

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-56-65

## МУКОРМИКОЗ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Хостелиди<sup>1</sup>, О.П. Козлова<sup>1</sup>, Е.В. Шагдилеева<sup>1</sup>, Е.В. Семенова<sup>1, 2</sup>, Э.М. Квитко<sup>3</sup>,  
А.В. Бердникова<sup>3</sup>, Р.А. Осокина<sup>4</sup>, Ю.Л. Авдеенко<sup>1</sup>, А.Е. Тараскина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Мукормикоз – тяжелая микотическая инфекция, сопровождаемая высокой летальностью у иммунокомпрометированных пациентов. Частота развития мукормикоза у реципиентов трансплантатов солидных органов составляет 2–8% от всех инвазивных грибковых инфекций. В большинстве случаев мукормикоз возникает в поздний посттрансплантационный период. Факторами риска у данной когорты пациентов являются РТПХ и применение иммуносупрессивных препаратов. В статье описаны клинические случаи мукормикоза и приведен анализ литературных данных, посвященных проблеме инвазивного мукормикоза у реципиентов трансплантатов солидных органов, а также рассмотрены основные методы диагностики и лечения заболевания согласно международным рекомендациям.

*Ключевые слова:* антимикотическая терапия, амфотерицин В липосомальный, изавуконазол, мукормикоз, реакция «трансплантат против хозяина», РТПХ, трансплантация, трансплантация внутренних органов, трансплантация печени, трансплантация почки.

## MUCORMYCOSIS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS (CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW)

S.N. Khostelidi<sup>1</sup>, O.P. Kozlova<sup>1</sup>, E.V. Shagdilееva<sup>1</sup>, E.V. Semenova<sup>1, 2</sup>, E.M. Kvitko<sup>3</sup>,  
A.V. Berdnikova<sup>3</sup>, R.A. Osokina<sup>4</sup>, Yu.L. Avdeenko<sup>1</sup>, A.E. Taraskina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

<sup>4</sup> Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Mucormycosis is a severe mycotic infection with high mortality among immunocompromised patients. Its incidence in solid organ transplant recipients is 2–8% of all invasive fungal infections. In most cases, it occurs in the late posttransplant period. Risk factors in this patient cohort are graft-versus-host disease (GvHD) and use of immunosuppressive drugs. The article describes clinical cases of mucormycosis and analysis of literature data on the problem of invasive mucormycosis in solid organ transplant recipients. It also reviews the main methods of diagnosis and treatment of the disease according to international guidelines.

*Keywords:* antimycotic therapy, liposomal amphotericin B, isavuconazole, mucormycosis, graft-versus-host disease, GvHD, transplantation, internal organ transplantation, liver transplantation, kidney transplantation.

**Для корреспонденции:** Хостелиди Софья Николаевна. Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28. Тел. (951) 674-67-91. E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

**Corresponding author:** Sofya Khostelidi. Address: 1/28, Santiago de Cuba str., St. Petersburg, 194291, Russian Federation. Phone: (951) 674-67-91. E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Мукормикоз – тяжело протекающая инфекция, преимущественно развивающаяся у иммунокомпрометированных пациентов. Реципиенты трансплантатов солидных органов являются одной из групп риска для данной нозологии. Трансплантация внутренних органов (ТВО) – это вмешательство, спасающее жизни пациентов. В России ежегодно увеличивается количество трансплантаций солидных органов. Так, в 2022 году выполнена 2551 трансплантация органов (в том числе почки – 1558, печени – 659, сердца – 308) [1], а к декабрю 2023 года – 2906 (почки – 1728, печени – 789, сердца – 371, легких – 17, комплекса «сердце и легкие» – 1) [2]. Рост числа выполненных трансплантаций внутренних органов демонстрируют и многочисленные международные публикации [3]. У данной когорты пациентов отмечается высокий риск развития инфекционных грибковых осложнений, таких как инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, пневмоцистоз и мукормикоз [4].

Мукормицеты распространены повсеместно. Основные возбудители мукормикоза относятся к порядку *Mucorales* (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.* (ранее *Absidia spp.*), *Rhizomucor spp.* и *Aporhysomyces spp.*). Заболевание относят к редким инфекциям [5, 6], но в период пандемии COVID-19 отмечено увеличение числа случаев заболевания по всему миру [7]. Наиболее частые клинические варианты заболевания: риноцеребральный мукормикоз (20–60%) и мукормикоз легких (20–70%). Инфекция быстро распространяется, вовлекая в процесс близлежащие органы – около 50% всех случаев [6]. Летальность составляет в среднем 28% и зависит от клинической формы заболевания (от 10% при синуситах и поражении кожи до 90% при поражении ЦНС и диссеминации) [6–10]. Разработанные международные и отечественные рекомендации демонстрируют необходимость первичной антимикотической профилактики у пациентов из групп высокого риска развития заболевания, а также назначение ранней антимикотической терапии и хирургического лечения [11, 12].

**Цель исследования:** провести анализ опубликованных данных для определения основных факторов риска, этиологии, клинических проявлений и результатов лечения инвазивного мукормикоза у реципиентов трансплантатов внутренних органов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены клинические случаи распространенного микотического риносинусита с вовлечением тканей орбиты и ЦНС. Для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 [13].

