

Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями

Мазуров В.И.^{1,4}, Ли́ла А.М.^{2,3}, Шадривова О.В.¹, Тонкошкур М.С.¹, Шостак М.С.¹,
Мартынова Л.В.¹, Инамова О.В.^{1,4}, Петрова М.С.^{1,4}, Фонтуренко А.Ю.⁴,
Десятник Е.А.¹, Борзова Ю.В.¹, Мелехина Ю.Э.¹, Богомолова И.С.¹,
Игнатъева С.М.¹, Кли́мко Н.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург
¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

Цель исследования — изучение факторов риска развития, этиологии, особенностей клинических проявлений и эффективности лечения инвазивного аспергиллеза (ИА) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Пациенты и методы. Проведено первое исследование «доказанного» и «вероятного» (EORTC/MSGERC, 2019) ИА у 18 пациентов с РЗ, которые составили 3% всех взрослых больных ИА (n=699), включенных в регистр, созданный на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (1998–2020 гг.) — 1-я группа. В этой группе было 56% женщин, медиана возраста — 59 [21; 75] лет. Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 610 взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями, страдающих ИА (медиана возраста — 45 [18; 79] лет, женщины — 42%). Для изучения факторов риска ИА у пациентов с РЗ было проведено проспективное исследование случай-контроль, в которое включили 36 взрослых пациентов с РЗ без ИА (медиана возраста — 58 [18; 79] лет, женщины — 61%) — контрольная группа.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с РЗ ИА чаще развивается на фоне васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит), и системной красной волчанки (соответственно в 50 и 16% случаев). Впервые было показано, что вероятность возникновения ИА у пациентов с РЗ повышается при длительной (медиана — 14 дней) лимфоцитопении на фоне лечения РЗ (отношение шансов 13,0; 95% доверительный интервал 3,3–50,3). Основными возбудителями ИА были *A. fumigatus* (50% случаев) и *A. niger* (29%). В 1-й группе ИА протекал более тяжело, чем во 2-й: в отделениях реанимации и интенсивной терапии находились 44 и 18% больных соответственно (p=0,01). В 1-й группе чаще, чем во 2-й, отмечались дыхательная недостаточность (61 и 37% соответственно; p=0,03), кровохарканье (28 и 7%; p=0,0001), боль в грудной клетке (17 и 7%; p=0,04), поражение сердца (11 и 1%; p=0,0001), реже — лихорадка (67 и 85%; p=0,01). Основной локализацией ИА были легкие (у 83% больных), характерный признак, определяемый при компьютерной томографии (КТ), — наличие полостей деструкции (44% случаев). Антифунгальную терапию получали 89% больных 1-й группы, общая выживаемость в течение 12 нед составила 69%.

Заключение. У пациентов с РЗ сложно провести дифференциальную диагностику между прогрессированием основного заболевания, неблагоприятными реакциями лекарственной терапии, инфекционным осложнением или комбинацией этих нарушений из-за сходства их клинических проявлений. При развитии длительной лимфоцитопении на фоне комплексной терапии у пациентов с РЗ, имеющих инфекционный синдром и дыхательную недостаточность, следует заподозрить ИА и провести обследование: КТ легких, бронхоскопию и микологическое исследование материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез; *Aspergillus*; ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия.

Контакты: Ольга Витальевна Шадривова; olshadr@mail.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Шадривова ОВ и др. Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2020;14(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-16-22

Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases

*Mazurov V.I.^{1,4}, Lila A.M.^{2,3}, Shadrivova O.V.¹, Tonkoshkur M.S.¹, Shostak M.S.¹,
Martynova L.V.¹, Inamova O.V.^{1,4}, Petrova M.S.^{1,4}, Fonturenko A.Yu.⁴, Desyatnik E.A.¹,
Borzova Yu.V.¹, Melekhina Yu.E.¹, Bogomolova I.S.¹, Ignatyeva S.M.¹, Klimko N.N.¹*

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

⁴30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068, Russia

Objective: to study risk factors for invasive aspergillosis (IA), its etiology, clinical manifestations, and treatment efficiency in patients with rheumatic diseases (RD).

