе». Поэтому существует потребность в анализе и сопоставлении данных об указанных инфекциях при различных ИВРЗ и методах лечения, которые можно было бы применить в ежедневной клинической практике в качестве единой точки отсчета.

В то же время констатируется, что рекомендации не могут быть унифицированы для всех инфекций из-за различий в районе проживания, типа ИВРЗ и связанного с ним риска, проводимой противоревматической терапии и других факторов, привносящих дополнительные сложности, в частности возраста и сопутствующих заболеваний. Как отмечают авторы, цель данной работы «состояла в том, чтобы сформулировать набор рекомендаций, принимая во внимание эти проблемы, чтобы информировать ревматологов и других медицинских работников для принятия решений при ведении больных ИВРЗ, чтобы гарантировать, что эти инфекции могут быть идентифицированы и адекватно пролечены».

В настоящей статье будут проанализированы основные положения указанного документа.

Комитетом экспертов EULAR были сформулированы 4 основополагающих принципа и 8 рекомендаций по различным аспектам скрининга и профилактики некоторых ХОИ при ИВРЗ.

Основополагающие принципы скрининга и профилактики хронических и оппортунистических инфекций у взрослых больных ИВРЗ

Риск ХОИ следует учитывать, периодически переоценивать и обсуждать со всеми пациентами с ИВРЗ до начала

лечения стандартными (с) БПВП, тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и/или глюкокортикоидами (ГК).

Важное значение имеет сотрудничество ревматологов и других специалистов, включая инфекционистов, гастроэнтерологов, гепатологов и пульмонологов.

При принятии решения о скрининге и профилактике ХОИ следует учитывать индивидуальные факторы риска и периодически их переоценивать.

Следует учитывать национальные руководства и рекомендации, а также другие факторы, касающиеся эндемических инфекционных заболеваний на уровне страны или региона.

Рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых больных ИВРЗ

Скрининг на латентный туберкулез (ТБ) рекомендуется пациентам до начала лечения ГИБП или тБПВП. Скрининг также следует проводить у пациентов с повышенным риском латентного ТБ до начала терапии сБПВП, иммунодепрессантами и/или ГК (в зависимости от дозы и продолжительности).

Скрининг на латентный ТБ должен проводиться в соответствии с национальными и/или международными рекомендациями и обычно включать рентгенографию грудной клетки и анализ на высвобождение γ -интерферона, а не туберкулиновую кожную пробу, где это возможно.

Выбор и сроки терапии латентного ТБ должны определяться национальными и/или международными рекомендациями. Особое внимание следует уделить взаимодействию с препаратами, которые обычно используются для лечения ИВРЗ.

Все пациенты, которым планируется лечение с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности), должны быть обследованы на предмет хронического вирусного гепатита В.

Скрининг на хронический вирусный гепатит С следует проводить до начала лечения с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности). Скрининг рекомендуется пациентам с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АлТ) или с известными факторами риска.

Скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) рекомендуется перед назначением ГИБП, и его следует рассмотреть перед лечением с/тБПВП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности).

Все пациенты, начинающие лечение с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и/или ГК (в зависимости от дозы и продолжительности), не имеющие иммунитета к вирусу ветряной оспы (VZV, varicella zoster virus), должны быть проинформированы о профилактике после контакта с VZV.

Профилактику пневмоцистной пневмонии (ППн) следует рассматривать у пациентов с ИВРЗ, применяющих высокие дозы ГК, особенно в сочетании с иммунодепрессантами и в зависимости от соотношения риска и пользы.

Комментарии

Основополагающие принципы

Необходимость учета, обсуждения с пациентами и периодической переоценки рисков ХОИ, по мнению авторов, является краеугольным камнем всех сформулированных

рекомендаций. Как само ИВРЗ, так и противоревматические препараты способны повышать вероятность развития ХОИ. В связи с этим необходимо ставить в известность пациентов в отношении наличия соответствующих рисков ХОИ и обсуждать с ними возможности сведения указанных рисков к минимуму. Совместное принятие решений в последние годы все чаще признается важным компонентом качественной медицинской помощи при ведении пациентов с ИВРЗ, которые должны быть проинформированы о том, на появление каких признаков, вероятно, связанных с ХОИ, требуется обращать внимание и при этом как можно быстрее обращаться к врачу. Учитывая возможные эскалацию или изменение схемы терапии и, соответственно, повышение вероятности поздней реактивации латентных инфекций, следует периодически пересматривать и повторно обсуждать соответствующие риски ХОИ.