Авторы провели анализ публикаций, посвященных проблеме мукормикоза у пациентов после транс-

плантации органов. Использовали поисковые базы PubMed (на декабрь 2023 г.), ClinicalKey (на декабрь 2023 г.) и e-library (на декабрь 2023 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: антимикотическая терапия, мукормикоз, реакция «трансплантат против хозяина», РТПХ, трансплантация, трансплантация внутренних органов, трансплантация печени, трансплантация почки.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

*Мальчик Ш., 10 лет, поступил в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» г. Казань 21.07.2021 с жалобами на отсутствие мочи, боли в животе, шумное дыхание, нарушение сознания.*

**Анамнез заболевания.** Ребенок заболел остро, состояние резко прогрессивно ухудшилось 16.07.2021 – температура повысилась до 38,5 °С, стул участился до пяти раз в сутки, с эпизодом ахолии. Получал ибупрофен, с положительным эффектом в виде снижения температуры до 37,8 °С. Через день появилась рвота, присоединились боли в правом подреберье. При открытии стомы – отток 20 мл желчи (холангиостома от 2021 г.). Иммуносупрессивная терапия и сопроводительная терапия (ортопедическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора в 2020 году) редуцированы. В течение еще трех последующих дней состояние прогрессивно ухудшалось – ребенок был вялый, снизились двигательная активность и аппетит, жаловался на тошноту, развилась олигурия (до 70–100 мл мочи), появилась одышка. Ребенок был экстренно госпитализирован.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без патологии, первых родов (1 выкидыш). Выписан из роддома с физиологической желтухой. С четырех месяцев жизни нарастал желтушный синдром. Вирусные гепатиты В, С были исключены, клиническая картина расценена как ЦМВ-инфекция, проведен был курс противовирусной терапии. Течение желтушного синдрома у мальчика было волнообразным. Усиление желтушного синдрома отмечалось на фоне интеркуррентных заболеваний. Периодически возникали ахолия стула, рвота и срыгивание. В возрасте 7 месяцев присоединился выраженный кожный зуд. Обращали на себя внимание низкая прибавка в весе и росте, задержка темпов моторного развития. В 2013 г. в возрасте двух лет была выполнена биопсия печени. Гистологическое заключение: синдром Алажиля. Диагностирована врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков (синдром Алажиля) с синдромом холестаза. Проводили консервативную терапию: урсодезоксихолевая кислота, жирорастворимые витамины, лечебное питание. Заболевание постепенно прогрессировало, и в 2019 г. (8 лет жизни) при контрольном обследовании был выявлен цирроз печени.

05.08.2020 была выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора (тети), 24.09.20 – стентирование печеночной артерии и эмболизации селезеночной артерии, 27.10.20 – рестентирование печеночной артерии. Получал иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус 2 мг) и глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 6 мг). Неоднократно в 2021 г. регистрировались признаки дисфункции печеночного трансплантата. Получал комплексную антибактериальную, иммуносупрессивную, антиагрегантную, диуретическую, холеретическую и заместительную терапии. 05.02.2021 была установлена холангиостома.

**Объективный осмотр при поступлении в стационар.** Состояние крайне тяжелое, обусловленное синдромом полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой и острой почечной) и синдромом системной воспалительной реакции (повышение температуры до 38,5 °С), неврологической симптоматикой (оглушение) и метаболическими расстройствами. При аускультации тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС 130 в минуту, тахипноэ (40 в минуту). Сатурация – 86–88%.

**Лабораторные исследования.** В клиническом анализе крови: лейкоциты –  $6,9 \times 10^9$ /л, нейтрофилы –  $4,0 \times 10^9$ /л, лимфоциты –  $1,3 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови: мочевины – 34 ммоль/л, креатинин – 350 мкмоль/л, гипонатриемия – 129 ммоль/л, С-реактивный белок – 10 мг/дл. КОС крови: рН 6,1–6,9, ВЕ – 24 ммоль/л. УЗИ легких: участки сниженной воздушности легких – множественные В-линии (интерстициальный отек?), свободной жидкости



Рис. 1. Клинические проявления: отек, гиперемия кожи нижнего века левого глаза

Fig. 1. Clinical manifestations: swelling, hyperemia of the skin of the lower eyelid of the left eye

в плевральных полостях нет. Исследование мазков из зева и носа методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – результат положительный. Установлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение, острое повреждение почек 3-й ст. (KDIGO, 2012 г.), олигоанурия; врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков (синдром Алажиля) с синдромом холестаза; цирроз печени; ортотопическая трансплантация печени от родственного донора 05.08.2020; стентирование печеночной артерии от 29.04.2020, рестентирование печеночной артерии от 27.10.2020; холангиостома (05.02.21).

Проводили лечение: ИВЛ, антибактериальная (цефепим + сульбактам, метронидазол, меропенем), антикоагулянтная и антифунгальная (каспофунгин 70 → 50 мг/м<sup>2</sup>) терапия, внутривенный иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут, пульс-терапия глюкокортикостероидами (метипред до 27.07), далее дексаметазон 4 мг/сут, такролимус отменен.

22.07.2021 у мальчика возникло носовое кровотечение, выполнили переднюю и заднюю тампонаду носа. Состояние ребенка ухудшалось – через два дня от начала госпитализации диагностирована вирусная (COVID-19) пневмония. 27.07.2021 выявлены признаки тромботической микроангиопатии (ТМА), нарастала дыхательная недостаточность, гемическая гипоксия (анемия тяжелой степени). Выполняли переливание СЗП 20 мл/кг и лейкофильтрованной эритроцитарной массы. Появились признаки печеночной недостаточности, в связи с чем была снижена доза антибактериальных препаратов и каспофунгина.