Patients and methods. The first study of proven and probable IA (EORTC/MSGERC, 2019) was conducted in 18 patients with RD, who accounted for 3% of all adult IA patients (n=699) included in the 1998–2020 registry of the Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Group 1). This group comprised 56% women; the median age was 59 [21; 75] years. Group 2 (a comparison group) included 610 adult hematology patients with IA (median age, 45 [18; 79] years; 42% women). A prospective case-control study was conducted to identify risk factors for IA in patients with RD: 36 rheumatic patients without IA (median age, 58 (18–79) years; 61% women) (a control group).

Results and discussion. Patients with RD were found to often develop IA in the presence of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis) and systemic lupus erythematosus (50 and 16%, respectively). It was shown for the first time that the likelihood of IA in patients with RD increases with prolonged (median 14 days) lymphocytopenia during RD treatment (odds ratio 13.0; 95% confidence interval, 3.3–50.3). The main causative agents of IA were *A. fumigatus* (50%) and *A. niger* (29%). IA was more severe in Group 1 than in Group 2: in the resuscitation and intensive care units, there were 44 and 18%, respectively ($p=0.01$). Group 1 versus Group 2 more frequently had respiratory failure (61 and 37%, respectively; $p=0.03$), hemoptysis (28 and 7%; $p=0.0001$), chest pain (17 and 7%; $p=0.04$), and cardiac involvement (11 and 1%; $p=0.0001$), and less frequently had fever (67 and 85%; $p=0.01$). The common site of IA was the lung (83%); the characteristic feature detected by computed tomography (CT) is pulmonary cavitation (44%). Antifungal therapy was used in 89% of Group 1 patients; the overall 12-week survival was 69%.

Conclusion. In patients with RD, it is difficult to differentiate between the progression of the underlying disease, adverse drug reactions, infectious complications, or a combination of these disorders due to the similarity of their clinical manifestations. When RD patients with infectious syndrome and respiratory failure develop prolonged lymphocytopenia during combination therapy, AI should be suspected and lung CT, bronchoscopy, and mycological examination of the material obtained by bronchoalveolar lavage be done.

Key words: invasive aspergillosis; Aspergillus; rheumatic diseases; immunosuppressive therapy.

Contact: Olga Vitalyevna Shadrivova; olshadr@mail.ru

For reference: Mazurov VI, Lila AM, Shadrivova OV, et al. Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-16-22

Инвазивный аспергиллез (ИА) является жизнеугрожающим инфекционным осложнением у иммунокомпрометированных больных, преимущественно с онкогематологической патологией и реципиентов трансплантатов органов и тканей. Однако в настоящее время группа риска развития ИА значительно расширилась за счет других категорий пациентов, в том числе страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ) [1]. Вместе с тем публикации, посвященные ИА у больных РЗ, остаются немногочисленными, а в нашей стране отсутствуют. При этом имеющиеся исследования включали анализ инфекционных осложнений или общей группы микозов у данной категории пациентов, а также описания единичных клинических случаев. Мы впервые провели исследование ИА у больных РЗ.

Цель исследования — оценка факторов риска развития, этиологии, особенностей клинических проявлений и эффективности лечения ИА у больных РЗ.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ данных обследования 699 взрослых пациентов из регистра, созданного на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (1998–2020 гг.) и включающего 830 больных, соответствующих критериям «доказанного» и «вероятного» ИА Европейской организа-

ции по исследованию и лечению рака и Консорциума по обучению и исследованиям Группы по изучению микозов (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC) 2019 г., из разных регионов Российской Федерации. В 1-ю (основную) группу вошли 18 пациентов с РЗ и наличием ИА (3% взрослой когорты; медиана возраста — 59 [21; 75] лет, женщины — 56%). Во 2-ю группу (группа сравнения) включено 610 пациентов с гематологическими заболеваниями и наличием ИА (медиана возраста — 45 [18; 79] лет, женщины — 42%).

Помимо демографических показателей, анализировали данные анамнеза пациентов с РЗ, факторы риска развития и этиологию ИА, а также особенности течения и результаты лечения ИА. Для диагностики ИА и оценки эффективности терапии использовали клинические и лабораторные критерии EORTC/MSGERC [2, 3].

Для оценки связи факторов риска с развитием ИА у пациентов с РЗ также проведено исследование по типу случай-контроль, в которое включено 36 пациентов с РЗ без ИА, сходных по демографическим показателям и ревматической патологии (контрольная группа; медиана возраста — 58 [18; 79] лет, женщины — 61%). На 1 пациента основной группы приходилось 2 пациента группы контроля.

Полученные медико-биологические данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica for Windows (версия 10.0). Для каждого предполагаемого фактора риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Предполагаемый фактор риска считали значимым при ОШ >1,0.