Поскольку ревматологи несут основную долю ответственности за ведение пациентов с ИВРЗ, они должны работать в тесном сотрудничестве с другими специалистами при планировании лечения или профилактики ХОИ у пациентов, которым инициируется или проводится активная противоревматическая терапия, — фтизиатрами, гепатологами, гастроэнтерологами, инфекционистами и т. д. Это является важным компонентом междисциплинарного ведения пациентов, особенно актуальным в контексте данных рекомендаций.

Известно несколько факторов, повышающих восприимчивость макроорганизма к конкретным предотвращаемым ХОИ: в частности, возраст, сопутствующие заболевания (например, патология легких), сочетанная терапия другими препаратами и путешествия/проживание в эндемичных районах. Принимая во внимание индивидуальный подход, определенный в качестве ключевого принципа данных рекомендаций, а также возможность изменения вышеуказанных факторов и схемы терапии, рекомендуется периодически переоценивать наличие факторов риска ХОИ. В данном аспекте необходимо принимать во внимание историю болезни, включая предшествовавшие инфекции, образ жизни (например, частые путешествия), вредные привычки (например, курение), вакцинальный статус и предыдущую страну проживания.

Члены рабочей группы EULAR признают возможность существенных различий в подходах, применяемых в разных регионах и странах относительно эндемических инфекций. Эти различия могут быть обусловлены геоэпидемиологией определенных патогенов, а также факторами, связанными со стоимостью и/или доступностью обследования и лечения. Например, различия в распространенности ТБ и/или в резистентности *Mycobacterium tuberculosis* обуславливают вариабельность лекарственных схем для профилактики реактивации латентного ТБ. С этих позиций, рабочая группа считает целесообразным при проведении скрининга и превентивных мероприятий принимать во внимание основные положения национальных/региональных рекомендаций.

Рекомендации

Туберкулез

Необходимость скрининга на латентный ТБ до начала терапии ГИБП или тБПВП зафиксирована практически во всех рекомендациях международных и национальных ассоциаций ревматологов. С другой стороны,

имеется ряд доказательств того, что риск реактивации латентного ТБ также повышен у пациентов с ИВРЗ, принимающих сБПВП и/или ГК [2–4]. На сегодняшний день минимальные доза и/или длительность лечения ГК, при превышении которых следует проводить скрининг на латентный ТБ, не известны. В ряде руководств предполагается проведение скрининга у больных, получающих ГК в дозе >15 мг/сут. в пересчете на преднизолон более 4 нед. [3, 5, 6]. Кроме того, следует рассмотреть возможность скрининга до начала приема ГК у пациентов, которые имеют сопутствующие факторы риска, в частности злоупотребление алкоголем, курение, проживание с людьми, больными ТБ, проживание в эндемичных регионах и другие. Несмотря на предположение о том, что циклофосфамид может быть связан с развитием ТБ при некоторых ИВРЗ [7, 8], конкретные доказательства, касающиеся воздействия иммунодепрессантов, отсутствуют.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* интерферона- γ (IGRA, interferon-gamma release assay), более информативны, нежели проба Манту, для диагностики латентного ТБ и в меньшей степени зависят от лечения ГК, ГИБП или иммунодепрессантами [9–11]. В то же время Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы совместно с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено исследование по формированию групп высокого риска развития ТБ-больных, принимающих ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), в которое включено более 800 человек. Соответствие результатов внутрикожной пробы с Диаскинтестом® и тестом QuantiFERON®-ТБ Gold оказалось хорошим ($\kappa = 0,62$), а взаимосвязь — статистически значимой по точному критерию Фишера ($p = 0,037$). Выбор между пробой с Диаскинтестом® или QuantiFERON®-ТБ Gold должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний [12].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств полезности рентгенографии органов грудной клетки, рабочая группа сочла уместным включить ее в процедуры скрининга на ТБ, принимая во внимание следующие пункты: а) отрицательный результат IGRA или внутрикожных проб не позволяет полностью исключить латентный ТБ [13]; б) существует возможность конверсии (от отрицательной к положительной) проб после лечения ГИБП [14, 15]. Также отмечается, что нет надежных данных, позволяющих определить оптимальную частоту повторного скрининга и необходимость последнего у пациентов, меняющих ГИБП или тБПВП. В Российской Федерации в связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ГИБП, с источниками ТБ-инфекции невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед назначением ГИБП. На фоне лечения ГИБП больные должны регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) проходить обследования для исключения развития активного ТБ и оценки динамики состояния латентной ТБ-инфекции. При этом наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 мес. после завершения терапии ГИБП [12].

