

ТЯЖЕЛЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.П. Козлова¹, М.М. Костик^{2,3}, М.Д. Кузнецова¹, М.Ф. Дубко², Л.С. Снегирева², А.Л. Шавкин⁴, Е.А. Лигостаева⁵, О.Л. Копчак⁶, С.М. Игнатьева¹, Т.С. Богомолова¹, Н.Н. Клишко¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

⁵Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

⁶Кировская областная детская клиническая больница, Киров, Россия

Invasive fungal infections in children with rheumatic diseases

O.P. Kozlova¹, M.M. Kostik^{2,3}, M.D. Kuznetsova¹, M.F. Dubko², L.S. Snegireva², A.L. Shavkin⁴, E.A. Ligostaeva⁵, O.L. Kopchak⁶, S.M. Ignatieva¹, T.S. Bogomolova¹, N.N. Klimko¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴City Children's Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

⁵Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁶Kirov's Regional Children's Clinical Hospital, Kirov, Russia

Резюме

Введение. У детей с ревматическими заболеваниями тяжелые грибковые инфекции (инвазивные микозы) изучены недостаточно.

Цель. Проанализировать факторы риска, клинические проявления и результаты лечения инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы. Диагностику и оценку результатов лечения инвазивных микозов проводили на основании критериев EORTC/MSGERS, 2019. Провели обзор литературы из международных баз данных Pubmed и Web of Science за последние 15 лет.

Результаты. При ретроспективном многоцентровом исследовании выявили 8 детей с ИМ и ревматическими заболеваниями: АНЦА-ассоциированный васкулит (n=4), системная красная волчанка (n=3), ювенильный ревматоидный артрит (n=1). Медиана возраста составила 13,5 лет (8–17), мальчики – 67%. Инвазивный аспергиллез диагностировали у 5 пациентов, инвазивный кандидоз – у 3. Установлены факторы риска развития инвазивных микозов: высокая активность ревматологического заболевания (100%), применение системных глюкокортикостероидов (преднизолон $\geq 0,3$ мг/кг/сут) более 21 дня (87,5%), применение иммунодепрессантов (87,5%), недавняя (≤ 2 недели) пульс-терапия системными глюкокортикостероидами (75%), гемофагоцитарный синдром (62,5%), выраженная нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (62,5%), лимфоцитопения ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (37,5%). При инвазивном аспергиллезе у всех пациентов выявили поражение легких, при инвазивном кандидозе – кандидемия. Антифунгальную терапию

Abstract

Introduction. In children with rheumatic diseases, severe fungal infections (invasive mycoses – IM) are not well understood.

Objectives. To analyze risk factors, disease course of IM in children with systemic rheumatic diseases.

Materials and methods. For diagnosis of IM were used criteria EORTC/MSGERS, 2019. We reviewed the literature over the past 15 years on IM in children with rheumatic diseases from the international databases Pubmed and Web of Science.

Results. In retrospective multicenter study were included 8 children with IM and systemic rheumatic diseases: ANCA-associated vasculitis (n=4), systemic lupus erythematosus (n=3), juvenile rheumatoid arthritis (n=1). Median age was 13,5 (8–17) y., boys – 67%. Invasive aspergillosis was diagnosed in 5 patients and invasive candidiasis – 3. The risk factors of invasive mycoses were high rheumatic disease activity (100%), corticosteroids (prednisolone $\geq 0,3$ mg/kg/d) use for ≥ 21 d (87,5%), immunosuppressive therapy (87,5%), recent (≤ 2 weeks) pulse steroid therapy (75%), hemophagocytic lymphohistiocytosis (62,5%), prolonged (≥ 10 days) severe neutropenia ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$) (62,5%), and prolonged (≥ 10 days) lymphopenia ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) (37,5%). In patients with invasive aspergillosis the involved organ was the lung, in patients with invasive candidiasis a candidemia was diagnosed. All patients received antifungal therapy. The overall 30 days survival rate was 37,5%.