Клинически значимую нейтропению определяли как количество нейтрофилов в периферической крови <0,5·10⁹/л, лимфоцитопению — как количество лимфоцитов <1,0·10⁹/л.

Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, по показаниям — КТ придаточных пазух носа (ППН), органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также биопсию тканей. Всем пациентам с признаками поражения легких проводили фибробронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопию и посев материала, полученного при БАЛ, и/или других респираторных биосубстратов, а также тест на галактоманнан. Из образцов биосубстратов (материал БАЛ, мокрота и пр.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флюоресцирующего маркера (калькофлуор белый). При просмотре окрашенного препарата в люминесцентном микроскопе отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для получения культуры гриба выполняли посев материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при температуре +28 и +37 °С. Содержание галактоманнана в сыворотке крови и материале БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы Platelia®Aspergillus (Bio—Rad Laboratories, США). При однократном исследовании сыворотки крови или материала БАЛ диагностически значимым считали индекс оптической плотности ≥«1,0», при исследовании двух биосубстратов — индекс ≥«0,7» в сыворотке крови и ≥«0,8» в материале БАЛ.

Поиск публикаций, посвященных ИА у больных с РЗ, проводился в базах данных PubMed, Web of Science и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus*, immunosuppressive therapy, invasive aspergillosis, rheumatic diseases.

Результаты. Анализ демографических характеристик показал, что больные 1-й группы были старше пациентов 2-й группы: медиана возраста у них составила соответственно 59 [21; 75] и 45 [18; 79] лет ($p=0,005$). В 1-й группе женщин было больше, чем во 2-й — 56 и 42% соответственно ($p=0,04$; табл. 1).

В 1-й группе ИА наиболее часто (50% случаев) развивался на фоне васкулитов, ассоциированных с антинейтро-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа (РЗ + ИА)	2-я группа (гематологическая патология + ИА)	Контрольная группа (РЗ без ИА)
Число пациентов, n	18	610	36
Возраст, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	59 [21; 75]*	45 [18; 79]	58 [18; 79]
Женщины, %	56*	42	61

*Значимые различия показателей между 1-й и 2-й группой ($p<0,05$).

* Significant differences in indicators between Groups 1 and 2 ($p<0.05$).

Таблица 2. РЗ у пациентов 1-й и контрольной групп, n (%)
Table 2. RD in the patients of the first and control groups, n (%)

Заболевание	1-я группа (РЗ + ИА), n=18	Контрольная группа (РЗ без ИА), n=36
АНЦА-ассоциированные васкулиты	9 (50)	18 (50)
СКВ	3 (16)	6 (16)
ХРБС	2 (11)	4 (11)
Вторичный васкулит при ДБСТ	2 (11)	4 (11)
Полимиозит	1 (6)	2 (6)
АС	1 (6)	2 (6)

фильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита, реже — на фоне системной красной волчанки (СКВ, 16%), хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) с поражением клапанов сердца (11%), вторичного васкулита (при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ДБСТ, 11%), полимиозита (6%), а также анкилозирующего спондилита (АС, 6%). В контрольной группе соотношение РЗ было таким же, как в основной (табл. 2).

Среди онкогематологических заболеваний во 2-й группе преобладали острый лейкоз (у 45% больных) и лимфомы (у 34%). Хронический лейкоз выявлен в 9% случаев, множественная миелома — в 7%, миелодиспластический синдром — в 3%, другие гематологические заболевания — в 2%. Такие пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) по протоколам, соответствующим фоновому гематологическому заболеванию. Количество курсов ПХТ варьировалось от 1 до 24 (медиана — 4 курса). На момент развития ИА 239 (40%) пациентов не имели ремиссии основного заболевания.

Для оценки влияния изучаемых факторов риска на развитие ИА рассчитывали ОШ. При сравнении показателей в 1-й группе и группе контроля установлено, что вероятность развития ИА при РЗ была статистически значимо выше при наличии длительной лимфоцитопении на фоне лечения основного заболевания (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3; $p=0,01$; табл. 3).