В соответствии с российскими рекомендациями, для превентивного противотуберкулезного лечения больных, получающих ГИБП или тБПВП в качестве монотерапии, допустимо использование только изониазида. В качестве двухкомпонентных схем возможно применение

следующих комбинаций: изониазид + этамбутол, изониазид + пиперазид, изониазид + рифампицин. Сочетание рифампицина с пиперазидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности [16]. Также следует учитывать взаимодействие между препаратами, используемыми для лечения ИВРЗ и латентного ТБ. В частности, мониторинг функциональных проб печени необходим у пациентов, получающих одновременно изониазид и такие препараты, как метотрексат и лефлуномид [17, 18]. Кроме того, совместное применение с рифампицином может повлиять на фармакокинетику тБПВП и ГК [19, 20]. Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 нед.

Gepatum B

Риск реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV, hepatitis B virus) и определяемой как появление или увеличение концентрации ДНК HBV или конверсия из отрицательной в положительную по HBs-антигену (HBsAg) форму [21], зависит от исходного HBV-статуса, который должен быть определен до начала лечения ИВРЗ. Основные этапы маршрутизации пациентов в зависимости от данных обследования представлены на рисунке 1.

Стандартный скрининг HBV-статуса включает определение HBsAg, антител к HBc (анти-HBc) и к HBs (анти-HBs) антигенам. Всех носителей HBV (HBsAg+), включая тех, кто не принимает ГИБП, рекомендуется направить к гепатологу для рассмотрения вопроса о противовирусной профилактике. Точная доза и продолжительность приема ГК, увеличивающие риск реактивации HBV, не установлены. Пациенты, получающие ГК в дозе не менее 10 мг в пересчете на преднизолон в течение ≥4 недель, рассматриваются Американской гастроэнтерологической ассоциацией как группа высокого риска реактивации HBV [22], что также подтверждается мнением экспертов [23, 24].

У больных с разрешившимся гепатитом В (HBsAg-, анти-HBc+) риск реактивации инфекции ниже [25–27]. Для них рекомендуется регулярный (каждые 3–6 мес.) мониторинг уровня трансаминаз и вирусной нагрузки. Направление к гепатологу также рекомендуется для всех пациентов, но обязательно при выявлении ДНК ВГВ. Особое внимание следует уделять пациентам с высоким риском реактивации HBV, в основном получавшим ритуксимаб (РТМ). Этим больным предлагается направлять к гепатологу для рассмотрения вопроса о профилактическом лечении независимо от уровня ДНК HBV [28, 29]. Превентивную