Conclusions. Children with high rheumatic diseases activity and intensive treatment with immunosuppressive

получали 100 % пациентов. Общая выживаемость больных в течение 30 дней от диагностики ИМ составила 37,5 %.

Вывод. Детей с высокой активностью ревматических заболеваний и интенсивной иммуносупрессивной терапией следует отнести к группе риска развития ИМ с возможной высокой летальностью.

Ключевые слова: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-ассоциированный васкулит, инвазивные микозы, ревматологические заболевания, системная красная волчанка.

Введение

Проблема инвазивных микозов (ИМ) у детей с ревматическими заболеваниями изучена недостаточно, в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации [1, 2]. Поздняя диагностика и неадекватная терапия способствуют высокой летальности при ИМ в этой группе пациентов [1, 3, 4–8].

Цель исследования — проанализировать факторы риска, клинические проявления и результаты лечения ИМ у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы

Представлены описание клинического случая и результаты ретроспективного многоцентрового исследования ИМ у детей с ревматическими заболеваниями. Для диагностики и оценки эффективности лечения ИМ использовали критерии диагностики, разработанные Европейской организацией по изучению и лечению рака и Микологической исследовательской группой Национального института аллергии и инфекционных болезней США (EORTC/MSGERC, 2019) [9]. Идентификацию культур микромицетов проводили по морфологическим свойствам. Для определения антигена *Aspergillus* (галактомананна) в сыворотке крови и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BioRad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) в сыворотке крови выше 0,5, БАЛ — выше 1,0.

Активность ревматического заболевания оценивали при помощи индексов активности (SLEDAI, SLEDAI-2K, BVAS).

Провели обзор литературы из международных баз данных Pubmed и Web of Science за последние 15 лет, посвященной ИМ у детей с ревматическими заболеваниями. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-ассоциированный васкулит (AAB), инвазивные микозы, ревматологические заболевания, системная красная волчанка (СКВ).

agents should be considered as patients with a high risk of invasive mycoses with a high mortality.

Key words: *Aspergillus*, *Candida*, ANCA-associated vasculitis, invasive mycoses, rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus.

Клинический случай

В феврале 2018 г. в детскую больницу поступила девочка 16 лет с жалобами на боли в суставах и длительное повышение температуры до субфебрильных цифр. Из анамнеза известно, что диагноз «Системная красная волчанка» был установлен в 2015 г. Пациентка получала преднизолон в дозе 1 мг/кг/день в течение последних 3 месяцев.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, температура тела в подмышечной впадине — 38°C. При осмотре — отечность мягких тканей лица и век. При аускультации над легочными полями жесткое дыхание. Влажные средне-пузырчатые хрипы. ЧДД — 24/мин. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. У девочки рецидивировали носовые кровотечения. На 20-й день госпитализации состояние пациентки ухудшилось, диагностировали острый респираторный дистресс-синдром. Отмечали выраженное возбуждение, цианоз, гипоксию с FiO_2 — 55%, PO_2 — 43%, одышку с ЧДД — 40/мин, а также повторяющиеся эпизоды обильного носового кровотечения и развитие олигурии. Пациентка была переведена в ОРИТ, где проводили ИВЛ с жесткими параметрами ($\text{FiO}_2=0,5$, $V=320$ ml, $f=28$, $\text{PEEP}=10$), антибактериальную, антикоагуляционную терапию, поддержку гемодинамики, стимуляцию диуреза. На 23-й день госпитализации у больной развилась желудочковая фибрилляция, внезапная остановка сердца. Реанимационные мероприятия прошли успешно. В последующем состояние пациентки расценивали как тяжелое, находилась в состоянии комы. Девочке диагностировали острое повреждение почек, отмечали повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 297 ммоль/л, мочевины до 45,2 ммоль/л, протеинурии до 3 г/сут, анурию и анасарку, что потребовало проведения гемодиализа. Активность системной красной волчанки составила по SLEDAI-2K более 20 баллов. Пациентка получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1 г/сут в течение 3 дней, с последующим переходом на преднизолон 10 мг/кг/сут. Несмотря на проводимую терапию, развился гемофагоцитарный синдром (трехростковая ци-

топления, гиперферритинемия, повышение ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатия потребления).

