



Предикторы инвазивных микозов у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии

Н. Н. АБРАМОВА¹, О. П. КОЗЛОВА², Л. А. ФИРСОВА¹, И. С. АВРУСИН¹, А. А. МИХАЙЛОВА¹, Д. О. ИВАНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, М. М. КОСТИК^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.05.2026 г.; дата рецензирования ????.2026

РЕЗЮМЕ

Введение. Инвазивные грибковые инфекции остаются актуальной проблемой у иммунокомпрометированных детей, включая пациентов, получающих системные кортикостероиды и таргетную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний.

Цель – выявить факторы риска развития инвазивного микоза у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОРИТ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 51 пациент (23 мальчика, 28 девочек) в возрасте от 7 месяцев до 17 лет с системными иммуновоспалительными заболеваниями, находившийся на лечении в ОРИТ СПбГПМУ в период с 2007 по 2023 гг. Пациенты были разделены на две группы: у которых развился инвазивный микоз ($n = 6$) и без этого осложнения ($n = 45$).

Результаты. Установлено, что развитие инвазивных грибковых инфекций у детей с иммуновоспалительными заболеваниями ассоциировано с высокой активностью основного заболевания, тяжелым состоянием (высокие баллы pSOFA) и длительной госпитализацией (пребывание в ОРИТ более двух недель) ($p = 0,004$). Независимыми предикторами инвазивного микоза определены системное ревматическое заболевание ($p = 0,018$), интенсивная иммуносупрессивная терапия ($p = 0,122$), высокий балл pSOFA, анемия (гемоглобин ≤ 69 г/л) ($p = 0,0008$) и гипоальбуминемия (альбумин ≤ 30 г/л) ($p = 0,033$). Инвазивные грибковые инфекции являются значимым фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным со статистически значимым повышением летальности ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленные клинико-лабораторные маркеры позволяют стратифицировать пациентов по степени риска, что важно для ранней диагностики, своевременной терапии и улучшения выживаемости.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, инвазивный микоз, аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия, лабораторные маркеры, летальность

Для цитирования: Абрамова Н. Н., Козлова О. П., Фирсова Л. А., Аврусин И. С., Михайлова А. А., Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Костик М. М. Предикторы инвазивных микозов у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2026. – Т. 23, № 4. – С. 14–23. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-4-14-23>.

Predictors of invasive mycoses in children with immune-mediated inflammatory diseases hospitalized in the intensive care unit

NATALIA N. ABRAMOVA¹, OLGA P. KOZLOVA², LIUDMILA A. FIRSOVA¹, ILIA S. AVRUSIN¹, ALEXANDRA A. MIKHAILOVA¹, DMITRY O. IVANOV¹, YURI S. ALEKSANDROVICH¹, MIKHAIL M. KOSTIK^{1*}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 17.05.2026; review date ????.2026

ABSTRACT

Introduction. Invasive fungal infections (IFIs) remain a significant problem, particularly in immunocompromised children, including patients receiving systemic corticosteroids and targeted therapy for autoimmune diseases.

The objective was to identify risk factors for the development of invasive mycosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases hospitalized in the intensive care unit (ICU).

Materials and methods. This retrospective study included 51 patients (23 boys, 28 girls) aged 7 months to 17 years with systemic immune-mediated inflammatory diseases treated in the ICU of Saint Petersburg State Pediatric Medical University from 2007 to 2023. Depending on the fact of diagnosis, patients were divided into two groups: those who developed ($n = 6$) and those who did not develop ($n = 45$) invasive mycosis.

Results. The development of IFIs in children with immune-mediated inflammatory diseases was associated with high underlying disease activity, severe clinical status (high pSOFA scores), and prolonged hospitalization (ICU stay of more than two weeks) ($p = 0.004$). Independent predictors of invasive mycosis included systemic rheumatic disease ($p = 0.018$), intensive immunosuppressive therapy ($p = 0.122$), a high pSOFA score, anemia (hemoglobin ≤ 69 g/L) ($p = 0.0008$), and hypoalbuminemia (albumin ≤ 30 g/L) ($p = 0.033$). IFIs are the significant factor for poor prognosis, associated with a significant increase in mortality ($p < 0.05$).

Conclusion. The identified clinical and laboratory markers allow for risk stratification of patients, which is important for early diagnosis, timely treatment, and improved survival.

Keywords: invasive fungal infections, invasive mycosis, autoimmune diseases, immunosuppressive therapy, laboratory markers, mortality

For citation: Abramova N. N., Kozlova O. P., Firsova L. A., Avrusin I. S., Mikhailova A. A., Ivanov D. O., Aleksandrovich Yu. S., Kostik M. M. Predictors of invasive mycoses in children with immune-mediated inflammatory diseases hospitalized in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2026, Vol. 23, № 4, P. 14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-4-14-23>.

* Для корреспонденции:
Михаил Михайлович Костик
E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

* Correspondence:
Mikhail M. Kostik
E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Введение

Инвазивные грибковые инфекции представляют собой глобальную проблему здравоохранения: по оценкам, ежегодно в мире регистрируется около 6,5 млн случаев инвазивных грибковых инфекций и примерно 2,5 млн смертей, непосредственно связанных с ними [14]. В ответ на растущую угрозу Всемирная организация здравоохранения в 2022 г. опубликовала первый приоритетный список грибковых патогенов, призванный привлечь внимание к данной проблеме [3]. Инвазивные микозы вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности детей, особенно среди иммунокомпрометированных пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Увеличение количества инвазивных грибковых инфекций связано с увеличением числа пациентов не только после трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток, но и получающих системные кортикостероиды, а также таргетные биологические препараты для лечения различных воспалительных, аутоиммунных заболеваний. Среди больных с тяжелой аутоиммунной патологией летальность от инвазивных микозов остается высокой, достигая 27–50% [45]. Несмотря на клиническую значимость, специфические факторы риска развития инвазивных грибковых инфекций в этой когорте остаются недостаточно изученными, а установление предикторов развития и летального исхода затруднено ввиду ограниченного числа наблюдений в рамках отдельных исследований.

Цель исследования – выявить факторы риска развития инвазивного микоза у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОРИТ.