На 12-й день госпитализации (02.08.2021) появились жалобы на отек, болезненность в области левого глаза. OS: веки отечные, слегка гиперемированные, отек преимущественно нижнего века. В области медиально-нижнего угла орбиты выявили объемное плотное образование, болезненное при пальпации (рис. 1). Конъюнктивит слегка гиперемирована, отечна, преимущественно в области нижнего века. Движения глаз в полном объеме, безболезненные. Девияция 0.

Антибактериальная терапия была продолжена. Спустя 4 дня развился абсцесс нижнего века. Выполнена операция – вскрытие абсцесса с последующим дренированием. Из полости абсцесса выделено скудное бледно-желтое отделяемое. Окружающие ткани имбибированы гноем. Операция прошла без осложнений. Дренаж из раны удален 09.08.2021. Отделяемого из раны не было.

10.08.2021 появились жалобы на нарушение носового дыхания слева. Выявлено плотное образование в левой носовой полости, спаянное со слизистой носа, обнаружен дефект мягких тканей твердого неба, оголена небная кость. На КТ ОНП (11.08.2021): очаги деструкции в медиальных стенках орбит, в кос-

тях носовой полости, твердого неба, в альвеолярных отростках верхнечелюстных костей в пластинках крыловидного отростка слева по верхней стенке решетчатого лабиринта (рис. 2, а). На КТ головного мозга (от 11.08.2021): округлые очаги в лобных долях справа ( $14 \times 24$  мм,  $7 \times 16$  мм), субпериостальные абсцессы обеих глазниц (рис. 2).

Произведена коррекция антибактериальной терапии: цефепим и амикацин, без положительной динамики. Через 7 дней пациент проконсультирован отоларингологом. При эндоскопическом исследовании носа: правый носовой ход – слизистая в передних отделах отечная, далее выполнена черным налетом

в виде плотной корки, плохо поддающейся удалению; левый носовой ход – на стенках образование черного цвета, плотное по своей структуре, часть его была отделена от стенок носовой полости и удалена, была оголена костная ткань дна полости носа слева, выявлен некроз нижней носовой раковины слева и средней носовой раковины, носовая перегородка практически полностью отсутствовала, просвет носовых ходов стал проходим до носоглотки. Со стороны ротоглотки отсутствовала слизистая на твердом небе  $2,0 \times 2,0$  см, костная ткань неба сохранена.

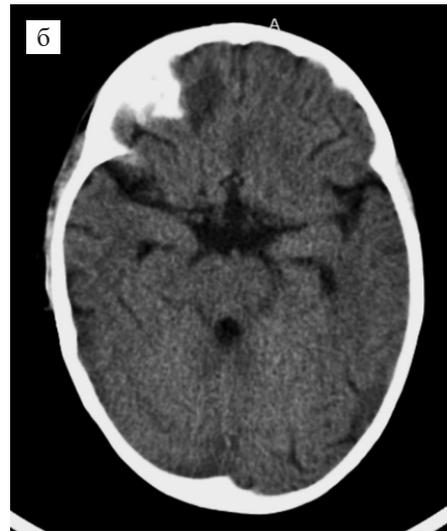
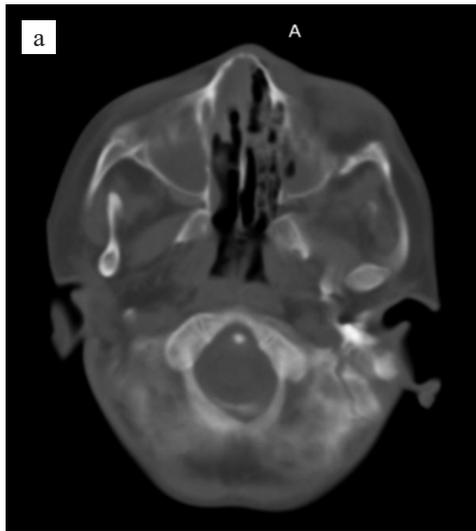


Рис. 2. КТ: а – околоносовых пазух; б – головного мозга

Fig. 2. CT scan: а – of paranasal sinuses; б – of brain



Рис. 3. Широкие нити несептированного мицелия в послеоперационном материале. Гистологический препарат: окраска ПАС,  $\times 400$

Fig. 3. Wide threads of non-septate mycelium in the postoperative material. Histological specimen: periodic acid-Schiff (PAS) staining;  $\times 400$  magnification

**Заключение:** некроз полости носа с разрушением анатомических структур – средней и нижней носовых раковин слева, носовой перегородки, латеральной стенки полости носа слева, грибковое поражение(?). Образование удалено.

Была изменена антимикотическая терапия – назначен вориконазол 400 мг/сут. В гистологических препаратах послеоперационного материала выявлены участки некротически измененных тканей (слизистая) с мицелием гриба (мукоормикоз?). Пациент был проконсультирован сотрудниками кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Рекомендована коррекция антимикотической терапии с учетом результатов гистологического исследования. Вориконазол был отменен и назначен липосомальный амфотерицин В 5 мг/кг/сут с 23.08.2021 (рис. 3).