На 23-й день госпитализации на рентгенограмме грудной клетки были выявлены двусторонние интерстициальные инфильтраты, инфильтративные изменения в S3 левого легкого, уплотнение нижней доли левого легкого (рис. 1).

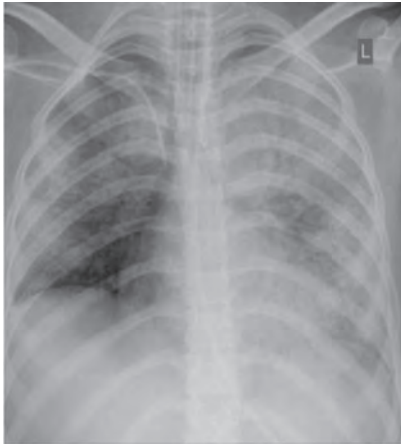


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки

Пациентке выполнили фибробронхоскопию (ФБС). При микроскопии БАЛ обнаружены множество грибковых гиф с ветвлением 45°. При посеве БАЛ получен рост *Aspergillus niger*. Результаты исследования БАЛ на галактоманнан и Monofluo *P. jirovecii* были отрицательными (рис. 2).

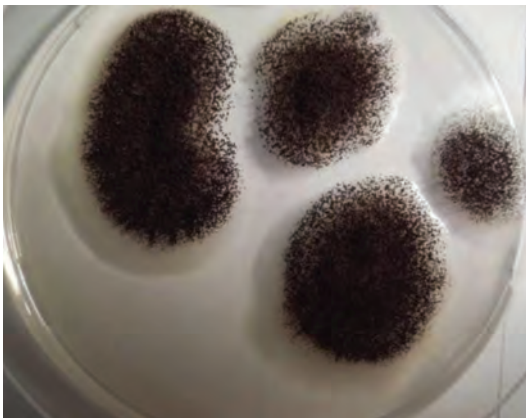


Рис. 2. Рост *Aspergillus niger* при посеве БАЛ на агаризованную среду Сабуро

На основании наличия у иммуносупрессированной пациентки объективных признаков поражения легких, данных рентгенографии органов грудной клетки и результатов микологического обследования диагностировали инвазивный аспергиллез с поражением легких. Больной назначили каспофунгин в дозе 70 мг в первый день, затем 50 мг в день, уменьшили дозу глюкокортикостероидов (дексаметазон 10 мг/м²/день с последующим

снижением дозы), а также выполнили инфузию внутривенного иммуноглобулина. Со второго дня отметили частичную положительную динамику (уменьшение кашля, снижение температуры тела до субфебрильной), но сохранялись одышка и гипоксия, требующие ИВЛ. Функция почек и гемодинамические показатели постепенно улучшились. Общая длительность гемодиализа составила 5 суток. На 12-й день лечения на контрольной КТ грудной клетки выявили инфильтрат в S6 левого легкого (рис. 3). На 19-й день лечения каспофунгин заменили на вориконазол в дозе 400 мг/сутки.



Рис. 3. КТ ОГК, 12-й день. Инфильтрат в S6 левого легкого

На 23-й день лечения инвазивного аспергиллеза на контрольной КТ грудной клетки определили полости в S6 правого легкого, которые расценили как закономерное течение инвазивного аспергиллеза (рис. 4). В этот же день пациентке провели контрольную фибробронхоскопию. При микроскопии БАЛ грибы не обнаружили, при посеве БАЛ роста грибов не было.