Материалы и методы

В ретроспективное непрерывное когортное исследование включены данные о 51 пациенте с системными иммуновоспалительными заболеваниями. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (№ 11/10 от 23.11.2020 г.). Исследуемая группа была представлена следующими нозологиями: мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией ($n = 18$), системный ювенильный идиопатический артрит ($n = 4$), системная красная волчанка (СКВ, $n = 8$), системные васкулиты ($n = 12$) и сепсис ($n = 9$). В исследуемую группу вошли дети в возрасте от 7 месяцев до 17 лет. Все пациенты находились на лечении в ОРИТ клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в период с 2007 по 2023 гг. *Критериями не включения* в исследование были: невоспалительные заболевания (например, сахарный диабет и другие эндокринопатии),

травмы, полученные в результате несчастных случаев, злокачественные новообразования. Пациенты были разделены на две группы: у которых развился инвазивный микоз ($n = 6$) и без этого осложнения ($n = 45$).

Исследуемые параметры и исходы. У каждого пациента мы оценивали следующие данные.

1. Демографические характеристики: дата рождения, дата начала заболевания, дата поступления в ОРИТ и дата смерти для погибших пациентов, пол, диагноз.

2. Оценка по шкалам комы Глазго и рSOFA, а также индексам и критериям гемофагоцитарного синдрома: HLH-2004, предварительные критерии CAM 2005, критерии CAM EULAR/ACR/PRINTO 2016, Hscore [17, 18, 39, 40].

3. Проводимая терапия: применение системных кортикостероидных и биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, применение внутривенного иммуноглобулина. Системные кортикостероиды были объединены в параметр иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

4. Исходы: развитие или отсутствие инвазивного микоза, летальный исход или перевод из ОРИТ в соматическое отделение. Для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer Mycoses Study Group criteria), (2019, 2020 гг.) [11, 15]

Статистический анализ. Анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и перцентилей (25%; 75%). Сравнение количественных переменных проводили с помощью критерия Манна–Уитни, а качественных – с использованием критерия χ^2 Пирсона. Способность каждого параметра дифференцировать пациентов с бинарными признаками оценивали с помощью анализа чувствительности и специфичности. Пороговые значения количественных переменных рассчитывали с помощью AUC-ROC анализа (AUC-area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчета отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с использованием таблиц 2×2. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) оценивали для каждого исследуемого параметра. Независимые факторы риска устанавливали с помощью бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной. Для выбора предикторов использовали метод многомерной логистической регрессии. Отбор независимых переменных выполняли методом пошагового прямого отбора с использованием в качестве критерия Вальда. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью теста χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнение пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, нуждавшихся в интенсивной терапии, с развитием инвазивного микоза и без него**Table 1.** Comparison of patients with immune-mediated inflammatory diseases requiring intensive care who developed and did not develop invasive mycosis

Параметр	Инвазивный микоз		<i>p</i>
	Да, <i>n</i> = 6 (%)	Нет, <i>n</i> = 45 (%)	
Пол, мальчики, <i>n</i> (%)	1 (16,7)	22 (48,9)	0,136
Возраст, мес, Ме [25%;75%] min–max	196 [175; 202] 165–202	107 [57; 174] 67–202	0,003
Группы диагнозов: мультисистемный воспалительный синдром у детей, <i>n</i> (%) системные ревматические заболевания, <i>n</i> (%) сепсис, <i>n</i> (%)	0 (0) 6 (100) 0 (0)	18 (40,0) 18 (40,0) 9 (20,0)	0,022
Время до поступления в ОРИТ с начала заболевания, дни, Ме (25%; 75%) min–max	60 (12; 180) 11–180	8 (6; 23) 2–720	0,012
Интенсивная иммуносупрессия, <i>n</i> (%)	4 (66,7)	10 (22,5)	0,022
Hscore, единицы, Ме [25%;75%] min–max	135 [107; 140] 30–153	92 [72; 127] 19–299	0,282
Соответствие критериям CAM HLH-2004, <i>n</i> (%)	0 (0)	4/38 (9,5)	0,430
Соответствие критериям CAM 2005, <i>n</i> (%)	5 (83,3)	30/42 (71,4)	0,539
Соответствие критериям CAM EULAR/ACR/PRINTO 2016, <i>n</i> (%)	4 (66,7)	15/42 (35,7)	0,147
Длительность пребывания в ОРИТ, дни, Ме (25%;75%) min–max	51 [28; 62] 17–62	6 [4; 10] 1–101	0,007
Летальный исход, <i>n</i> (%)	4 (66,7)	9 (20,0)	0,014

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Результаты

Всего в исследованную когорту был включен 51 пациент. Число девочек ($n = 28$, 54,9%) незначительно преобладало над числом мальчиков ($n = 23$, 45,1%). Средний возраст пациентов составил 121 (60; 182) месяц. В группу исследования вошли пациенты с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 ($n = 18$, 35,3%), пациенты с системными ревматическими заболеваниями ($n = 24$, 47,1%) и пациенты с сепсисом ($n = 9$, 17,6%). Группу системных ревматических заболеваний составили следующие нозологии: СКВ ($n = 8$), системные васкулиты ($n = 12$) и системный ювенильный идиопатический артрит ($n = 4$). Среди пациентов с сепсисом были дети с полиорганной недостаточностью с поражением нескольких органов и систем (легкие, печень, кожа, желудочно-кишечный тракт) с развитием синдрома системного воспалительного ответа, вторичным гемофагоцитарным синдромом. Были идентифицированы такие возбудители, как клостридии, стафилококк, стрептококк, цитомегаловирус, вирус Эбштейн-Барр, герпес 6 типа. Медиана времени от начала заболевания до поступления в отделение интенсивной терапии составила 10,0 [6,0; 30,0] дней с диапазоном от 2 до 720 дней. Интенсивную иммуносупрессивную терапию до поступления в ОРИТ получали 14 (27,5%) пациентов: два пациента с мультисистемным воспалительным синдромом получали тоцилизумаб, два пациента с сепсисом – системные кортикостероиды, десять пациентов с системными ревматическими заболеваниями – системные кортикостероиды, биологические и небиологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, такие как метотрексат,

микофенолата мофетил, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин и др. Общая продолжительность пребывания в стационаре составила 24,0 [16,0; 44,0] дня.

Среди детей с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОРИТ, инвазивные микозы были диагностированы у 6 пациентов (11,8%). В пяти случаях (83,3%) был выявлен инвазивный аспергиллез, в одном – пневмоцистная пневмония (16,7%). У одного пациента наблюдалось сочетание инвазивного аспергиллеза с инвазивным кандидозом.