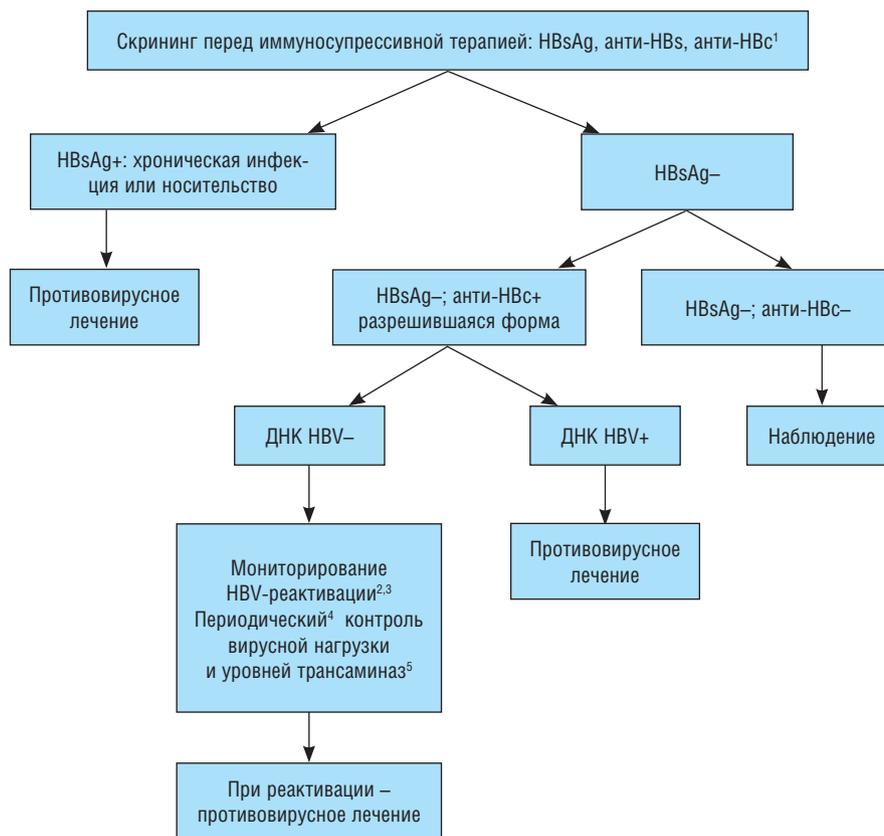


Рис. 1. Алгоритм действий в зависимости от результатов обследования на HBV [1, в модификации]: HBsAg – поверхностный («австралийский») антиген, анти-HBs – антитела к поверхностному антигену; анти-HBc – антитела к ядерному антигену; HBV – вирус гепатита В (hepatitis B virus).

¹Положительный результат на анти-HBs при отсутствии HBsAg или анти-HBc соответствует предшествующей вакцинации. Если все три маркера являются отрицательными, это означает отсутствие предыдущего контакта с HBV.
²Рассмотреть возможность направления на противовирусную профилактику перед началом лечения ритуксимабом, а также при низком титре анти-HBs. Риск оценивается индивидуально.
³Под HBV-реактивацией понимают рост или появление HBV-ДНК или переход от HBsAg-негативного к HBsAg-положительному варианту.
⁴Во многих национальных руководствах упоминается схема 1 раз в 3–6 мес. Также учитываются факторы риска и стоимость исследований.
⁵Также рекомендуется периодический осмотр гепатолога.

противовирусную терапию, особенно при высокой исходной вирусной нагрузке, желательно начинать за 1–2 нед. до инициации иммуносупрессивного лечения [30]. Если отсрочка начала лечения иммуносупрессорами не представляется возможной, противовирусные препараты должны быть назначены как можно скорее. Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня вирусемии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении РТМ рекомендуется мониторинг анти-HBs, т. е. снижение их концентрации или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и реактивации HBV [31, 32]. Исходя из имеющихся в литературе данных о сроках прекращения профилактики предлагается продолжить профилактическое лечение в течение как минимум 6–12 мес. после окончания противоревматической терапии (при лечении РТМ – вплоть до 18 мес.) [33, 34].

Genatum C

В работах, включавших пациентов с ревматоидным артритом (РА) и псориатическим артритом, которые получали различные противоревматические препараты (преимущественно ГИБП), было показано, что реактивация вируса гепатита С (HCV, hepatitis C virus) действительно возможна, но у небольшого числа больных [35, 36]. Однако большинство этих исследований были опубликованы до того, как стали широкодоступными новые, более эффективные средства против HCV, в частности противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Учитывая общественную значимость проблемы, комитет экспертов EULAR предлагает рассмотреть возможность скрининга, включающего исследование на наличие HCV-антител, а при их обнаружении – определение вирусной нагрузки (РНК HCV), у всех больных ИВРЗ перед началом лечения. С учетом экономической эффективности и географических различий первоочередное обследование на HCV-инфекцию рекомендуется пациентам с сопутствующими факторами риска (например, употребление наркотиков внутривенно) или при повышении лабораторных показателей функции печени, главным образом, АлТ. При выявлении вирусной нагрузки (РНК HCV) больные должны быть направлены к гепатологу или инфекционисту для проведения противовирусного лечения.

В дополнение к вышеизложенному авторы настоящей статьи считают целесообразным привести основные положения консенсусных рекомендаций итальянских экспертов относительно тактики ведения больных РА с HCV-инфекцией, имеющие существенное практическое значение [37].

- Согласно международным рекомендациям по лечению HCV-ассоциированных заболеваний печени, эрадикация HCV должна быть рассмотрена у всех инфицированных пациентов с РА. По возможности у пациентов с РА следует предпринять попытку эрадикации HCV до начала лечения БПВП и ГИБП. Лечение ПППД не рассматривается как несовместимое с терапией ГИБП, однако данные по безопасности одновременного применения этих препаратов в настоящее время отсутствуют.

- Гидроксихлорохин (у больных с циррозом печени классов А и В по Чайлду – Пью) и сульфасалазин (класс А) рассматриваются как безопасные. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при наличии признаков цирроза печени всех классов. Показана анти-HCV-активность циклоспорина А. Ингибиторы ФНО- α (в частности этанерцепт) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо

переносятся больными с HCV-инфекцией. Для РТМ профиль безопасности хороший при криоглобулинемии (возможен рост вирусной нагрузки); препарат противопоказан при циррозе печени классов В и С.