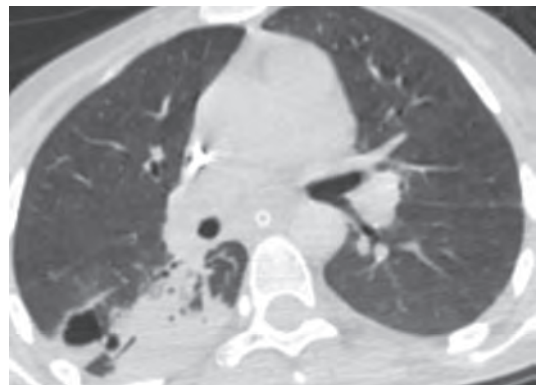


Рис. 4. КТ легких, 23-й день лечения. Полости в S6 левого легкого

Общая длительность антимикотической терапии составила 78 дней. К этому времени у пациентки не было клинических и лабораторных проявлений инфекции, а также признаков инвазивного аспергиллеза на компьютерной томографии легких.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе выявили 8 детей с ИМ и ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка ($n=3$), АНЦА-ассоциированный васкулит ($n=4$), ювенильный ревматоидный артрит ($n=1$)). Возраст пациентов составил 8–17 лет (медиана 13,5 лет). Большинство были мальчики – 67%. «Вероятный» инвазивный аспергиллез по критериям EORTC/MSG, 2019 диагностировали у 4 пациентов, «доказанный» инвазивный аспергиллез – 1, «доказанный» инвазивный кандидоз – 3. У всех пациентов инвазивный микоз развился в первые 3 года ревматического заболевания. Активность ревматического заболевания была очень высокая. Были выявлены факторы риска развития ИМ: высокая степень активности ревматического заболевания (100%); применение системных глюкокортикостероидов (сГКС) $\geq 0,3$ мг/кг/сут. более 21 дня (87,5%); применение цитостатиков и иммунодепрессантов (87,5%) (циклофосфамид – 62,5%, ритуксимаб – 50%, тоцилизумаб – 37,5%, инфликсимаб – 12,5%); недавняя (≤ 2 недель) пульс-терапия сГКС (75%); гемофагоцитарный синдром (62,5%), выраженная нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (62,5%), лимфопения ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) более 10 дней (37,5%).

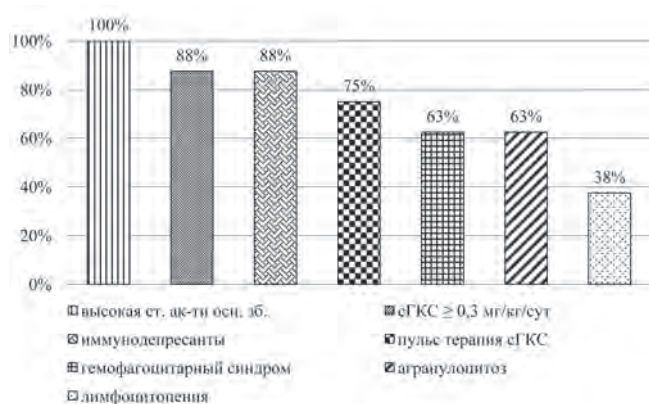


Рис. 5. Факторы риска развития инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями

Наиболее частой локализацией инвазивного аспергиллеза были легкие (100%), у 2 пациентов была острая почечная недостаточность, что потребовало применение гемодиализа, у 1 пациента, по данным аутопсии, развился генерализованный аспергиллез. Инвазивный кандидоз протекал как кандидемия.

Все пациенты получали противогрибковую терапию (вориконазол – 3, флуконазол – 2, позаконазол – 1, микафунгин – 1, каспофунгин – 1). 2 пациента (25%) выжили и 6 умерли (75%). Общая 30-дневная выживаемость с момента диагностики ИМ составила 37,5%.

Публикации, посвященные ИМ у больных ревматическими заболеваниями, состоят в основном из описания случаев и серий случаев. Согласно данным литературы, частота ИМ у ревматологических больных составляет от 0,5–0,6% в странах Европы до 7,5% в Колумбии [3–7]. У детей частота ИМ составила 3,9%, но это данные одного исследования, посвященного ИМ у детей с СКВ [10]. Выраженность и тяжесть ИМ зависят от особенностей патогенеза ревматологического заболевания и степени иммуносупрессии [3, 10–12].