Все случаи инвазивного микоза были зафиксированы у больных с системными ревматическими заболеваниями, среди которых 4 пациента имели СКВ, 1 пациент – юношеский артрит с системным началом и 1 ребенок – системный васкулит. Частота инвазивного микоза составила 66,7% от числа детей с СКВ, госпитализированных в ОРИТ, 7,7% от числа детей с системным васкулитом и 20% от числа детей с юношеским артритом с системным началом, госпитализированных в ОРИТ за время исследования. В пяти случаях был выявлен инвазивный аспергиллез, в одном – пневмоцистная пневмония. У одного пациента наблюдалось сочетание инвазивного аспергиллеза с инвазивным кандидозом.

Пациенты, у которых развился инвазивный микоз, были старше ($p < 0,003$), чаще страдали от системных ревматических заболеваний ($p < 0,022$), позднее поступали в ОРИТ ($p < 0,012$) и находились в нем дольше ($p < 0,007$), чаще получали активную иммуносупрессивную терапию ($p < 0,022$), а также были более подвержены летальному исходу ($p < 0,014$). Помимо этого, данная группа пациентов имела более высокий показатель активности гемофагоцитоза – индекс Hscore (табл. 1).

Таблица 2. Предикторы инвазивного микоза у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, нуждавшихся в интенсивной терапии

Table 2. Predictors of invasive mycosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases requiring intensive care

Показатель	Se	Sp	ОШ/ RR (95%ДИ/CI)	OP/OR (95%ДИ/CI)	p
Возраст > 162 месяца	100,0	71,1	–	–	0,0007
Системные ревматические заболевания	100,0	60,0	–	–	0,006
Время до поступления в ОРИТ с начала заболевания > 10 дней	100	61,9	–	–	0,004
Интенсивная иммуносупрессия	100,0	73,0	–	–	0,022
Длительность пребывания в ОРИТ > 15 дней	100,0	87,2	–	–	0,00005
Летальный исход	66,7	80,0	8,0 (1,3; 50,8)	5,9 (1,2; 28,3)	0,014
Альбумин ≤ 30 г/л*	100,0	51,2	–	–	0,016
Креатинин > 73,8 мкмоль/л*	100,0	61,0	–	–	0,005
Шкала комы Глазго ≤ 8 баллов*	33,0	87,8	–	–	0,164
Гемоглобин ≤ 69 г/л*	83,3	88,4	–	–	0,00005
Шкала pSOFA > 6 баллов*	50,0	87,2	–	–	0,024

Примечание: * – расчет выполнен по данным первых суток пребывания в ОРИТ. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Предикторы инвазивного микоза (данные множественного регрессионного анализа)

Table 3. Predictors of invasive mycosis (multivariate regression analysis data)

Параметр, R ² = 0,46; p = 0,00002	b	SE	p
Пересечение			0,102
Гемоглобин ≤ 69 г/л	0,44	0,12	0,0008
Альбумин ≤ 30 г/л	0,26	0,12	0,033
Системное ревматическое заболевание	0,32	0,13	0,018
Интенсивная иммуносупрессивная терапия	–0,20	0,13	0,122

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

В ходе дальнейшего анализа было установлено, что именно старший возраст ($p = 0,0007$), наличие системного ревматического заболевания ($p = 0,006$), продолжительное время до госпитализации в ОРИТ ($p = 0,004$) и нахождение в данном отделении более двух недель ($p < 0,001$), проведение активной иммуносупрессивной терапии ($p = 0,022$), так же, как анемия – гемоглобин ≤ 69 г/л ($p = 0,00005$), гипоальбуминемия ≤ 30 г/л ($p = 0,016$), уровень креатинина $> 73,8$ мкмоль/л ($p = 0,005$), низкие баллы по шкале комы Глазго ($p = 0,164$) и высокие по шкале pSOFA ($p = 0,024$) были независимыми предикторами развития инвазивного микоза. Летальный исход также был ассоциирован с инвазивным микозом ($p = 0,014$) (табл. 2).

В дальнейшем был проведен множественный регрессионный анализ ($R^2 = 0,46$; $p = 0,00002$) для поиска предикторов развития отсроченного инвазивного микоза (табл. 3). Такими предикторами оказались: гемоглобин ≤ 69 г/л ($p < 0,001$), альбумин ≤ 30 г/л ($p < 0,033$), системное ревматическое заболевание ($p < 0,018$), интенсивная иммуносупрессивная терапия ($p < 0,122$).

Обсуждение

Инвазивные грибковые инфекции вносят существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности в педиатрической популяции, особенно

среди пациентов с ослабленным иммунитетом, находящихся в ОРИТ. Наиболее частыми возбудителями являются грибы родов *Candida* и *Aspergillus* [9, 36], при этом инвазивный кандидоз встречается в 5 раз чаще [36], но уровень летальности от инвазивного аспергиллеза у детей в 2,5–3,5 раза выше, чем при инвазивном кандидозе [21]. Частота инвазивных грибковых инфекций у детей с тяжелыми заболеваниями, находящихся в ОРИТ, достигает примерно 5% [31]. В исследуемой нами когорте инвазивные микозы были диагностированы у относительно высокой доли пациентов – 11,8%, что, вероятно, обусловлено меньшим размером выборки по сравнению с другими исследованиями. При этом внутри исследуемой группы риск развития инфекции был значимо выше у пациентов с ревматическими заболеваниями, в первую очередь с СКВ – 66,7% случаев ($p = 0,006$). Согласно данным литературы, у детей, госпитализированных в ОРИТ с тяжелой аутоиммунной патологией (такой как СКВ, васкулиты, системный ювенильный артрит), частота инвазивных грибковых инфекций составляет 1,3–4% от всех инфекционных осложнений [19, 45], а летальность остается высокой (27–50%) [41]. Длительное пребывание пациента в ОРИТ и оценка SOFA > 6 являются независимыми факторами риска развития инвазивного кандидоза, в том числе и у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [48]. Согласно данным исследования F.