- Длительная терапия ГК в малых дозах (<10 мг/сут. в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической HCV-инфекции.

- Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

Вирус иммунодефицита человека

Констатируя отсутствие надежных данных о безопасности применения БПВП/ГИБП, иммунодепрессантов или ГК у пациентов с с/тВИЧ, группа экспертов EULAR поддержала необходимость проведения скрининга на данную инфекцию до начала лечения ГИБП. Учитывая общественную значимость проблемы, скрининг на ВИЧ можно проводить до начала использования других противоревматических средств, как это предлагается в рекомендациях для конкретных ИВРЗ или в инструкциях по применению отдельных препаратов.

В то же время накапливаемый опыт свидетельствует о том, что лечение ИВРЗ у ВИЧ-положительных больных может проводиться так же, как и у неинфицированных лиц, при соблюдении следующих условий: продолжение антиретровирусной терапии; низкая вирусная нагрузка (<60 000 копий/мл); достаточное количество CD4+ Т-клеток (>200/мл³) [38].

Herpes zoster

Признавая, что на статус иммунитета к VZV могут влиять различные факторы, в том числе национальные нормативные акты, доступ к тестированию, а также предшествующая вакцинация или инфекция в анамнезе, эксперты EULAR сочли нецелесообразным формулировать конкретные рекомендации по этому вопросу. Однако рабочая группа отстаивает важность установления статуса иммунитета к VZV на основе подробного анализа медицинского анамнеза. Опираясь на опубликованные ранее мнения [39, 40], рабочая группа согласилась с тем, что лица, идентифицированные как не имеющие VZV-иммунитета или имеющие сомнительные данные в этом отношении, должны быть заранее проинформированы о целесообразности профилактики и превентивных мер после контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем, в соответствии с локальными рекомендациями. Подчеркивается, что в литературе отсутствуют данные об уровнях иммуносупрессии или иммуномодуляции (типе лечения), на которые следует ориентироваться, оценивая пользу постконтактной профилактики.

Вследствие недостатка данных в настоящее время рутинная профилактика реактивации VZV-инфекции с помощью противовирусных препаратов не рекомендуется. Однако, по мнению британских экспертов, превентивная тактика для больных ИВРЗ должна строиться, исходя из групп риска, выделяемых на основании проводимой противоревматической терапии:

- группа низкого риска – гидроксихлорохин, сульфасалазин, а также преднизолон, метотрексат или азатиоприн в низких дозах;

- группа среднего риска – любое из следующего за последние 3 мес.: преднизолон >40 мг/сут. в течение >1 нед., или >20 мг/сут. в течение >2 нед., или метотрексат >25 мг/нед., или азатиоприн >3 мг/кг/сут., или меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут.;

- группа высокого риска – любое из следующего за последние 6 мес.: циклофосфамид, ГИБП, циклоспорин, лефлуномид¹.

Отмечается, что никаких дальнейших действий не требуется после контакта с VZV больного ИВРЗ, получающего терапию низкого риска; тем не менее, целесообразно рассмотреть вопрос о профилактике ацикловиrom после обсуждения с лечащим врачом. Если пациенты из группы среднего риска имеют серологические признаки противогерпетического иммунитета, то после контакта с VZV дальнейших экстренных действий не требуется. Если таких данных нет, то следует определить серологический VZV-статус и в случае негативных результатов обсудить введение противогерпетического иммуноглобулина. Если пациент получает терапию высокого риска и имеет отрицательный серологический статус, также рекомендуется применение иммуноглобулина [39].

Пневмоцистная пневмония

Профилактика ППн в основном изучалась у пациентов с ИВРЗ, получавших ГК. Хотя минимальная доза и продолжительность лечения ГК не определены, данные свидетельствуют о том, что профилактика показана при дозах >15–30 мг/сут. в пересчете на преднизолон в течение >2–4 нед. [41, 42]. Поскольку большинство исследований не фокусировались на конкретном ИВРЗ, эксперты EULAR считают невозможным дать рекомендации по профилактике ППн при отдельных заболеваниях, хотя риск заражения этой инфекцией может существенно различаться [43]. Данные, касающиеся конкретного вклада других противоревматических препаратов в развитие ППн, ограничены. С другой стороны, показано, что совместное применение иммунодепрессантов с ГК увеличивает риск ППн [44, 45]. В качестве факторов риска ППн также рассматриваются персистирующая лимфопения, пожилой возраст и заболевания легких в анамнезе [46, 47].