К основным факторам риска развития ИМ у пациентов с ревматическими заболеваниями, в первую очередь СКВ, относят высокую степень активности основного заболевания, длительное применение высоких доз системных глюкокортикостероидов, применение иммунодепрессантов, в том числе биологических иммуносупрессоров [3, 6, 10–12]. Ряд авторов отмечают такие факторы риска, как наличие перикардального заболевания, гипокомплементемия, лимфопению, недавнее применение пульс-терапии системными глюкокортикостероидами, сопутствующие бактериальные инфекции и виремию ЦМВ [7].

Течение ревматического заболевания у детей, как правило, характеризуется высокой активностью и скоростью развития органических повреждений [13]. Инвазивные микозы чаще возникают в первые годы течения ревматического заболевания [7, 10] и связаны с высокой степенью активности основного заболевания, причем чаще такая тенденция наблюдается при СКВ. При этом инфекционный процесс может усугубить или имитировать активность [11] или вызвать рецидив основного заболевания [10]. Для оценки активности, течения и исхода СКВ разработаны специальные шкалы. У обследованных пациентов с СКВ индекс активности основного заболевания оценивали с помощью шкалы SLEDAI и SLEDAI-2K (это индекс оценки общей активности заболевания, который включает 24 основных показателя СКВ) [13]. В исследовании M.F. Silva et al. ИМ был зарегистрирован у 33 из 852 детей с СКВ. Тяжесть основного заболевания оценивали по шкале SLEDAI-2K. Сравнивали активность основного заболевания у пациентов с ИМ и без. У пациентов с ИМ отмечали очень высокую степень активности основного заболевания, средний балл SLEDAI-2K составил 28 (диапазон 24–41). Авторы указывают, что высокая степень активности основного заболевания ($\text{SLEDAI} > 20$) является независимым фактором риска развития ИМ [10].

Системные глюкокортикостероиды до сих пор занимают одно из первых мест в противовоспалительной терапии ревматических заболеваний. Применение сГКС сопряжено с многочисленными нежелательными эффектами, которые возрастают

при увеличении дозы и длительности терапии [11]. Длительное (более 3 недель) применение системных глюкокортикостероидов в дозе более 0,3 мг /кг массы тела (в перерасчете на преднизолон) является фактором риска развития оппортунистической инфекции, в том числе ИМ [9]. Высокая текущая доза сГКС была идентифицирована как один наиболее значимый фактор риска развития ИМ [1, 3, 6, 10, 11, 14, 15]. Fang et al. провели систематический анализ публикаций о криптококкозе у взрослых пациентов с СКВ с 1966 по 2015 г. Исследование показало, что летальность была выше у пациентов, принимавших до развития криптококкоза преднизолон ≥ 30 мг/день [6]. M.L. Hung et al. в посвященном инвазивному аспергиллезу у пациентов с СКВ исследовании указывают, что дозы преднизолон ≥ 20 мг/день являются фактором риска развития ИМ [7]. В исследовании M.F. Silva у получавших преднизолон ≥ 60 мг/день детей была более высокая летальность при ИМ [10]. Следует отметить, что некоторые авторы не выявили у ревматических пациентов связи развития ИМ с кумулятивной дозой сГКС [4].