На основании клинических симптомов, данных КТ головного мозга и костей лицевого черепа и гистологического заключения установлен диагноз: риноцеребральный мукоормикоз с поражением околоносовых

пазух, тканей орбиты, костей лицевого черепа, головного мозга; острый пансинусит; абсцесс нижнего века OS (дренирование абсцесса 06.08.2021); остеомиелит костей носовой полости, неба, альвеолярных отростков верхнечелюстных костей, медиальной и латеральной пластинок крыловидного отростка слева.

Антимикотическая терапия была продолжена липосомальным амфотерицином В в прежней дозе. Общее состояние оставалось средней тяжести, температура была субфебрильная. Через две недели на КТ и МРТ головного мозга была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема очагов головного мозга и прогрессирования деструкции костей лицевого черепа. Антифунгальная терапия скорректирована: увеличена доза липосомального амфотерицина В 10 мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии прогрессировала печеночная недостаточность, в связи с чем препарат заменили на изавуконазол 200 мг/сут с нагрузочной дозой в первые 2 дня. В течение последующих семи дней состояние ухудшалось: прогрессировали признаки системной воспалительной реакции (сепсис), нарастала полиорганная недостаточность, и 07.10.2021 была констатирована смерть на 67-е сутки от возникновения первых клинических признаков инвазивного мукормикоза.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент О., 47 лет, в июле 2022 года обратился в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина с жалобами на значительное снижение остроты зрения левого глаза, затрудненное носовое дыхание, отделяемое из носа гнойного характера с прожилками крови, периодически интенсивные головные боли.

Из анамнеза известно, что пациент длительно наблюдался с диагнозом «хронический гломерулонефрит» с исходом в ХБП С5 (д), корригируемую хроническим гемодиализом. В 2010 году произведена первая трансплантация почки. Однако в течение 1-го года после трансплантации возникло острое Т-клеточное отторжение трансплантата, которое было купировано проведением пульс-терапии ГКС, а в 2017 г. (через 6 лет после аллотрансплантации почки) – гуморальное отторжение. К 2019 году диагностирован рецидив тХПН в трансплантате. В апреле 2021 года выполнена нефрэктомия почечного трансплантата. В июне 2021 года – повторная аллотрансплантация трупной почки. Пациент получал стандартную поддерживающую иммуносупрессивную терапию для профилактики отторжения почечного трансплантата (такролимус, метилпреднизолон, микофеноловая кислота). В феврале 2022 года перенес НКВИ средней степени тяжести, осложнившуюся вирусной пневмонией. Находился на стационарном лечении. Получал вы-

сокие дозы глюкокортикостероидов, противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, дезинтоксикационную и кислородотерапию. В клинических анализах крови регистрировали лимфоцитопению. Пациент был выписан на амбулаторное лечение. После выписки из стационара появились интенсивные головные боли, снижение остроты зрения, затруднение носового дыхания. Обратился к офтальмологу, было рекомендовано выполнить компьютерную топографию головного мозга. По результатам КТ головного мозга диагностирован остеонекроз верхней челюсти. Пациент обратился к ЛОР-врачу по месту жительства – диагностирован некротический этмоидит и полисинусит. В марте 2022 года выполнена эндоскопическая полисинусотомия слева с декомпрессией левой орбиты. По результатам посевов содержимого ВЧП слева выделены бактерии и проведен курс антибактериальной терапии. По данным гистологического исследования – остеонекроз, признаки хронического воспаления. Временно состояние пациента улучшилось: уменьшилась интенсивность и длительность головных болей, восстановилось носовое дыхание.

Однако через месяц самочувствие пациента вновь стало ухудшаться: появилось гнойное отделяемое из носа с темными включениями, резко снизилась острота зрения на левый глаз до полной слепоты. По данным МРТ от апреля 2022: МР-картина патологической инфильтрации с максимальными изменениями в ретроорбитальной клетчатке, с вовлечением медиальной и верхней прямой мышц глаза, левого зрительного нерва, вероятной деструкцией медиальной стенки орбиты и поражением прилежащих ячеек решетчатого лабиринта с распространением на область верхней глазничной щели, левый кавернозный синус и пространство Меккеля. Многочисленные очаговые изменения в белом веществе мозга больших полушарий, вероятно, сосудистого генеза, очаг в паравентрикулярных отделах червя мозжечка, сохраняется отсутствие контрастирования сигмовидного синуса (последствия тромбоза), признаки отека слизистой околоносовых пазух (решетчатого лабиринта, нижних отделов лобной пазухи и ВЧП слева, состояние после полисинусотомии слева (рис. 4).

В июне 2022 года находился на стационарном лечении в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Были выполнены резекция верхней челюсти слева с одномоментной костной пластикой, ревизия левой орбиты и носовой полости. По данным микробиологического исследования гистологических препаратов выявлен мицелий грибов *Mucorales spp.*, в связи с чем пациент обратился в микологическую клинику. В микологической клинике подтвержден диагноз «мукормикоз с поражением придаточных пазух носа с костной деструкцией (В46.1) с вовлечением ретробульбарной клетчатки, деструктивными

изменениями медиальной стенки левой глазницы и ячеек решетчатого лабиринта слева». С учетом наличия патологии почек рекомендовано лечение изавуконазолом, повторная санация околоносовых пазух, коррекция иммуносупрессии (отмена ГКС), КТ и МРТ ОНП и головного мозга, динамика 1 раз в месяц. Контрольные посевы отделяемого из носа и аспирата из околоносовых пазух были отрицательными. После проведенного лечения на контрольных КТ и МРТ зафиксирована ремиссия мукормикоза. Общая продолжительность лечения мукормикоза – 12 недель. Пациент находится под амбулаторным наблюдением в микологической клинике.