При сравнении данных обследования пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что длительная лимфоцитопения перед возникновением ИА была характерна для большинства из них (72 и 65%, медиана — 14 и 12 дней соответственно). Общим фактором риска ИА в обеих группах пациентов было использование системных глюкокортикоидов — ГК (89 и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Анализ факторов риска развития ИА у пациентов с РЗ, n (%)
Table 3. Analysis of risk factors for IA in patients with RD, n (%)

Фактор риска	1-я группа (РЗ + ИА)	Контрольная группа (РЗ без ИА)	ОШ (95% ДИ)	p
ИСТ	5 (28)	5 (16)	2,3 (0,5–9,6)	0,06
Терапия ГК	16 (89)	29 (80)	1,9 (0,3–10,4)	0,09
Терапия ГИБП	2 (11)	4 (11)	1,1 (0,1–6,7)	
Агранулоцитоз	3 (17)	1 (3)	7,0 (0,6–72,8)	
Лимфоцитопения	13 (72)	6 (17)	13,0 (3,3–50,3)	0,01

69% в 1-й и 2-й группах соответственно), а также иммуносупрессивной терапии – ИСТ (28 и 25%), включавшей метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил и циклоспорин. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ритуксимаб, применялись у 11% пациентов с РЗ. Хотя нейтропения является классическим фактором риска развития ИА для пациентов с РЗ, снижение уровня гранулоцитов у них встречалось значительно реже, чем во 2-й группе (соответственно в 17 и 83% случаев; $p=0,0001$). Дополнительными факторами риска развития ИА у пациентов с РЗ были: острая или хроническая почечная недостаточность (ОПН/ХПН), которая выявлена у 39% больных 1-й группы и лишь у 1% пациентов 2-й группы ($p=0,0008$), декомпенсированный сахарный диабет (17 и 2%; $p=0,004$), предшествующие хирургические вмешательства (17 и 1%; $p=0,001$), а также трансплантация органов, в частности трупной почки у пациентки с АНЦА-ассоциированным васкулитом (6 и 0% соответственно, рис. 1).

Следует отметить, что у пациентов с ХРБС фактором риска развития ИА с поражением миокарда, вероятно, явилось протезирование клапанов сердца.

При РЗ ИА отличался более тяжелым течением. Пациенты с РЗ чаще получали лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), чем больные 2-й группы (44 и 18%; $p=0,01$), у них чаще имелись дыхательная недостаточность (61 и 37%; $p=0,03$), кровохарканье (28 и 7%; $p=0,0001$), боль в грудной клетке (17 и 7%; $p=0,04$) и реже – лихорадка (67 и 85%; $p=0,01$ соответственно).

Хотя в обеих группах первичным очагом инфекции в большинстве случаев были легкие, в 1-й группе поражение легких диагностировали реже, чем во 2-й (83 и 98%; $p=0,0001$), но чаще наблюдалось поражение других органов: сердца (11 и 1%; $p=0,0001$) и ППН (6 и 5%). Диссеминация аспергиллезной инфекции с поражением ≥ 2 органов развивалась соответственно у 6 и 8% больных.

КТ-признаки при легочной локализации ИА были сходными в обеих группах, однако при РЗ чаще, чем во 2-й группе, выявлялись полости деструкции в легочной ткани (в 44 и 10%; $p=0,0001$; рис. 2, 3), но реже встречался ха-

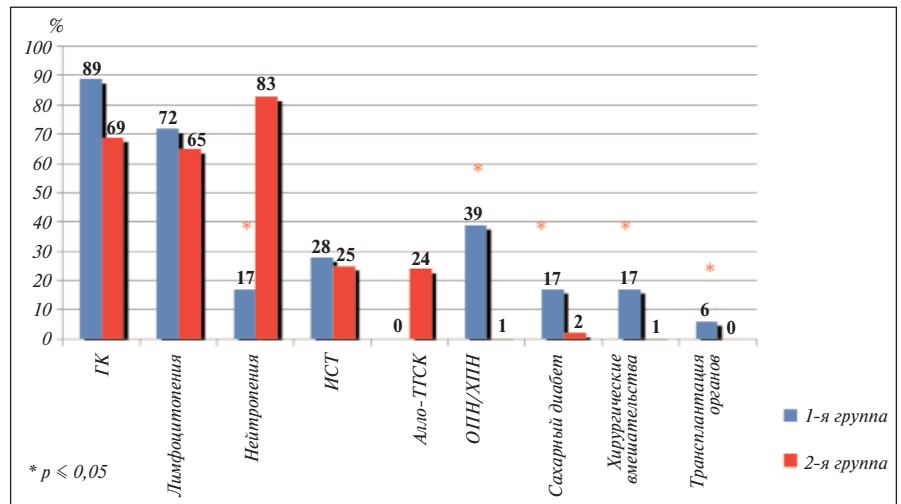


Рис. 1. Факторы риска развития ИА у пациентов 1-й и 2-й групп. Алло-ТГСК – аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток. * – $p < 0,05$

Fig. 1. Risk factors for IA in Groups 1 and 2 patients. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. * $p < 0.05$

рактерный для ИА симптом «матового стекла» (в 11 и 28% случаев соответственно), что, вероятно, связано с меньшей частотой агранулоцитоза у пациентов с РЗ.

Тест на галактоманнан в материале БАЛ был положительным у большинства пациентов 1-й и 2-й групп: 89 и 85% соответственно. При лабораторном исследовании в 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, было получено гистологическое подтверждение ИА (в 22 и 7% случаев; $p=0,01$) и выявлен при посеве *Aspergillus spp.* (в 80 и 45% соответственно; $p=0,005$). Основным возбудителем в обеих группах был *A. fumigatus* (в 50 и 43%), реже – *A. niger* (в 29 и 32%; рис. 4) и *A. flavus* (в 14 и 17%), другие *Aspergillus spp.* (в 7 и 6%), ≥ 2 *Aspergillus spp.* (в 14 и 10% случаев соответственно).

Сочетанные микозы в 1-й и 2-й группах развивались в 11 и 12% случаев соответственно, при этом у пациентов с РЗ отмечалось только сочетание ИА и пневмоцистной пневмонии, тогда как у больных с гематологической патологией спектр возбудителей сочетанных микозов был более разнообразен (мукормицеты – 36%, пневмоциста – 26%, *Candida spp.* – 21%, гиалогифомицеты – 9%, криптококки – 4%, другие микромицеты – 4%).

Антимикотическую терапию получали 89 и 99% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,0003$). Основным препаратом у пациентов в обеих группах был вориконазол (у 88 и 80% соответственно), реже применяли амфотерицин В

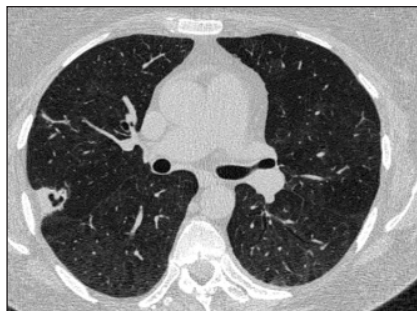


Рис. 2. КТ ОГК у больной ИА на фоне гранулематоза с полиангиитом: полость деструкции в S_{II} правого легкого
Fig. 2. Chest CT in a female patient with IA in the presence of granulomatosis with polyangiitis: cavitation in S_{II} of the right lung

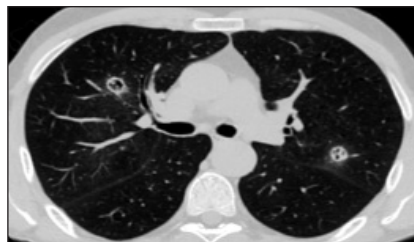


Рис. 3. КТ ОГК у больного ИА на фоне АНЦА-ассоциированного васкулита: двусторонние фокусы инфильтрации с очагами деструкции
Fig. 3. Chest CT in a female patient with IA in the presence of ANCA-associated vasculitis: bilateral infiltration with focal cavitation

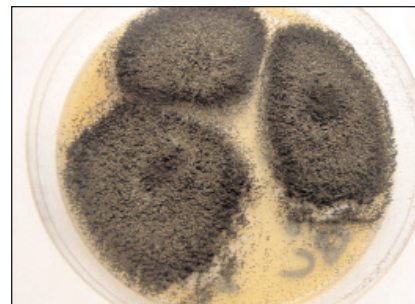


Рис. 4. *Aspergillus niger*, выделенный из материала БАЛ у пациента с АС
Fig. 4. *Aspergillus niger* isolated from BAL material in a patient with AS

(у 13 и 27%), итраконазол (у 13 и 9%), позаконазол (у 6 и 10%) и комбинации антимикотиков (у 6 и 12%).

Общая выживаемость в течение 12 нед в 1-й группе была ниже, чем во 2-й (69 и 81%), но эти различия не достигали статистической значимости (рис. 5).

Обсуждение. В последние годы ИА все чаще возникает у пациентов без гематологических заболеваний. Так, в группы риска развития ИА входят пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, требующие терапии системными ГК, с аутоиммунными заболеваниями, солидными опухолями, ВИЧ, а также находящиеся в ОРИТ, в том числе больные тяжелым гриппом и COVID-19 [4, 5]. Согласно данным исследования F. Tassone и соавт. [1], распространенность ИА в ОРИТ составила 9,4% (ДИ 5,61–13,11). В нашем исследовании 44% больных с РЗ находились в ОРИТ в период лечения ИА. При этом пациенты с РЗ зачастую не имеют классических факторов риска, что наряду с отсутствием характерных клинических симптомов затрудняет раннюю диагностику ИА и увеличивает показатели летальности [1, 6].

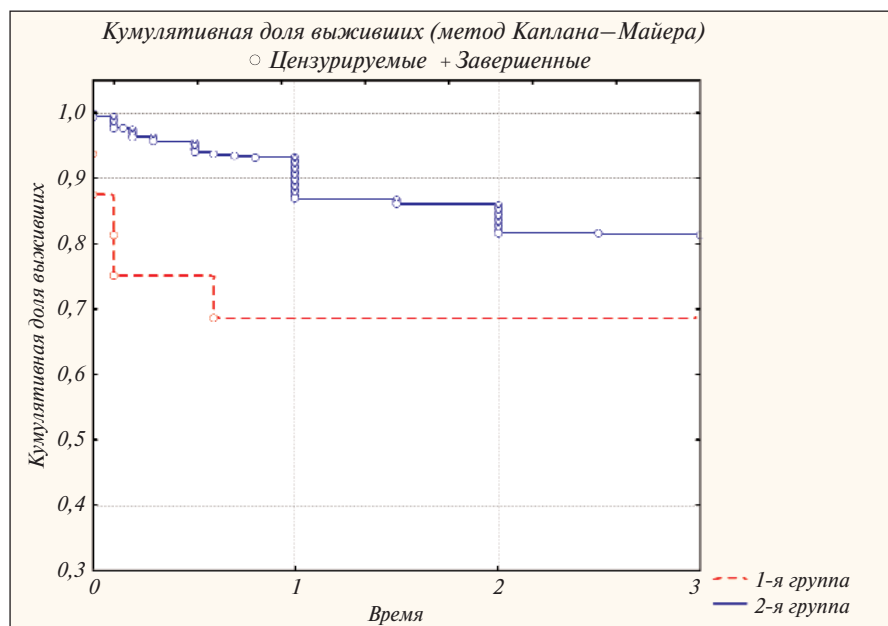


Рис. 5. Общая 12-недельная выживаемость больных ИА в исследуемых группах
Fig. 5. Overall 12-week survival in patients with IA in the examined groups

Инфекционные осложнения до сих пор остаются одной из основных причин летальности пациентов с иммуновоспалительными РЗ [7], что, вероятно, связано как с иммунной дисрегуляцией, так и проводимой иммуносупрессивной терапией. Одной из причин развития инфекций у больных с РЗ являются нарушения в системе комплемента. Так, дефицит факторов комплемента, хорошо изученный при СКВ, тесно связан с повышенной восприимчивостью к инфекции инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*) [8]. Дефицит рецепторов к комплементу на фагоцитирующих клетках приводит к нарушению комплементзависимого киллинга микроорганизмов. Другим известным иммунологическим нарушением является изменение гомеостаза Т-лимфоцитов с их олигоклональной экспансией и глобальным сокращением широкого диапазона Т-клеточных рецепторов, что сопровождается серьезным уменьшением пула Т-клеток, функционально доступного для реакции против чужеродных антигенов [7].

Известно, что применение ГК, иммуносупрессивных препаратов и ГИБП, особенно при их сочетании, увеличивает риск инфицирования условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Mycobacterium spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia spp.*, а также *Aspergillus spp.* [9]. ГК оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, подавляя функцию фагоцитов и клеточно-опосредованный иммунный ответ, что значительно увеличивает риск развития инфекций [10]. По данным M. Di Franco и соавт. [7], в когорте пациентов с ревматоидным артритом использование преднизолона являлось значимым независимым предиктором госпитализаций по поводу внебольничной пневмонии. Авторы сообщают, что инвазивные микозы были причиной госпитализации у 0,6–3,2% больных СКВ, при этом микотические инфекции характеризовались тяжелым течением и вы-

сокой летальностью, достигавшей 25–70%. В исследованиях М. Лао и соавт. [11] установлена связь возникновения инфекционных осложнений с высокой активностью СКВ и использованием иммуносупрессоров, особенно высоких доз ГК, азатиоприна, циклофосфамида и микофенолата мофетила. При этом ИА с поражением легких занимал первое место по частоте микотических осложнений наряду с криптококковым менингитом. В нашем исследовании пациенты с РЗ использовали ГК в 89% случаев, а другие иммуносупрессоры — в 28%.

Включение ГИБП в комплексную терапию иммуновоспалительных РЗ может сопровождаться увеличением риска возникновения оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [12]. При анализе различных исследований М. R. Davis и соавт. [12] установили, что частота развития ИА у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , варьируется от 6,19 до 8,63 случая на 100 тыс. населения. Известно, что ингибиторы ФНО α оказывают выраженный противовоспалительный эффект за счет подавления синтеза и секреции ряда цитокинов. Одновременно развивается апоптоз иммунных клеток, экспрессирующих рецепторы к ФНО α , нарушаются функциональная активность нейтрофилов и миграция моноцитов в очаг воспаления, снижая способность к формированию гранулем. В результате этих изменений неадекватный иммунный ответ на грибковые патогены не позволяет удержать инфекцию в месте ее внедрения и предотвратить диссеминацию [7, 12, 13].

В настоящее время для лечения системных РЗ широко используется ритуксимаб — моноклональное антитело к CD20-лимфоцитам. Глубокое истощение популяций В-клеток и угнетение их антигенпрезентирующей функции на фоне терапии ритуксимабом нарушает способность макроорганизма развивать гуморальный ответ на новые антигены. Как показывают исследования, нейтропения и гипогаммаглобулинемия, часто возникающие при повторных введениях ритуксимаба, коррелировали с увеличением у больных с РЗ как общей частоты инфекций, так и ИА [14].

Известно, что число ГИБП, применяемых для лечения иммуновоспалительных РЗ, неуклонно растет, многие препараты находятся в стадии разработки, в связи с этим стоит ожидать нарастания числа случаев ИА у данной категории больных. Согласно последним международным рекомендациям, пациенты, получающие ингибиторы ФНО α , базиликсимаб, даклизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и абатацепт, отнесены к группе риска развития ИА, в связи с чем необходимо предусмотреть у них возможность проведения первичной антифунгальной профилактики [4].

Еще одним доказанным фактором риска развития ИА является лимфоцитопения [3]. Снижение количества лимфоцитов может быть связано как с применением препаратов, угнетающих Т-клеточное звено иммунитета, так и с течением иммуновоспалительного РЗ. Например, у пациентов с СКВ риск развития инвазивных грибковых инфекций увеличивался в 2,65 раза при наличии лимфоцитопении [11]. Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования, в котором лимфоцитопения выявлена у 72% больных 1-й группы. Кроме того, при сравнении с группой контроля мы установили, что вероятность развития ИА у пациентов с РЗ статистически значимо выше при наличии длительной (медиана — 14 дней) лимфоцитопении (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3; $p=0,01$).

Диагностика ИА у пациентов с РЗ является сложной задачей, поскольку отсутствуют специфические клинические и рентгенологические признаки грибковой инфекции. Кроме того, микробиологические тесты, такие как микроскопия и посев респираторных биосубстратов на микромицеты, обладают низкой чувствительностью, а клиническое применение теста на галактоманнан в сыворотке крови у пациентов без нейтропении не имеет достаточного обоснования, его оптимальный порог для таких больных не установлен [6, 15]. Эффективным методом серологической диагностики является определение галактоманна в промывных водах БАЛ, при этом прогностическая ценность отрицательного результата значительно выше таковой сывороточного теста. У наших пациентов тест на галактоманнан в материале БАЛ был положительным в 89% случаев.

«Золотым стандартом» диагностики ИА является гистологическое подтверждение, однако биопсия очага поражения — инвазивная процедура, которая не всегда выполнима у данной категории больных. В нашей когорте пациентов ИА был доказан гистологическим исследованием биоптатов и/или операционного материала в 22% случаев.

Согласно международным рекомендациям, препаратами выбора для терапии ИА являются вориконазол и изавуконазол [4]. Антимикотическую терапию получали 89% больных 1-й группы, у 88% из них использовали вориконазол, поскольку изавуконазол еще не был зарегистрирован в Российской Федерации. Следует отметить, что 11% пациентов антифунгальную терапию не проводили в связи с посмертной диагностикой ИА. С поздней диагностикой ИА (ввиду отсутствия патогномоничных клинических признаков и осторожности врачей в отношении инвазивных микозов у данной группы пациентов), вероятно, связана и более низкая общая 12-недельная выживаемость пациентов с РЗ, страдающих ИА, по сравнению с пациентами с гематологической патологией (соответственно 69 и 81%). Обращает на себя внимание то, что до сих пор в литературе явно недостаточно публикаций, посвященных оценке эффективности антифунгальной терапии при РЗ, сопровождающихся ИА.

У пациентов с РЗ сложно провести дифференциальную диагностику между прогрессированием основного заболевания, неблагоприятными реакциями лекарственной терапии, инфекционным осложнением или комбинацией этих нарушений из-за сходства их клинических проявлений. При развитии длительной лимфоцитопении на фоне комплексной терапии у пациентов с РЗ, имеющих инфекционный синдром и дыхательную недостаточность, следует заподозрить ИА и провести обследование: КТ легких, бронхоскопию и микологическое исследование материала БАЛ.

Заключение. Таким образом, наше исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных с РЗ развитие ИА чаще происходит на фоне гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита (50%), а также СКВ (16%).
2. Вероятность возникновения ИА повышается при длительной (медиана — 14 дней) лимфоцитопении на фоне лечения РЗ (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3).
3. Основные возбудители ИА — *A. fumigatus* (50% случаев) и *A. niger* (29%).
4. У больных РЗ ИА отличался более тяжелым течением, чем у пациентов с гематологической патологией: в ОРИТ находились 44% больных с РЗ и 18% больных с гематологи-

ческими заболеваниями ($p=0,01$), у пациентов с РЗ чаще отмечались дыхательная недостаточность (61 и 37%; $p=0,03$), кровохарканье (28 и 7%; $p=0,0001$), боль в грудной клетке (17 и 7%; $p=0,04$) и поражение сердца (11 и 1%; $p=0,0001$) и реже — лихорадка (67 и 85%; $p=0,01$ соответственно).

5. Основная локализация ИА — легкие (83%), характерный КТ-признак — наличие полостей деструкции (44%).

6. Антифунгальную терапию получали 89% пациентов с РЗ и наличием ИА, при этом общая выживаемость в течение 12 нед у них составила 69%.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Taccone FS, van den Abeele AM, Bulpaet P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care*. 2015 Jan 12;19(1):7. doi: 10.1186/s13054-014-0722-7.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21. doi: 10.1086/588660.
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, 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 Sep 12;71(6):1367–76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
4. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
5. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection*. 2014 Feb;42(1): 141–51. doi: 10.1007/s15010-013-0539-3. Epub 2013 Oct 23.
6. Dabas Y, Mohan A, Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population. *PLoS One*. 2018 Apr 23;13(4):e0196196. doi: 10.1371/journal.pone.0196196. eCollection 2018.
7. Di Franco M, Licchino B, Spaziante M, et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2):293. doi: 10.3390/ijms18020293.
8. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011 Aug; 48(14):1643–55. doi: 10.1016/j.molimm.2011.05.001. Epub 2011 May 31.
9. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013; 5:79–99. doi: 10.2147/DHPS.S28801. Epub 2013 Mar 28.
10. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Sep 13;14(1): 137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8.
11. Lao M, Wang X, Ding M, et al. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):77–85. doi: 10.1177/0961203318817118. Epub 2018 Dec 8.
12. Davis MR, Thompson GR, Patterson TF. Fungal Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020 Jun;34(2): 389–411. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.010. Epub 2020 Apr 23.
13. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 May;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
14. Gea-Banacloche JC. Rituximab-Associated Infections. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):187–98. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.002.
15. Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2017 Jul;55(7):2153–61. doi: 10.1128/JCM.00345-17. Epub 2017 Apr 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.09.2020/14.10.2020/25.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Шадрикова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>
 Тонкошкур М.С. <https://orcid.org/0000-0002-4068-9346>
 Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>
 Мартынова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-5274-3389>
 Инамова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>
 Петрова М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Фонтуренко А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>
 Десятик Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7674-3298>
 Борзова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>
 Мелехина Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0003-1529-6054>
 Богомолова И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2450-687X>
 Игнатъева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0306-3694>
 Климко Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>