Биологические иммуносупрессоры, такие как моноклональные антитела с антилимфоцитарной активностью, ингибиторы ФНО- α и пр., находят все большее применение в клинической практике благодаря высокой эффективности в лечении иммунопатологических заболеваний. Моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или «провоспалительным» цитокинам обеспечивают «точечное» блокирование ключевых моментов воспаления, что позволяет контролировать активность ревматологического заболевания и достигать стойкой ремиссии у ряда больных [2, 16–18]. Применение этих препаратов меняет естественные иммунные реакции и ассоциируется с повышенным риском оппортунистических инфекций, в том числе ИМ. В литературе недостаточно данных, нет обзоров и мета-анализов посвященных развитию ИМ у детей, получавших ингибиторы провоспалительных цитокинов. Тем не менее, согласно данным Seminerio et al., грибковые инфекции развиваются у 4% пациентов после первого курса лечения ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб) в сочетании с другими иммунодепрессантами и сГКС у взрослых и детей с ревматологическими заболеваниями. Возраст начала применения инфликсимаба, длительность и степень тяжести основного заболевания не влияли на развитие ИМ. Вероятность развития ИМ зависела от длительности применения ингибиторов провоспалительных цитокинов (через 1 год — 1,6%; 2 года — 2,8%; 5 лет — 12,4%, 10 лет — 16,5%) [17]. G. Horneff et al. провели систематический обзор инфекционных осложнений у детей с ревматическими заболеваниями, кото-

рые получали ингибиторы провоспалительных цитокинов. Вероятность инфекционных осложнений на 100 пациент-лет при использовании инфликсимаба составила 3,42, голимумаба — 3,03, адалимумаба — 1,42, этарнецепта — 1,28. К сожалению, вероятность развития ИМ не анализировали [16]. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликовало подробные рекомендации по химиопрофилактике и лечению ИМ у детей. При использовании ингибиторов ФНО- α рекомендовано оценивать риск развития ИМ с учетом возраста, состояния пациента и активности основного заболевания, характера места жительства и перемещения пациента, а также вида ФНО- α и сопутствующего иммуномодулирующего лечения [19].

В представленном клиническом случае ИМ развился на фоне реактивного гемофагоцитарного синдрома (ГФС), в основе которого лежит неконтролируемая активация цитотоксических Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов (гистиоцитов), что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и прямо или опосредованно приводит к тяжелой органной дисфункции [20, 21]. Чаше ГФС описывают как осложнение гематологических заболеваний [20]. При ревматологической патологии вызванная самой болезнью и усугубляемая иммуносупрессивной терапией иммуносупрессия может приводить к реактивному ГФС с ассоциированной инфекцией или без нее. Так и сама инфекция, в том числе ИМ, может стать причиной развития реактивного ГФС [20, 21].

Согласно данным литературы, у пациентов с ревматологическими заболеваниями основные возбудители ИМ — *Candida* spp. [3, 4, 11, 16]. Но ряд исследований указывают на распространение криптококкоза в ряде регионов, таких как Тайвань, что, вероятно, отражает высокую частоту возникновения криптококкоза в данном регионе [6]. У детей с СКВ основными возбудителями ИМ также были *Candida* spp., составившие 2,35% патогенов всех инфекционных осложнений, однако наиболее частой причиной летального исхода стал инвазивный аспергиллез [10].

Согласно данным литературы, при развитии ИМ летальность пациентов с ревматическими заболеваниями составляет от 23% до 53% [3, 5–8, 21]. M.F. Silva et al. показали, что развитие ИМ приводит к достоверному увеличению летальности у детей с СКВ: 51,5% против 20%, $p = 0,001$ [10], что совпадает с нашими результатами.

Заключение

Основные факторы риска развития инвазивных микозов у детей с ревматическими заболеваниями — высокая активность фоновой патологии, длительное применение системных глюко-

кортикостероидов и иммуносупрессоров, в том числе ингибиторов провоспалительных цитокинов. Основные возбудители инвазивных микозов у данной категории больных — *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. Локализацией инвазивного аспергиллеза являются легкие, инвазивный кандидоз протекает как кандидемия. Общая 30-дневная выживаемость составила 37,5%. Детей с тяжелым течением системных ревматических заболеваний и интенсивной иммуносупрессивной терапией следует отнести к группе риска развития инвазивных микозов с возможной высокой летальностью.