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти пациентов в течение 1 года после трансплантации органов (около 35%). Кроме того, они становятся причиной нарушения работы

трансплантированного органа или его отторжения [4, 14, 15].

Микромицеты являются условно-патогенными микроорганизмами, которые могут вызывать инвазивное заболевание у пациентов в критическом состоянии в результате сочетания нескольких предрасполагающих факторов.

Согласно данным Livio Pagano et al., реципиентов трансплантатов легких, сердца и печени относят к группе с высокой степенью риска развития инвазивных микозов, в то время как реципиентов трансплантатов почки – к группе меньшего риска развития микотической инфекции (табл.) [16].

Опубликованные данные о частоте заболеваемости мукормикозом у реципиентов внутренних органов колеблются от 0,4 до 16,0% в зависимости от вида трансплантации и региона [16]. В более ранних исследованиях общая частота встречаемости составила 0,2–2%, 0–2%, 0–3% и 0–3% у реципиентов

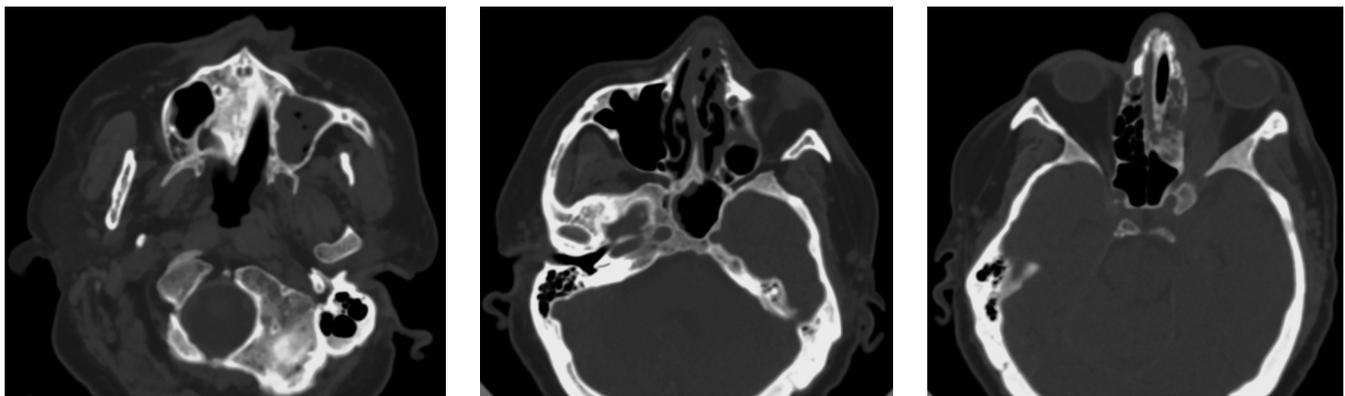


Рис. 4. МРТ околоносовых пазух от 29.04.2022 г. Воспалительные изменения околоносовых пазух носа, наиболее выраженные в верхнечелюстной пазухе слева, вероятной деструкцией медиальной стенки орбиты и поражением прилежащих ячеек решетчатого лабиринта с распространением на область верхней глазничной щели, левый кавернозный синус

Fig. 4. MRI of the paranasal sinuses dated April 29, 2022. Inflammatory changes in the paranasal sinuses are most pronounced in the maxillary sinus on the left, with probable destruction of the medial wall of the orbit and lesion of the adjacent cells of the ethmoid labyrinth, spreading to the area of the superior orbital fissure, left cavernous sinus

Таблица

**Категории степени риска развития инвазивных грибковых заболеваний в соответствии с показателями заболеваемости и смертности**

**Categories of the degree of risk of developing invasive fungal diseases in accordance with morbidity and mortality rates**

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Ауто-ТГСК Лимфома Ходжкина Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМЛ и Ph- заболевания) Солидный рак Миеломная болезнь Трансплантация почки Хронические иммунологические заболевания Системная красная волчанка	Острый лимфобластный лейкоз Хронический лимфоцитарный лейкоз Лимфома ХОБЛ СПИД Миелодиспластические синдромы	Острый миелоидный лейкоз (прежде всего при первой индукции) Аллогенная ТГСК (особенно при использовании пуповинной крови) Трансплантация сердца, легких, печени

трансплантата почки, печени, сердца и легких соответственно. Проспективное многоцентровое исследование TRANSNET показало, что 12-месячная кумулятивная заболеваемость мукормикозом составила 0,07% у реципиентов трансплантатов внутренних органов, при этом мукормикоз составляет 2% от всех инвазивных грибковых инфекций [17]. Almyroudis et al. сообщили о 10 случаях ТВО-ассоциированного мукормикоза в своем учреждении и рассмотрели 106 других случаев в англоязычной литературе с 1970-го по 2002 год. В данном исследовании трансплантированными органами были почки ( $n = 73$ ), сердце ( $n = 16$ ), легкие ( $n = 4$ ), сердце и легкие ( $n = 2$ ), печень ( $n = 19$ ), а также почки и поджелудочная железа ( $n = 2$ ) [18]. В то же время ряд исследователей показали, что в некоторых странах отмечаются более высокие показатели мукормикоза – от 3 до 10%, что связано с большим числом иммуносупрессированных пациентов [19]. Michael Osseis et al., анализируя развитие мукормикоза у реципиентов трансплантатов печени, пришли к выводу, что частота инфекции у данной когорты больных составляет 0,4%, при этом летальность 31–43% [20]. В обзоре В. Ramaert показано, что 24% больных с мукормикозом составили реципиенты трансплантатов органов [21]. В этой публикации демонстрируется, что мукормикоз может развиваться как внутрибольничная инфекция, связанная с трансплантатом как с источником инфекции [21], о чем свидетельствовало начало клинической симптоматики заболевания непосредственно после хирургического вмешательства.

Мукормикоз относят к поздним посттрансплантационным осложнениям [4]. Наиболее часто инфекция развивается в период от 6 недель до 12 месяцев после трансплантации (в среднем через 5–6 месяцев) [15].

Основными факторами риска развития мукормикоза у пациентов после трансплантации являются РТПХ, применение глюкокортикостероидов (ГКС), почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет и предшествующее применение вориконазола и/или эхинокандинов [15, 20, 21]. Интересно, что использование такролимуса было связано со снижением риска развития мукормикоза у реципиентов солидных органов, хотя обычно они являются мощными иммунодепрессантами [22]. Доказана роль кальциневрина в патогенезе инвазивного кандидоза и аспергиллеза, но его точная роль в патогенезе мукормикоза полностью не выяснена [22–24]. Было обнаружено, что ингибиторы кальциневрина и противогрибковые средства (амфотерицин В) обладают синергическим или аддитивным действием против *Mucorales spp.* [22]. Другим важным фактором риска развития мукормикоза является повышение свободного железа в кровотоке [25], что наиболее актуально у реципиентов трансплантатов печени [20].

Наиболее частыми клиническими проявлениями мукормикоза являются микотическая пневмония

[13–56%], рино-орбитальный мукормикоз (26–87%) и поражение кожи (22–13%) [14, 17, 18, 26, 27]. Очаговое поражение ЦНС развивается у 2–5% больных [14, 28]. Распространенный мукормикоз может развиваться у 26% реципиентов трансплантатов солидных органов, наиболее часто у реципиентов трансплантатов печени [20].

Клинические проявления мукормикоза неспецифичны и зависят от пути проникновения мукормицетов в организм пациента. Так, ингалирование спор приводит к микотическому синуситу или микотической пневмонии. При поступлении спор в ЖКТ с пищей может развиваться некротический колит, илеит [6]. Внедрение спор в мягкие ткани при травмах, мацерациях, перевязках приводит к локальному кожному процессу. Инфекция может распространяться на рядом расположенные ткани и органы, если не проводить своевременное этиотропное лечение. Возможна диссеминация с током крови [6, 7, 11].

Течение мукормикоза околоносовых пазух схоже с бактериальным синуситом или воспалением параорбитальной клетчатки. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на головные боли, парестезии, боли над областью соответствующей пазухи, часто иррадиирующие по ходу тройничного или лицевого нерва, позже появляется отделяемое из носовых ходов с прожилками крови. Нарастает отек и гиперемия слизистых, кожи и мягких тканей лица [6, 14]. Также пациентов беспокоят боли в глазном яблоке и нарушение чувствительности кожи. Прогрессирует снижение остроты зрения в результате вовлечения в инфекционный процесс глазного нерва или поражения артериол, что в итоге приводит к слепоте и/или инфаркту сетчатки [10, 14, 19]. При осмотре обнаруживают язвенный дефект слизистой носа или пазухи с очагом некроза и зоной перифокального воспаления. Зона некроза ежедневно увеличивается, формируя «черный струп» [6, 10]. При этом лихорадка может не быть: только у 50% пациентов отмечают повышение температуры тела [14, 18]. Далее инфекция может распространяться в центральную нервную систему. Первым признаком проникновения инфекции через твердую мозговую оболочку в головной мозг может быть носовое кровотечение [6].

Клинические проявления мукормикоза легких также требуют дифференциально-диагностического подхода для уточнения генеза заболевания. У пациентов часто отмечают высокую температуру (38–70%), постоянный кашель (50–61%), боль в груди (22–37%), одышку (19–34%) и кровохарканье (16–28%). Повышение температуры тела у пациентов с нейтропенией и реципиентов трансплантатов органов, получающих иммуносупрессивную терапию, может отсутствовать (10–15%) [6].

Мукормикоз кожи и мягких тканей проявляется в виде плотных инфильтратов с измененной над ними кожей от ярко-красного до пурпурного цвета. Позже

формируются язвенные дефекты с эритематозным ореолом или подкожные узелки, в дальнейшем сливающиеся и образующие зоны некроза («черный струп») [6, 8].

Мукормикоз желудочно-кишечного тракта наиболее часто проявляется болевым синдромом разной интенсивности, вздутие живота и другие диспепсические проявления (тошнота, рвота), может определяться кровь в стуле. При проведении лапаротомии (с лечебной или диагностической целью) обнаруживают некроз тканей кишки, внутрибрюшинные абсцессы, явления перитонита [6, 9, 14].

Диссеминированный мукормикоз наиболее часто развивается у реципиентов трансплантатов печени и проявляется продолжительными подъемами температуры тела выше 38,5 °С, симптомами вторичного поражения органов, где формируются очаги диссеминации и дальнейшего развития признаков полиорганной недостаточности [6, 28].

Диагностика мукормикоза должна быть незамедлительной, однако этому препятствует неспецифичность клинических и рентгенографических признаков.

Прежде всего необходимо исключить мукормикоз у реципиентов внутренних органов с атипично протекающим синуситом, пневмонией или лихорадкой неясного генеза. Диагностика основана на использовании радиологических, инструментальных методов обследования и выявлении возбудителя в материале из очагов поражения.

Основным радиологическим методом диагностики является компьютерная томография в режиме высокого разрешения. Наиболее частыми радиологическими признаками поражения ткани легкого грибами являются обширное поражение легочной ткани (вовлечение нескольких сегментов, доли легкого), субплевральные очаги, плевриты, симптом «ореола», симптом «полумесяца» или «обратного ореола» [6, 11, 14, 18]. К неспецифическим признакам можно отнести очаги с нечеткими контурами, альвеолярную инфильтрацию, изменения по типу матового стекла. Эти симптомы описаны более чем у 50% больных, они не являются патогномичными, так как описаны и при других микотических поражениях легочной ткани. При исследовании околоносовых пазух методом КТ наиболее часто визуализируется участок поражения по типу зоны наполнения или дефицита тканей. При прогрессировании процесса определяют зону деструкции костной ткани. МРТ используют в том случае, если есть подозрение на поражение ЦНС. При этом чаще выявляют единичные или множественные абсцессы, с перифокальной зоной отека [6, 11, 14, 18, 28, 29]. Серологическая диагностика для мукормикоза не разработана.

Основными методами диагностики мукормикоза являются микологические (микроскопия, посев, гистологическое исследование) материала из очага

поражения [6, 14, 26, 30]. Проводят микроскопию как нативных, так и окрашенных препаратов. Наиболее часто мазок окрашивают калькофлуором белым. Окрашенный препарат микроскопируют с использованием иммерсионной системы микроскопа ( $\times 900$ , окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 90$ ). При этом выявляют характерный широкий (10–50 мкм) несептированный или редкосептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом. Однако в связи с низкой диагностической значимостью микроскопии и посева аспирата из носа, мокроты и БАЛ нередко необходимо проведение биопсии и посева образцов тканей из очага. Посев производят в двух повторениях, учитывая различные температурные режимы выращивания мицелиальных грибов (37 °С и 28 °С), всегда в три точки в центре чашки. Время инкубации 10–14 суток. При гистологическом исследовании материала обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты, воспалительную инфильтрацию. Мукормицеты в тканях относительно хорошо окрашиваются гематоксилином и эозином, однако достаточно часто требуются дополнительные окраски, например, PAS-метод или импрегнация серебром по Гомори–Грокотту [6, 11].

По данным исследователей, выделяют возбудителя в культуре у 34–92% пациентов. Наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются: *Rhizopus spp.* (66–35%) и *Mucor spp.* (37%), *Lichtheimia spp.* (13%) [14, 31].

Летальность больных мукормикозом, не получавших системной антимикотической терапии, достигает 100%. В настоящее время для лечения мукормикоза используют следующие группы антимикотиков: полиены (липосомальный или липидный амфотерицин В), триазолы (позаконазол, изавуконазол). В качестве стартовой терапии рекомендовано введение липосомального или липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут (АП), при поражении ЦНС – 10 мг/кг/сут. Использование позаконазола и изавуконазола в качестве препарата стартовой терапии менее эффективно. Тем не менее возможно их использование в виде инфузионных растворов при развитии нефротоксичности. Амфотерицин В дезоксихолат в настоящее время не рекомендуют к использованию [11]. Общая летальность у пациентов с мукормикозом, получавших амфотерицин В дезоксихолат, варьировала от 39 до 57% [28]. Анализ случаев мукормикоза у реципиентов трансплантатов органов подтвердил эффективность терапии у 72% и 69% при использовании липидного комплекса и липосомального амфотерицина В в качестве стартовой терапии [28]. Оценку эффекта антифунгальной терапии следует проводить на 4–7-е сутки. Проводят дополнительное КТ- или МРТ-исследование для визуализации очага воспаления, а также биохимические тесты для оценки активности воспалительного синдрома. При неэффективности начального лечения применяют препараты другой группы антимикотиков

или комбинации препаратов с разными механизмами действия, например, липосомального амфотерицина В и каспофунгина, липидного амфотерицина В и позаконазола [6, 11].

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, регресса радиологических признаков, а также завершения периода иммуносупрессии. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 30–45 дней, достижения полной ремиссии – до 180 дней. Обычно антифунгальную терапию продолжают не менее 3 месяцев. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией, например, при РТПХ у реципиентов органов, необходимо более длительное лечение или назначение вторичной антимикотической профилактики [6, 11].

Стратегии ведения больных мукомикозом включает коррекцию факторов риска (выведение из кетоацидоза, отмена приема иммуносупрессивных препаратов, восстановление уровня лейкоцитов в периферической крови и т. д.), а также применение хирургического вмешательства – удаление пораженных тканей (некрэктомия, резекция доли легкого, пульмонэктомия, гайморотомия, резекция кишечника и т. д.), в сочетании с антимикотической терапией таргетными препаратами – уровень доказательности (АII) [6, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукомикоз составляет 2–8% инвазивных грибковых инфекций у реципиентов трансплантатов солидных органов. Общая смертность достигает 38–48% у данной когорты больных. С учетом увеличения числа иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации солидных органов, наличия факторов риска развития системных микозов врачам-трансплантологам следует своевременно выполнять алгоритм диагностического поиска и определять стратегию лечения мукомикоза совместно с врачом-микологом. Микологическая настороженность врачей, проведение ранней биопсии и назначение таргетной антимикотической терапии в сочетании с хирургическим лечением оптимизируют прогноз заболевания и позволят сохранить жизнь пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
2. Статистика [НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России]. Ресурс в сети Internet (transpl.ru). Statistics [Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs]. Resource on the Internet (transpl.ru).
3. Kajdas AA, Szostak-Węgierek D, Dąbrowska-Bender M, Normann AK, Søndergaard Linde D. Immunosuppressive Therapy and Nutritional Status of Patients after Kidney Transplantation: A Protocol for a Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Nov 6; 12 (21): 6955. doi: 10.3390/jcm12216955.
4. Хостелиди СН. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2023; 25 (4): 3–14. Khostelidi SN. Invasive mycoses in recipients of solid organ transplants (literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2023; 25 (4): 3–14. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2023-4-3-14.
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Ресурс в сети Internet [minzdrav.gov.ru]. List of rare (orphan) diseases [minzdrav.gov.ru]. Resource on the Internet.
6. Хостелиди СН. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2023; 314. Khostelidi SN. Severe fungal infections caused by rare pathogens: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 2023; 314.
7. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S et al. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jun; 29 (6): 722–731. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.
8. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Pavleas I, Daikou E, Petrikos G. Global Cutaneous Mucormycosis: A Systematic Review. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (2): 194. doi: 10.3390/jof8020194.
9. Хостелиди СН, Шадривова ОВ, Борзова ЮВ, Десятник ЕА, Николаева НГ, Богомолова ТС и др. Клинико-лабораторные особенности мукомикоза у взрослых. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (2): 22–28. Khostelidi SN, Shadrivova OV, Borzova UV, Desyatnik EA, Nicolaeva NG, Bogomolova TS et al. Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (2): 22–28. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28.
10. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020 Nov 2; 6 (4): 265. doi: 10.3390/jof6040265. PMID: 33147877; PMCID: PMC7711598.
11. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B 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; 19 (12): e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10, 02/08/2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru>.
  13. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE 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; 71: 1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
  14. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyianis DP, Lortholary O. Mucormycosis in Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (11): 1–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cis195>.
  15. Senoner T, Breitkopf R, Tremel B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2023 Apr 30; 12 (9): 3238. doi: 10.3390/jcm12093238.
  16. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 (1): i5–i14. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq437>.
  17. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct; 17 (10): 1855–1864. doi: 10.3201/eid1710.110087. PMID: 22000355; PMCID: PMC3311117.
  18. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006; 6 (10): 2365–2374. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01496.x.
  19. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M et al. A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (1): S35–S43. <https://doi.org/10.1093/cid/cir880>.
  20. Osseis M, Lim C, Salloum C, Azoulay D. Mucormycosis in liver transplantation recipients a systematic review. *Surgery Open Digestive Advance.* 2023; 10 (11): 100088. <https://doi.org/10.1016/j.soda.2023.100088>.
  21. Rammaert B, Lanternier F, Zahar JR, Dannaoui E, Bougnoux ME, Lecuit M, Lortholary O. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (1): S44–S54. doi: 10.1093/cid/cir867. PMID: 22247444.
  22. Dannaoui E, Schwarz P, Lortholary O. In vitro interactions between antifungals and immunosuppressive drugs against zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (8): 3549–3551. doi: 10.1128/AAC.00184-09. PMID: 19451295; PMCID: PMC2715618.
  23. Barchiesi F, Mazzocato S, Mazzanti S, Gesuita R, Skrami E, Fiorentini A, Singh N. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl.* 2015; 21 (2): 204–212. doi: 10.1002/lt.24032. PMID: 25348192.
  24. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A et al. The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis.* 2016; 18 (6): 921–931. doi: 10.1111/tid.12613. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  25. Mahalmani V, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Role of Iron Chelators in Mucormycosis. *Indian J Pharmacol.* 2021 Jul-Aug; 53 (4): 261–263. doi: 10.4103/ijp.ijp\_604\_21. PMID: 34414902; PMCID: PMC8411966.
  26. Husain S, Sole A, Alexander BD et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 261–282. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  27. Alameer R, Nguyen M, Samanta P. Invasive Fungal Infections Associated with COVID-19 Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2022; 22 (3): 645. doi: covidwho-2063410.
  28. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009; 200 (6): 1002–1011. doi: 10.1086/605445. PMID: 19659439.
  29. Varotto A, Orsatti G, Crimi F, Cecchin D, Toffolutti T, Zucchetta P, Stramare R. Radiological Assessment of Paediatric Fungal Infections: A Pictorial Review with Focus on PET/MRI. *In vivo.* 2019; 33 (6): 1727–1735. <https://doi.org/10.21873/invivo.11663>.
  30. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (7): 27–48. doi: 10.1111/1469-0691.12660. PMID: 24810152.
  31. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010; 90 (1): 85–92. doi: 10.1097/tp.0b013e3181d8de8fc. PMID: 20626095.

Статья поступила в редакцию 09.02.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 09.02.2024