В то же время следует отметить, что, по мнению ряда авторов, не вызывает сомнений необходимость профилактики ППн у больных гранулематозом с полиангиитом на протяжении индукционной терапии циклофосфаном или ритуксимабом [48, 49]. В рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), отмечается, что профилактика ППн показана всем больным РА с количеством CD4+ клеток <200/мкл или с числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных явлений (НЯ). Кроме того, больные РА, имеющие 3 и более факторов риска (возраст старше 65 лет; число лимфоцитов >500/мкл, но <1500/мкл; лечение иммунодепрессантами и/или ГК >3 мес.; применение ГИБП в анамнезе; сопутствующие заболевания легких; снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), заслуживают особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [50].

¹ Сюда же, по всей вероятности, следует отнести ингибиторы янус-киназ (прим. авт.)

Наиболее часто используемой схемой профилактики ППн является прием триметоприм/сульфаметоксазола (ТМП-СМК) 480 мг/сут. или 960 мг три раза в неделю [51, 52]. Имеются публикации, свидетельствующие о том, что уменьшенные дозы (например, 240 мг ежедневно) также могут быть эффективными и связаны с меньшим количеством НЯ. НЯ, связанные с ТМП-СМК (например, тошнота, головная боль, сыпь), возникают примерно у 20% пациентов. Высказывались опасения по поводу более высокой частоты НЯ у лиц, получавших метотрексат (особенно в связи с комбинацией ТМП-СМК и метотрексата и риском цитопении) или у пациентов с системной красной волчанкой [43, 53].

Альтернативными профилактическими препаратами являются атоваквон, дапсон или пентамидин. Несмотря на определенные разногласия [54], они, по-видимому, имеют одинаковую эффективность с ТМП-СМК [55, 56], однако их применение ограничено такими факторами, как стоимость или потребность в госпитализации [57].

Заключение

Рабочей группой EULAR впервые представлен перечень рекомендаций по скринингу и профилактике ХОИ при ИВРЗ, сформированный на основе систематического обзора, выполненного группой экспертов в области ревматологии, пульмонологии и инфекционных заболеваний [58]. В то же время эти рекомендации следует рассматривать через призму национальных руководств, учитывающих региональные факторы риска, особенности течения, диагностики, терапии и профилактики ХОИ. При этом абсолютно оправданным представляется периодический пересмотр скрининговых и превентивных процедур по мере накопления новых научных данных. Несмотря на важность мультидисциплинарного подхода и необходимость тесного сотрудничества с врачами других специальностей, рабочая группа EULAR подчеркивает центральную роль ревматолога в ведении пациентов с ХОИ, возникающими на фоне ИВРЗ и связанными с проводимой противоревматической терапией. Предполагается, что эти рекомендации будут полезным подспорьем в принятии решений для специалистов, проживающих во многих странах и работающих в различных системах здравоохранения. Вместе с тем проблема ХОИ при ИВРЗ содержит большое количество ждущих своего решения вопросов, часть которых отражена в программе дальнейших исследований (см. Приложение).

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 3;ard-2022-223335. doi: 10.1136/ard-2022-223335
2. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1133-1138. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207319
3. Long W, Cai F, Wang X, Zheng N, Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):80-86. doi: 10.1080/23744235.2019.1682187
4. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Pateron JM, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015;70(7):677-682. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206470
5. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26. doi: 10.1002/art.21705
6. Prevention CfDCa, National Center for HIV/AIDS VH, STD, and TB Prevention, Elimination DoT. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health 2020. Publication N 22-0468. URL: <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/default.htm> (Accessed: 30th November 2022).
7. Xiao X, Da G, Xie X, Liu X, Zhang L, Zhou B, et al. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus – A 37-year longitudinal survey-based study. *J Intern Med*. 2021;290(1):101-115. doi: 10.1111/joim.13218
8. Balbi GGM, Machado-Ribeiro F, Marques CDL, Signorelli F, Levy RA. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):395-402. doi: 10.1097/BOR.0000000000000493
9. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: A systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):417-425. doi: 10.1007/s10067-014-2817-6
10. Sargin G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çıldıg S, Doğan H. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks*. 2018;66(2):136-143. doi: 10.5578/tt.66444
11. Jiang B, Ding H, Zhou L, Chen X, Chen S, Bao C. Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TBTM) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(1):38-42. doi: 10.1111/1756-185X.12772
12. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: методические рекомендации № 133. М.;2018. [Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving immunosuppressive genetically engineered biological drugs: Methodological recommendations No. 133. Moscow;2018 (In Russ.)].
13. Kang J, Jeong DH, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Hong S, et al. The usefulness of routine chest radiograph examinations in patients treated with TNF inhibitors for inflammatory arthritis in South Korea. *Respir Med*. 2018;143:109-115. doi: 10.1016/j.rmed.2018.09.005
14. Cerda OL, de Los Angeles Correa M, Granel A, Marcos AI, Giraldo C, Rillo O, et al. Tuberculin test conversion in patients with chronic inflammatory arthritis receiving biological therapy. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(1):19-22. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18096
15. Goel N, Torralba K, Downey C, Salto L. Screening for acquired latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumor necrosis factor inhibition therapy in Southern California. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2291-2297. doi: 10.1007/s10067-020-04991-y
16. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
17. Bourré-Tessier J, Arino-Torregrosa M, Choquette D. Increased incidence of liver enzymes abnormalities in patients treated with isoniazid in combination with disease modifying and/or biologic agents. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1049-1053. doi: 10.1007/s10067-014-2528-z
18. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1241-1242. doi: 10.1136/ard.2002.004598
19. Nam SH, Oh JS, Hong S, Shim TS, Lee CK, Yoo B, et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):475-479. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.04.010
20. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):923-925. doi: 10.1136/bmj.286.6369.923
21. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of hepatitis B virus: A review of clinical guidelines. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(4):162-167. doi: 10.1002/cld.883
22. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-219. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039
23. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: Risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646
24. Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, Lee Lim S, Lucas M, McColl G, et al. Screening and prophylaxis to prevent hepatitis B reactivation: Other populations and newer agents. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):521-534. doi: 10.1016/j.cld.2019.04.012
25. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Risk stratification and clinical course of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients with resolved infection: Final report of a multicenter prospective observational study at Japanese Red Cross Hospital. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):255. doi: 10.1186/s13075-019-2053-1
26. Schwaneck EC, Krone M, Kreissl-Kemmer S, Weißbrich B, Weiss J, Tony HP, et al. Management of anti-HBc-positive patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs – A single-center analysis of 2054 patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):2963-2970. doi: 10.1007/s10067-018-4295-8
27. Chen MH, Chen MH, Chou CT, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Low but long-lasting risk of reversal of seroconversion in patients with rheumatoid arthritis receiving immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2573-2581.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.039
28. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):357-375. doi: 10.1111/1756-185X.13513
29. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):767-780. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.008
30. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209-219. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
31. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab

- treatment in HBsAg-negative, HBeAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1145-1151. doi: 10.1111/1756-185X.13582
32. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(4):574-582. doi: 10.1111/1756-185X.13401
 33. Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. 2017. [Recommendations for the treatment of hepatitis B in Russian. 2017 (In Russ)]. URL: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20#p4876> (Accessed: 30th November 2022).
 34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800
 35. Costa L, Caso F, Atteno M, Giannitti C, Spadaro A, Ramonda R, et al. Long-term safety of anti-TNF- α in PsA patients with concomitant HCV infection: A retrospective observational multicenter study on 15 patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):273-276. doi: 10.1007/s10067-013-2378-0
 36. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700-1711. doi: 10.1093/rheumatology/ker190
 37. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, Vacchi C, Manfredi A, Quartuccio L, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):895-902. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918
 38. Гриднева ГИ, Белов БС. Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2021;15(6):7-12. [Gridneva GI, Belov BS. Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):7-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-7-12
 39. Cates M, Donati M, Gillet S, Ustianowski A, Galloway J. Managing varicella zoster virus contact and infection in patients on anti-rheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):596-605. doi: 10.1093/rheumatology/kex189
 40. Winthrop KL, Tanaka Y, Lee EB, Wollenhaupt J, Al Enizi A, Azevedo VF, et al. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):162-172. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cpu6tr9
 41. Honda N, Tagashira Y, Kawai S, Kobayashi T, Yamamoto M, Shimada K, 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
 42. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids-clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):207. doi: 10.1186/s13075-019-1996-6
 43. Wolfe RM, Peacock JE Jr. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: Which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6
 44. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. 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
 45. Vela Casasempere P, Ruiz Torregrosa P, García Sevilla R. *Pneumocystis jirovecii* in immunocompromised patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(5):290-296. doi: 10.1016/j.reuma.2020.02.006
 46. Hsu HC, Chang YS, Hou TY, Chen LF, Hu LF, Lin TM, 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
 47. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients: Risks and prophylaxis recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9(Suppl 1):29-40. doi: 10.4137/CCRPM.S23286
 48. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-1257. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
 49. King C, Harper L, Little M. The complications of vasculitis and its treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):125-136. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.009
 50. Galli M, Antinori S, Atzeni F, Meroni L, Riva A, Scirè C, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):1018-1028.
 51. Harada T, Kato R, Sueda Y, Funaki Y, Takata M, Okazaki R, 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
 52. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):7. doi: 10.1186/s13075-016-1206-8
 53. Suyama Y, Okada M. Can we prescribe TMP/SMX prophylaxis without any concerns equally for all patients with rheumatic disease? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):17. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213027
 54. Sonomoto K, Tanaka H, Nguyen TM, Yoshinari H, Nakano K, Nakayamada S, et al. Prophylaxis against pneumocystis pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with b/tsDMARDs: Insights from 3787 cases in the FIRST registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1831-1840. doi: 10.1093/rheumatology/keab647
 55. 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;42(8):1403-1409. doi: 10.1007/s00296-021-04945-w
 56. Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, 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
 57. 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):686-688. doi: 10.3899/jrheum.091426
 58. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002726. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002726

Приложение

Программа дальнейших исследований по проблеме ХОИ при ИВРЗ

Общие вопросы

- Различается ли риск ХОИ при применении различных классов противоревматических препаратов?
- При какой дозе и продолжительности приема ГК начинает возрастать риск ХОИ по сравнению с пациентами, не получающими ГК? Имеются ли различия в зависимости от патогена?
- Как часто больные ИВРЗ, получающие противоревматическую терапию, должны проходить повторный скрининг на наличие ХОИ?
- Является ли экономически эффективным скрининг и профилактика ХОИ у больных ИВРЗ, получающих противоревматическую терапию?

Туберкулез

- Должны ли пациенты, начинающие лечение иммунодепрессантами (например, циклофосфамидом), проходить рутинный скрининг на латентный ТБ?
- Следует ли проводить скрининг нетуберкулезных микобактерий у пациентов, начинающих противоревматическую терапию? Каков наиболее эффективный способ скрининга для этих инфекций?
- Как часто следует проходить повторный скрининг пациентам, которые уже прошли тестирование на ТБ? В связи с этим есть ли необходимость в повторном скрининге пациентов, которые переходят на ГИБП или тБПВП?

Гепатит

- Когда следует начинать противовирусное лечение гепатита у больных ИВРЗ, у которых в дебюте противоревматического лечения обнаружен риск реактивации гепатита?
- Как долго следует продолжать противовирусную профилактику гепатита у пациентов с риском реактивации гепатита после прекращения противоревматического лечения?
- Должны ли пациенты с хроническим или разрешившимся гепатитом В также проходить скрининг на гепатит D?

Другие вирусы

- Безопасно ли лечить больных, живущих с ВИЧ, противоревматическими препаратами?
- Когда следует рассматривать противовирусную профилактику у больных ИВРЗ, имеющих рецидивирующие инфекции опоясывающего герпеса?
 - Полезна ли постконтактная профилактика для пациентов, не имеющих иммунитета к VZV, но контактировавших с VZV?
 - Следует ли пациентам с ИВРЗ, начинающим противоревматическую терапию, проходить скрининг на цитомегаловирус?

Пневмоцистная пневмония

- Различается ли риск ППн в зависимости от основного ИВРЗ (например, гигантоклеточный артериит, ANCA-ассоциированный васкулит и т. д.)?
 - Каков дополнительный риск ППн у пациентов, получающих комбинированное лечение ГК и иммунодепрессантами, по сравнению с теми, кто получает ГК в монотерапии?
 - Какая самая безопасная и эффективная схема профилактики ППн?
 - Как долго пациенты с риском ППн должны получать профилактику?

Другие патогены

- Снижает ли отказ от определенных продуктов (например, от непастеризованного сыра) риск оппортунистических и тяжелых инфекций у пациентов с ИВРЗ, получающих противоревматическое лечение?
 - Должны ли пациенты с ИВРЗ, начинающие противоревматическую терапию и проживающие в эндемичных районах, проходить скрининг на *Leishmania*, *Histoplasma* или *Coccidioides*?
 - Должны ли пациенты с ИВРЗ, начинающие противоревматическую терапию, проходить скрининг на грибковые инфекции?

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>