Литература

1. Белов, Б.С. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях / Б.С. Белов, Д.В. Буханова, Г.М. Тарасова // Современная ревматология. — 2018. — № 12(1). — С.47–54.
2. Шадривова, О.В. Клинический случай инвазивного аспергиллеза легких на фоне применения ингибитора фактора некроза опухоли — альфа / О.В. Шадривова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2016. — Т.18, № 4. — С. 23–26.
3. Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2018. — 27(7). — P.1116-1122. doi: 10.1177/0961203318763743.
4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C S Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis // *Arthritis Rheum*. — 2014. — 44(3). — P.325-330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
5. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, Zhan Z, Chen D Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus*. — 2019. — 28(1). — P.77-85. doi: 10.1177/0961203318817118.
6. Wenjie Fang, Min Chen, Jia Liu, Ferry Hagen, Abdullah MS, Al-Hatmi, Peilian Zhang, Yun Guo, Teun Boekhout, Danqi Deng, Jianping Xu, Weihua Pan, Wanqing Liao Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review // *Emerg Microbes Infect*. — 2016. — 5(9). — e95. doi: 10.1038/emi.2016.93.
7. Hung ML, Liao HT, Chen WS, Chen MH, Lai CC, Tsai CY, Chang DM. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality // *Lupus*. — 2018. — 27(12). — 1944-1952. doi: 10.1177/0961203318796294.
8. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. // *Mycoses*. — 2017. — 60(4). — P.222-229. doi: 10.1111/myc.12576.
9. Donnelly P., Chen S., Kauffman C., Steinbach W., Baddley J., Verweij P., Clancy C., Wingard J., Lockhart S., Groll A., Sorrell T., Bassetti M., Akan H. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, Clinical Infectious Diseases, 2019, ciz1008. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
10. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, Campos LM, Okuda EM, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus // *J Rheumatol*. — 2015. — 42(12). — P.2296-2303. doi: 10.3899/jrheum.150142.
11. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses // *Arthritis Res Ther*. — 2011. — 13(4). — R139. doi:10.1186/ar3453.
12. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis*. — 2014. — 58(12). — P.1649–1657. doi:10.1093/cid/ciu185.
13. Кучинская Е.М. Современные основы формализованного описания течения системной красной волчанки у детей / Е.М. Кучинская, М.М. Костик, В.Г. Часнык // Педиатр. — 2017. — Т. 8. — № 2. — С. 68–80. doi: 10.17816/PED8268-80.
14. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: An analysis of 15 cases and a literature review // *Rheumatology*. — 2007. — 46. — P.539–544.
15. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients // *Lupus* 2012. — 21. — P.1011–1016.
16. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology // *Curr Rheumatol Rep*. — 2015. — 17:66.
17. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009 // *Dig Dis Sci*. — 2013. — 58. — P.797–806.
18. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature // *Clin Infect Dis*. — 2013. — 57. — P.1318–1330.
19. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2012. — 54. — P. 830–837.
20. Румянцев, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей / А.Г. Румянцев [и др.]. — 2015. — М / ГОСТ Р 56034-2014. — 38 с.
21. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillevin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):633-639.

References

1. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases // *Modern Rheumatology Journal*. - 2018. - 12 (1). - P. 47–54. (in Russian)
2. Shadrivova O.V., Kozlova O.P., Desyatik E.A., Shagdileva E.V., Borzova Yu.V., Bogomolova T.S., Ignatieva S.M., Trofimova O.A., Klimko N.N. A clinical case of invasive pulmonary aspergillosis against the background of the use of an inhibitor of tumor necrosis factor - alpha // *Problems of medical mycology*. - 2016. - T.18, No. 4. - S. 23-26. (in Russian)
3. Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2018. — 27(7). — P.1116-1122. doi: 10.1177/0961203318763743.