Tacccone et al. (2015) [47], распространенность инвазивного аспергиллеза в ОРИТ составила 9,4% (ДИ 5,61–13,11). По результатам российских исследований, до 44% взрослых больных с ревматологическими заболеваниями могут находиться в ОРИТ в период лечения инвазивного аспергиллеза [4]. Согласно нашим данным, продолжительное (более 10 дней) время до госпитализации в ОРИТ ($p = 0,004$) и нахождение в данном отделении более двух недель ($p < 0,001$) значимо увеличивают риск развития инвазивного микоза. К тому же стоит учитывать, что пациенты с диагностированным инвазивным микозом находились в тяжелом состоянии, что подтверждалось высокими баллами по шкале pSOFA, отражающей степень полиорганной дисфункции ($p = 0,024$). Точная стратификация риска имеет решающее значение для улучшения исходов у тяжелых пациентов с инвазивными микозами. Широко применяемая шкала оценки органной недостаточности (SOFA) была разработана для сепсиса бактериальной природы и может не учитывать особенности течения инвазивного грибкового поражения. Существующие стратегии усовершенствования шкалы SOFA в отношении риска инвазивных микозов, в основном инвазивного кандидоза, заключались в основном в сочетании ее с индексами коморбидности или расширении за счет дополнительных лабораторных показателей [12, 20]. В результате анализа собственной когорты пациентов были идентифицированы независимые предикторы развития тяжелых инвазивных грибковых инфекций. К ним относятся выраженная анемия (снижение уровня гемоглобина ≤ 69 г/л; $p = 0,0008$), гипоальбуминемия (уровень альбумина ≤ 30 г/л; $p = 0,033$), уровень креатинина более 73,8 мкмоль/л ($p = 0,005$) и высокие баллы по шкале pSOFA ($p = 0,024$). Полученные данные находят подтверждение в результатах независимых исследований. Так, в работе X. Liu et al. (2025) была продемонстрирована статистически значимая связь между низкими уровнями альбумина ($2,31 \pm 0,65$ мг/дл vs, $2,66 \pm 0,67$ мг/дл; $p < 0,001$) и гемоглобина ($8,74 \pm 2,07$ г/дл vs, $9,16 \pm 1,84$ г/дл; $p = 0,018$) с неблагоприятными исходами, в то время как уровень креатинина значимой ассоциации не показал ($p = 0,086$) [28]. Являясь основным белком плазмы, альбумин служит маркером как нутритивного дефицита, так и выраженности системного воспалительного ответа. К тому же, альбумин нейтрализует действие кандидализина, который является ключевым медиатором некротического повреждения клеток, вызываемого *Candida albicans*, также он способен инактивировать разнообразные гидрофобные токсины грибковой (α -аманитин) и бактериальной (стрептолизин О, стауроспорин) природы [7]. Таким образом, гипоальбуминемия не только отражает тяжесть основного состояния, но и способствует повышению уязвимости к инфекции и ухудшению клинических исходов. Интересно, что ряд авторов указывают на целесообразность включения в оценку риска развития инвазивных микозов таких параметров, как уровень мочевины (азота мочевины), кото-

рый отражает не только почечную дисфункцию, но и интенсивность катаболизма белка и лактата, как индикатора тканевой гипоксии и клеточного метаболического стресса [28]. В настоящее время необходимы дальнейшие исследования по оценке различных биомаркеров для оптимизации стратификации риска в отношении инвазивных грибковых инфекций, особенно в ревматологической когорте пациентов, где зачастую нет классических факторов риска, что наряду с отсутствием характерных клинических симптомов затрудняет раннюю диагностику инвазивных микозов и увеличивает показатели летальности.

Рост заболеваемости инвазивными микозами в этой группе за последние два десятилетия также напрямую связан с применением агрессивной иммуносупрессивной терапии (высокодозные глюкокортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты), необходимой для контроля жизнеугрожающих аутоиммунных воспалительных реакций. Такая терапия, наряду с внутренними иммунными дефектами при аутоиммунной патологии, подавляет ключевые компоненты противогрибковой защиты – нейтрофилы и Т-лимфоциты. Это приводит к нарушению специфических механизмов контроля: Th1-зависимого (против *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* [29, 49]) и Th17-зависимого (преимущественно против *Candida spp.* [43]). Патоген-специфичны и механизмы работы нейтрофилов: против *Candida spp.* используется NETosis, а против *Aspergillus spp.* – активные формы кислорода [29, 50]. В исследуемой когорте пациентов иммуносупрессивную терапию в группе больных с инвазивным микозом применяли значимо чаще (66,7% vs 22,5%, $p = 0,022$). Роль глюкокортикостероидов в патогенезе инвазивных грибковых инфекций хорошо изучена: оказывая дозозависимое супрессивное действие на ключевые звенья иммунитета, применение этой группы лекарственных средств является установленным фактором риска [22, 38]. Критерии EORTC/MSG определяют в качестве фактора хозяина длительный прием глюкокортикостероидов в дозе $\geq 0,3$ мг/кг в течение ≥ 3 недель за последние 60 дней [15]. Однако в ранее проведенных исследованиях указано, что использование глюкокортикостероидов у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями связано с повышенным риском грибковых инфекций даже при более низких дозировках [35, 38]. Иммунодепрессанты (циклоспорин, микофенолата мофетил, циклофосфамид), которые с разной специфичностью и обратимостью подавляют функцию лимфоцитов, обладают различными профилями риска в отношении грибковых инфекций. C. F. Su et al. (2021) сообщают, что независимым фактором риска для инвазивных грибковых инфекций в когорте СКВ являются прием микофенолата мофетила (HR: 2,24; 95% ДИ: 1,48–37), циклоспорина (HR: 1,65; 95% ДИ: 1,10–1,75), циклофосфамида (HR: 1,37; 95% ДИ: 1,07–1,76) [46]. Для более точной стратификации риска и оптимизации лечения требуются дальнейшие исследования, направленные

ные на изучение конкретных механизмов, определяющих развитие инфекционного процесса.

Антицитокиновые препараты, широко применяемые для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний, подавляя ключевые провоспалительные цитокины, могут повышать риск инвазивных грибковых инфекций. Наиболее значимую предрасположенность к инвазивным грибковым инфекциям, включая инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез, регистрируют при применении ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), таких как инфликсимаб и адалимумаб [5, 23, 32]. ФНО-α играет ключевую роль в противогрибковой защите, обеспечивая рекрутинг и активацию основных эффекторных клеток – нейтрофилов и макрофагов [25]. Риск инвазивных грибковых инфекций, обусловленных *Candida* и *Aspergillus*, на фоне блокады ФНО-α существенно возрастает в условиях сопутствующей терапии кортикостероидами или после трансплантации [25]. Препараты, блокирующие интерлейкин-6 (силтуксимаб, тоцилизумаб, сарилумаб), в целом характеризуются низкой частотой оппортунистических инфекций. Однако при длительном применении они могут повышать риск инвазивного кандидоза. Согласно данным пяти исследований III фазы по изучению препарата токилизумаб, на фоне терапии тоцилизумабом изучаемые осложнения развивались только при наличии дополнительных факторов риска (системные глюкокортикостероиды, другая иммуносупрессия); инвазивный кандидоз зарегистрирован у 6 из 4199 пациентов, единично наблюдались пневмоцистная и криптококковая пневмонии [44]. Препараты, блокирующие Th17-цитокины (устекинумаб, секукинумаб и др.) и Th2-цитокины (дупилумаб, меполизумаб), повышают риск кандидоза слизистых оболочек из-за подавления локального иммунитета [13], однако не ассоциированы с развитием инвазивного кандидоза, аспергиллеза или пневмоцистной пневмонии [8]. Препараты, блокирующие систему комплемента (ингибиторы C1, C3, C5 и др.), все шире применяются в клинической практике. На примере экулизумаба показано, что грибковые инфекции составляют 3,5% всех инфекционных осложнений, среди которых 25% приходится на аспергиллез и 11% – на инвазивный кандидоз [37]. Кроме кандидоза и аспергиллеза, на фоне терапии экулизумабом описаны единичные случаи криптококкоза [30]. Также появляются сообщения о развитии грибковой инфекции при применении пегцетакопла, ингибитора C3, зарегистрированного в России в июне 2023 г. для лечения взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией [42]. Ритуксимаб (анти-CD20) вызывает стойкую В-клеточную деплецию и гипогаммаглобулинемию [16]. Среди инвазивных грибковых инфекций на его фоне доминирует пневмоцистная пневмония, поскольку В-лимфоциты участвуют в презентации антигена, необходимой для активации Т-клеточного ответа против *Pneumocystis* [34]. Клинические реко-

мендации по ведению пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями при применении комбинированной терапии ритуксимабом в сочетании с глюкокортикостероидами включают профилактическую терапию пневмоцистной пневмонией ко-тримоксазолом [2]. При монотерапии риск существенно ниже, и вопрос о рутинной профилактике остается дискуссионным. Согласно данным российских ученых инвазивный аспергиллез, ставший причиной летального исхода, был диагностирован у двух пациентов (8%) с тяжелым течением СКВ, осложненным синдромом активации макрофагов, получающих ритуксимаб [26]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб) нарушают противогрибковую защиту нейтрофилов и В-клеток. Установлено, что тирозинкиназа Брутона опосредует противогрибковую активность нейтрофилов, усиливая индуцированную грибами продукцию активных форм кислорода через активацию p40phox и Rac2, а также высвобождение первичных гранул [6, 26, 33]. Наряду с ожидаемым повышением риска бактериальных и вирусных инфекций, терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона привела к увеличению частоты пневмоцистной пневмонии, криптококкоза и инвазивного аспергиллеза [6, 26, 33]. Ингибиторы янус-киназ (JAK), широко применяемые при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, подавляют ключевые цитокиновые пути, необходимые для противогрибкового иммунитета [34]. Ингибирование сигнальных каскадов ИЛ-12 (через JAK2/TYK2) и ИФН-γ (через JAK1/JAK2) предрасполагает к инфекциям, вызываемым *Cryptococcus* и термодиморфными грибами (*Histoplasma*, *Coccidioides*) [10, 27].

Таким образом, риск инвазивных грибковых инфекций напрямую коррелирует со специфическими отклонениями в работе иммунной системы, зависящими от нозологической принадлежности и индуцированными каждым из классов препаратов.

Эти знания позволяют стратифицировать риск, обосновать необходимость возможной противогрибковой профилактики и обеспечить своевременную диагностику оппортунистических микозов у пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Малый размер выборки (51 пациент) и малое количество событий (6 случаев инвазивного микоза) снижает статистическую мощность анализа. Ретроспективный дизайн исследования, основанный на анализе медицинских карт, не исключает неполноты данных и невозможности стандартизировать диагностические процедуры для всех пациентов. Гетерогенность исследуемой когорты не позволяет точно оценить роль фоновой патологии в развитии инвазивных грибковых инфекций. Полученные данные носят предварительный характер и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Инвазивный микоз является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциирован со статистически значимым повышением летальности, что обосновывает необходимость своевременного выявления пациентов групп риска.

2. Развитие инвазивных грибковых инфекций у детей с иммуновоспалительными заболеваниями ассоциировано с высокой степенью активности основного заболевания, тяжелым состоянием, а также

длительной госпитализацией, в том числе пребыванием в ОРИТ более двух недель.

3. Системное ревматическое заболевание, интенсивная иммуносупрессивная терапия с применением ГИБП, высокий балл по шкале pSOFA, анемия и гипоальбуминемия – предикторы инвазивного микоза.

4. Выявленные клинико-лабораторные маркеры позволяют эффективно стратифицировать пациентов по степени риска, что имеет ключевое значение для ранней диагностики, своевременного начала терапии и улучшения выживаемости.

Конфликт интересов. Александрович Ю. С. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2009 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Aleksandrovich Yu. S. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Костик М. М., Абрамова Н. Н., Козлова О. П., Фирсова Л. А. и Аврусин И. С. внесли вклад в концептуализацию, написание и редактирование; Костик М. М. и Александрович Ю. С. внесли вклад в методологию; Фирсова Л. А., Михайлова А. А. внесли вклад в программное обеспечение, ресурсы и курацию данных; Козлова О. П., Фирсова Л. А. и Михайлова А. А. внесли вклад в валидацию; Аврусин И. С. и Костик М. М. внесли вклад в формальный анализ; Абрамова Н. Н. и Козлова О. П. внесли вклад в исследование и визуализацию; Аврусин И. С., Александрович Ю. С. Иванов Д. О. и Костик М. М. внесли вклад в написание – подготовку оригинального проекта, финансирование, руководство, администрирование проекта; все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Authors' contribution. Kostik M. M., Abramova N. N., Kozlova O. P., Firsova L. A. and Avrusin I. S. contributed to conceptualization, writing, and editing; Kostik M. M. and Aleksandrovich Yu. S. contributed to methodology; Kozlova O. P., Firsova L. A., Mikhaylova A. A. contributed to software, resources, and data curation; Kozlova O. P., Firsova L. A., and Mikhaylova A. A. contributed to validation; Avrusin I. S. and Kostik M. M. contributed to formal analysis; Abramova N. N. and Kozlova O. P. contributed to research and visualization; Avrusin I. S., Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O. and Kostik M. M. contributed to writing – preparation of the original project, funding, supervision, project administration; all authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н. Н., Аврусин И. С., Козлова О. П. и др. Анализ факторов риска летального исхода у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии с иммуновоспалительными заболеваниями // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 76–87. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-76-87>.
2. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации: Системная красная волчанка, 2025. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D1%87%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B0-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2025/19055> (дата обращения: 10.07.26).
3. ВОЗ. Первый в истории список угрожающих здоровью грибковых патогенов (25 октября 2022 г.). URL: <https://www.who.int/ru/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi> (дата обращения: 10.07.26).
4. Мазуров В. И., Лиля А. М., Шадринова О. В. и др. Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, №4. – С. 16–22. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-16-22>.
5. Шадринова О. В., Козлова О. П., Десятник Е. А. и др. Клинический случай инвазивного аспергиллеза легких на фоне применения ингибитора фактора некроза опухоли-альфа // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 23–25.

REFERENCES

1. Abramova N. N., Avrusin I. S., Kozlova O. P. et al. Analysis of risk factors for lethal outcome in patients of pediatric intensive care units with immuno-inflammatory diseases. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 76–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-76-87>.
2. Association of Rheumatologists of Russia. Clinical recommendations: Systemic lupus erythematosus, 2025. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D1%87%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B0-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2025/19055> (accessed: 10.07.26). (In Russ.).
3. WHO. WHO releases first-ever list of health-threatening fungi [Internet]. 2022 Oct 25 [cited 2026 Apr 27]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi> (accessed: 10.07.26). (In Russ.).
4. Mazurov V. I., Lila A. M., Shadrivova O. V. et al. Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020, vol. 14, no. 4, pp. 16–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-16-22>.
5. Shadrivova O. V., Kozlova O. P., Desyatnik E. A. et al. A clinical case of invasive pulmonary aspergillosis associated with the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Problems of Medical Mycology*, 2016, vol. 18, no. 4, pp. 23–25. (In Russ.).

6. Ahn I. E., Jerussi T., Farooqui M. et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 15. – P. 1940–1943. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717660>.
7. Austermeier S., Pekmezovic M., Porschitz P. et al. Albumin neutralizes hydrophobic toxins and modulates candida albicans pathogenicity // *mBio*. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. e0053121. <http://doi.org/10.1128/mBio.00531-21>.
8. Bahr N. C., Benedict K., Toda M. et al. Low incidence of invasive fungal infections in a large observational cohort of patients initiating IL-17 or IL-23 inhibitor therapy, United States, 2016–2022 // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2024. – Vol. 91, № 1. – P. 119–122. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.02.040>.
9. Brissaud O., Guichoux J., Harambat J. et al. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors // *Ann. Intensive Care*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 6. <http://doi.org/10.1186/2110-5820-2-6>.
10. Chiu C.-Y., John T. M., Matsuo T. et al. Disseminated histoplasmosis in a patient with myelofibrosis on ruxolitinib: a case report and review of the literature on Ruxolitinib-associated invasive fungal infections // *J. Fungi*. – 2024. – Vol. 10, № 4. – P. 264. <http://doi.org/10.3390/jof10040264>.
11. Cornely O. A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. e405–e421. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3).
12. Cornely O. A., Sprute R., Bassetti M. et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM // *Lancet Infect. Dis.* – 2025. – Vol. 25, № 5. – P. e280–e293. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7).
13. Davidson L., van den Reek J., Bruno M. et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: a real-world observational study of multiple independent sources // *Lancet Reg. Health Eur.* – 2022. – Vol. 13. – P. 100266. <http://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100266>.
14. Denning D. W. Global incidence and mortality of severe fungal disease // *Lancet Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 24, № 7. – P. e428–e438. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8).
15. Donnelly J. P., Chen S. C., Kauffman C. A. 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 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 6. – P. 1367–1376. <http://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
16. Elsegeiny W., Eddens T., Chen K. et al. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis pneumonia* // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83, № 5. – P. 2043–2052. <http://doi.org/10.1128/IAI.03034-14>.
17. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, №9. – P. 2613–2620. <http://doi.org/10.1002/art.38690>.
18. Henter J. I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2006. – Vol. 48, № 2. – P. 124–131. <http://doi.org/10.1002/pbc.21039>.
19. Hiraki L. T., Feldman C. H., Marty F. M. et al. Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus enrolled in medicaid // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – Vol. 69, № 11. – P. 1620–1626. <http://doi.org/10.1002/acr.23219>.
20. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 23, № 6. – P. 751–761. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00872-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00872-6).
21. Hon K. L. E., Chan V. P., Leung A. K. et al. Invasive fungal infections in critically ill children: epidemiology, risk factors and antifungal drugs // *Drugs Context*. – 2024. – Vol. 13. – P. 2023-9-2. <http://doi.org/10.7573/dic.2023-9-2>.
22. Hsu H. C., Chang Y. S., Hou T. Y. et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study // *Clin. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 40, № 9. – P. 3755–3763. <http://doi.org/10.1007/s10067-021-05660-4>.
23. Keane J., Gershon S., Wise R. P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 15. – P. 1098–1104. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
24. Kostik M., Kalashnikova E., Raupov R. et al. Rituximab biosimilar BCD020 shows superior efficacy above conventional non-biologics treatment in pediatric lupus nephritis: the data of retrospective cohort study // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 1503. <http://doi.org/10.3390/biomedicines11051503>.
25. Lionakis M. S., Drummond R. A., Hohl T. M. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects // *Nat. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 23, № 7. – P. 433–452. <http://doi.org/10.1038/s41577-022-00826-w>.
6. Ahn I. E., Jerussi T., Farooqui M. et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 15, pp. 1940–1943. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717660>.
7. Austermeier S., Pekmezovic M., Porschitz P. et al. Albumin neutralizes hydrophobic toxins and modulates candida albicans pathogenicity. *mBio*, 2021, vol. 12, no. 3, pp. e0053121. <http://doi.org/10.1128/mBio.00531-21>.
8. Bahr N. C., Benedict K., Toda M. et al. Low incidence of invasive fungal infections in a large observational cohort of patients initiating IL-17 or IL-23 inhibitor therapy, United States, 2016–2022. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2024, vol. 91, no. 1, pp. 119–122. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.02.040>.
9. Brissaud O., Guichoux J., Harambat J. et al. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann. Intensive Care*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 6. <http://doi.org/10.1186/2110-5820-2-6>.
10. Chiu C.-Y., John T. M., Matsuo T. et al. Disseminated histoplasmosis in a patient with myelofibrosis on ruxolitinib: a case report and review of the literature on Ruxolitinib-associated invasive fungal infections. *J. Fungi*, 2024, vol. 10, no. 4, pp. 264. <http://doi.org/10.3390/jof10040264>.
11. Cornely O. A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 12, pp. e405–e421. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3).
12. Cornely O. A., Sprute R., Bassetti M. et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect. Dis.*, 2025, vol. 25, no. 5, pp. e280–e293. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7).
13. Davidson L., van den Reek J., Bruno M. et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: a real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg. Health Eur.*, 2022, vol. 13, pp. 100266. <http://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100266>.
14. Denning D. W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2024, vol. 24, no. 7, pp. e428–e438. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8).
15. Donnelly J. P., Chen S. C., Kauffman C. A. 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. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 6, pp. 1367–1376. <http://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
16. Elsegeiny W., Eddens T., Chen K. et al. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis pneumonia*. *Infect. Immun.*, 2015, vol. 83, no. 5, pp. 2043–2052. <http://doi.org/10.1128/IAI.03034-14>.
17. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, №9, pp. 2613–2620. <http://doi.org/10.1002/art.38690>.
18. Henter J. I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 2006, vol. 48, no. 2, pp. 124–131. <http://doi.org/10.1002/pbc.21039>.
19. Hiraki L. T., Feldman C. H., Marty F. M. et al. Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus enrolled in medicaid. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, vol. 69, no. 11, pp. 1620–1626. <http://doi.org/10.1002/acr.23219>.
20. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2023, vol. 23, no. 6, pp. 751–761. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00872-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00872-6).
21. Hon K. L. E., Chan V. P., Leung A. K. et al. Invasive fungal infections in critically ill children: epidemiology, risk factors and antifungal drugs. *Drugs Context*, 2024, vol. 13, pp. 2023-9-2. <http://doi.org/10.7573/dic.2023-9-2>.
22. Hsu H. C., Chang Y. S., Hou T. Y. et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study. *Clin. Rheumatol.*, 2021, vol. 40, no. 9, pp. 3755–3763. <http://doi.org/10.1007/s10067-021-05660-4>.
23. Keane J., Gershon S., Wise R. P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, no. 15, pp. 1098–1104. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
24. Kostik M., Kalashnikova E., Raupov R. et al. Rituximab biosimilar BCD020 shows superior efficacy above conventional non-biologics treatment in pediatric lupus nephritis: the data of retrospective cohort study. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 5, pp. 1503. <http://doi.org/10.3390/biomedicines11051503>.
25. Lionakis M. S., Drummond R. A., Hohl T. M. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 23, no. 7, pp. 433–452. <http://doi.org/10.1038/s41577-022-00826-w>.

26. Lionakis M. S., Dunleavy K., Roschewski M. et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma // *Cancer Cell*. – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 833–843. <http://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.04.006>.
27. Liu J., Mouhayar E., Tarrand J. J. et al. Fulminant *Cryptococcus neoformans* infection with fatal pericardial tamponade in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia who was treated with ruxolitinib: case report and review of fungal pericarditis // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61, № 4. – P. 245–255. <http://doi.org/10.1111/myc.12746>.
28. Liu X., Ding R., Yang G. et al. Development and validation of a modified SOFA score for mortality prediction in candidemia patients // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 22044. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-04786-8>.
29. Lord A. K., Vyas J. M. Host defenses to fungal pathogens // Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. (eds) *Clinical immunology: principles and practice*. 5th ed. London: Elsevier. – 2019. – P. 413–424.
30. Lortholary O., El-Sissy C., Leporrier J. et al. Disseminated cryptococcosis following eculizumab therapy: insight into pathogenesis // *Open Forum Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 10, № 4. – P. ofad159. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofad159>.
31. Mantadakis E., Tragiannidis A. Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. e216–e218. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000002394>.
32. Maus M. V., Lionakis M. S. Infections associated with the new 'nibs and mabs' and cellular therapies // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 281–289. <http://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000659>.
33. Messina J. A., Maziarz E. K., Spec A. et al. Disseminated cryptococcosis with brain involvement in patients with chronic lymphoid malignancies on ibrutinib // *Open Forum Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. ofw261. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofw261>.
34. Moodley D., Yoshida H., Mostafavi S. et al. Network pharmacology of JAK inhibitors // *PNAS*. – 2016. – Vol. 113, № 35. – P. 9852–9857. <http://doi.org/10.1073/pnas.1610253113>.
35. Ohmura S. I., Homma Y., Masui T. et al. Factors associated with pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a single-center retrospective study // *Intern. Med.* – 2022. – Vol. 61, № 7. – P. 997–1006. <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.8205-21>.
36. Pana Z. D., Roilides E., Warris A. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* – 2017. – Vol. 6, № Suppl 1. – P. S3–S11. <http://doi.org/10.1093/JPIDS/PIX046>.
37. Patriquin C. J., Bogdanovic A., Griffin M. et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria over 48 weeks: 307 open-label extension study // *Adv. Ther.* – 2024. – Vol. 41, № 5. – P. 2050–2069. <http://doi.org/10.1007/s12325-024-02786-2>.
38. Purschke A., Zietemann V., Herzer P. et al. Invasive fungal infections in patients with rheumatoid arthritis: an explorative analysis from the German RABBIT register // *RMD Open*. – 2025. – Vol. 11, № 4. – P. e005961. <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-005961>.
39. Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A. et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 146, № 5. – P. 598–604. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
40. Ravelli A., Minoia F., Davi S. et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 566–576. <http://doi.org/10.1002/art.39332>.
41. Rianthavorn P., Prurapark P. Risk factors of infection-associated mortality in children with lupus nephritis in under-resourced areas // *Lupus*. – 2019. – Vol. 28, № 14. – P. 1727–1734. <http://doi.org/10.1177/0961203319882498>.
42. Roman E., Fattizzo B., Shum M. et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan treatment for cold agglutinin disease and warm antibody autoimmune hemolytic anemia // *Blood*. – 2025. – Vol. 145, № 4. – P. 397–408. <http://doi.org/10.1182/blood.2023022549>.
43. Saunte D. M., Mrowietz U., Puig L. et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 177, № 1. – P. 47–62. <http://doi.org/10.1111/bjd.15385>.
44. Schiff M. H., Kremer J. M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. R141. <http://doi.org/10.1186/ar3455>.
45. Silva M. F., Ferriani M. P., Terreri M. T. et al. A Multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 2296–2303. <http://doi.org/10.3899/jrheum.150142>.
46. Su C. F., Lai C. C., Li T. H. et al. Epidemiology and risk of invasive fungal infections in systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based
26. Lionakis M. S., Dunleavy K., Roschewski M. et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell*, 2017, vol. 31, no. 6, pp. 833–843. <http://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.04.006>.
27. Liu J., Mouhayar E., Tarrand J. J. et al. Fulminant *Cryptococcus neoformans* infection with fatal pericardial tamponade in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia who was treated with ruxolitinib: case report and review of fungal pericarditis. *Mycoses*, 2018, vol. 61, no. 4, pp. 245–255. <http://doi.org/10.1111/myc.12746>.
28. Liu X., Ding R., Yang G. et al. Development and validation of a modified SOFA score for mortality prediction in candidemia patients. *Sci. Rep.*, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 22044. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-04786-8>.
29. Lord A. K., Vyas J. M. Host defenses to fungal pathogens. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. (eds) *Clinical immunology: principles and practice*. 5th ed. London: Elsevier, 2019, pp. 413–424.
30. Lortholary O., El-Sissy C., Leporrier J. et al. Disseminated cryptococcosis following eculizumab therapy: insight into pathogenesis. *Open Forum Infect. Dis.*, 2023, vol. 10, no. 4, pp. ofad159. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofad159>.
31. Mantadakis E., Tragiannidis A. Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2019, vol. 38, no. 9, pp. e216–e218. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000002394>.
32. Maus M. V., Lionakis M. S. Infections associated with the new 'nibs and mabs' and cellular therapies. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 33, no. 4, pp. 281–289. <http://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000659>.
33. Messina J. A., Maziarz E. K., Spec A. et al. Disseminated cryptococcosis with brain involvement in patients with chronic lymphoid malignancies on ibrutinib. *Open Forum Infect. Dis.*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. ofw261. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofw261>.
34. Moodley D., Yoshida H., Mostafavi S. et al. Network pharmacology of JAK inhibitors. *PNAS*, 2016, vol. 113, no. 35, pp. 9852–9857. <http://doi.org/10.1073/pnas.1610253113>.
35. Ohmura S. I., Homma Y., Masui T. et al. Factors associated with pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a single-center retrospective study. *Intern. Med.*, 2022, vol. 61, no. 7, pp. 997–1006. <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.8205-21>.
36. Pana Z. D., Roilides E., Warris A. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, 2017, vol. 6, no. Suppl 1, pp. S3–S11. <http://doi.org/10.1093/JPIDS/PIX046>.
37. Patriquin C. J., Bogdanovic A., Griffin M. et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria over 48 weeks: 307 open-label extension study. *Adv. Ther.*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 2050–2069. <http://doi.org/10.1007/s12325-024-02786-2>.
38. Purschke A., Zietemann V., Herzer P. et al. Invasive fungal infections in patients with rheumatoid arthritis: an explorative analysis from the German RABBIT register. *RMD Open*, 2025, vol. 11, no. 4, pp. e005961. <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-005961>.
39. Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A. et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr.*, 2005, vol. 146, no. 5, pp. 598–604. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
40. Ravelli A., Minoia F., Davi S. et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576. <http://doi.org/10.1002/art.39332>.
41. Rianthavorn P., Prurapark P. Risk factors of infection-associated mortality in children with lupus nephritis in under-resourced areas. *Lupus*, 2019, vol. 28, no. 14, pp. 1727–1734. <http://doi.org/10.1177/0961203319882498>.
42. Roman E., Fattizzo B., Shum M. et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan treatment for cold agglutinin disease and warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 2025, vol. 145, no. 4, pp. 397–408. <http://doi.org/10.1182/blood.2023022549>.
43. Saunte D. M., Mrowietz U., Puig L. et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br. J. Dermatol.*, 2017, vol. 177, no. 1, pp. 47–62. <http://doi.org/10.1111/bjd.15385>.
44. Schiff M. H., Kremer J. M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, vol. 13, no. 5, pp. R141. <http://doi.org/10.1186/ar3455>.
45. Silva M. F., Ferriani M. P., Terreri M. T. et al. A Multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2015, vol. 42, no. 12, pp. 2296–2303. <http://doi.org/10.3899/jrheum.150142>.
46. Su C. F., Lai C. C., Li T. H. et al. Epidemiology and risk of invasive fungal infections in systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based

- cohort study // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2021. – Vol. 13. <http://doi.org/10.1177/1759720X211058502>.
47. Taccone F. S., van den Abeele A. M., Bulpaet P. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 7. <http://doi.org/10.1186/s13054-014-0722-7>.
 48. Thomas-Rüddel D. O., Schlattmann P., Pletz M. et al. Risk factors for invasive candida infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis // *Chest.* – 2022. – Vol. 161, № 2. – P. 345–355. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.081>.
 49. Underhill D. M., Pearlman E. Immune interactions with pathogenic and commensal fungi: a two-way street // *Immunity.* – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 845–858. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.023>.
 50. Urban C. F., Nett J. E. Neutrophil extracellular traps in fungal infection // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 89. – P. 47–57. <http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.03.020>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 195067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Абрамова Наталья Николаевна, врач отделения анестезиологии и реанимации, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028, SPIN: 5268-4168; **Козлова Ольга Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: olgakozlova07@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2467-4945, SPIN: 6312-0770; **Фирсова Людмила Александровна**, ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: ludmila.firsova@list.ru, ORCID: 0000-0001-5024-1417, SPIN: 2835-3361; **Аврусин Илья Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: avrusin95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 2704-8730; **Михайлова Александра Антоновна**, студентка 6 курса, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: sashamihailova2015@gmail.com; ORCID: 0009-0001-4472-5826, SPIN: 4850-4400; **Иванов Дмитрий Олегович**, доктор медицинских наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: delopro@gpmu.org.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168, SPIN: 4437-9626; **Александрович Юрий Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послеузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послеузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-163; **Костик Михаил Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086, SPIN: 7257-0795.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 47, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Abramova Natalia N., Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028, SPIN: 5268-4168; **Kozlova Olga P.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), e-mail: olgakozlova07@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2467-4945, SPIN: 6312-0770; **Firsova Liudmila A.**, Resident of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with the course of General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: ludmila.firsova@list.ru, ORCID: 0000-0001-5024-1417, SPIN: 2835-3361; **Avrusin Ilia S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Assistant of the Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: avrusin95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 2704-8730; **Mikhaylova Alexandra A.**, 6th year Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: sashamihailova2015@gmail.com, ORCID: 0009-0001-4472-5826, SPIN: 4850-4400; **Ivanov Dmitry O.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: delopro@gpmu.org.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168; SPIN: 4437-9626; **Aleksandrovich Yuri S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-163; **Kostik Mikhail M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086, SPIN: 7257-0795.