4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C S Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis // *Arthritis Rheum.* — 2014. — 44(3). — P.325-330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
5. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, Zhan Z, Chen D Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study // *Lupus.* — 2019. — 28(1). — P.77-85. doi: 10.1177/0961203318817118.
6. Wenjie Fang, Min Chen, Jia Liu, Ferry Hagen, Abdullah MS, Al-Hatmi, Peilian Zhang, Yun Guo, Teun Boekhout, Danqi Deng, Jianping Xu, Weihua Pan, Wanqing Liao Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review // *Emerg Microbes Infect.* — 2016. — 5(9). — e95. doi: 10.1038/emi.2016.93.
7. Hung ML, Liao HT, Chen WS, Chen MH, Lai CC, Tsai CY, Chang DM. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality // *Lupus.* — 2018. — 27(12). — 1944-1952. doi: 10.1177/0961203318796294.
8. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. // *Mycoses.* — 2017. — 60(4). — P.222-229. doi: 10.1111/myc.12576.
9. Donnelly P., Chen S., Kauffman C., Steinbach W., Baddley J., Verweij P., Clancy C., Wingard J., Lockhart S., Groll A., Sorrell T., Bassetti M., Akan H. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, *Clinical Infectious Diseases*, 2019, ciz1008. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
10. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, Campos LM, Okuda EM, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus // *J Rheumatol.* — 2015. — 42(12). — P.2296-2303. doi: 10.3899/jrheum.150142.
11. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses // *Arthritis Res Ther.* — 2011. — 13(4). — R139. doi:10.1186/ar3453.
12. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis.* — 2014. — 58(12). — P.1649–1657. doi:10.1093/cid/ciu185.
13. Kuchinskaya E.M., Kostik M.M., Chasnyk V.G. Modern foundations of a formalized description of the course of systemic lupus erythematosus in children // *Pediatr.* - 2017. - Т. 8. - No. 2. - P. 68–80. doi: 10.17816 / PED8268-80. (in Russian)
14. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: An analysis of 15 cases and a literature review // *Rheumatology.* — 2007. — 46. — P.539–544.
15. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients // *Lupus* 2012. — 21. — P.1011–1016.
16. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology // *Curr Rheumatol Rep.* — 2015. — 17:66.
17. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009 // *Dig Dis Sci.* — 2013. — 58. — P.797–806.
18. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-inhibitors: systematic review of the literature // *Clin Infect Dis.* — 2013. — 57. — P.1318–1330.
19. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2012. — 54. — P. 830–837.
20. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A., Novichkova G.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. - 2015. - М / GOST R 56034-2014. - 38 S. (in Russian)
21. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, Dupond JL, Larroche C, Piette AM, Mechenstock D, Ziza JM, Arlaud J, Labussiere AS, Desvaux A, Baty V, Blanche P, Schaeffer A, Piette JC, Guillevin L, Boissonnas A, Christoforov B. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):633-639.

Авторский коллектив:

Козлова Ольга Петровна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-906-252-09-70, e-mail: olgakozlova07@gmail.com

Костик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, руководитель научно-исследовательской группы аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, д.м.н., главный внештатный специалист ревматолог детский Северо-Западного федерального округа Российской Федерации; тел.: +7-905-278-01-74, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Кузнецова Милена Дмитриевна — студентка 4-го курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-981-801-08-60, e-mail: d.milena.d@mail.ru

Дубко Маргарита Федоровна — доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-241-86-32, e-mail: mf-dubko@yandex.ru

Снегирева Людмила Степановна — врач, ревматолог педиатрического отделения № 3 (детская ревматология, кардиология) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-637-05-11, e-mail: l.s.snegireva@mail.ru

Шавкин Алексей Львович — заведующий отделением диализа Детской городской больницы № 1;
тел.: 8(812)735-48-38, e-mail: dialys.dgb@gmail.com

Лигостаева Елена Алексеевна — заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-918-554-57-95, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Копчак Ольга Леонидовна — врач-ревматолог Кировской областной детской клинической больницы, к.м.н.;
тел.: +7-963-554-55-08, e-mail: olgakopchak@mail.ru

Игнатьева Светлана Михайловна — заведующая НИЛ молекулярно-генетической микробиологии
Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного
государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-319-72-02,
e-mail: svetlana.ignatieva@szgmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов
Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного
государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-337-96-55,
e-mail: bogomol52@list.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии
Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор;
тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru