

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-78-87

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Н. Хостелиди^{1, 2}, О.В. Шадринова¹, М. Тен¹, М.А. Зайцев¹, Е.В. Шагдильева¹,
Е.А. Десятник¹, Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Ю.В. Борзова¹

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

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Трансплантация внутренних органов – высокотехнологичное лечение, существенно улучшающее выживаемость и качество жизни пациентов. Инфекции остаются ведущей причиной смертности среди реципиентов трансплантатов внутренних органов. Инвазивный аспергиллез является второй наиболее распространенной инвазивной грибковой инфекцией у данной категории пациентов и связан со значительной смертностью (до 90%). В статье представлен клинический случай инвазивного аспергиллеза (ИА) после трансплантации сердца, а также опыт ведения пациентов с данной нозологией на основании данных регистра. В период с сентября 2010 г. по октябрь 2024 г. в регистр включили 23 взрослых пациента с ИА после трансплантации внутренних органов. В большинстве случаев ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почки – 31%, реже после трансплантации легких – 4%. Основной локализацией ИА были легкие – 96%. Диагноз был установлен на основании прямой микроскопии биосубстратов – бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биоптатов – у 50% пациентов, у 35% возбудитель был выделен в культуре. Основным возбудителем ИА был *Aspergillus fumigatus* (73%), реже – *Aspergillus niger* (18%) и *Aspergillus flavus* (9%). Положительный тест на галактоманнан в БАЛ определили у 85% пациентов. Использовали таргетную антимикотическую терапию у всех пациентов: вориконазол (87%), эхинокандин (17%), итраконазол (4%). Общая выживаемость пациентов (в течение 90 дней) – 78%. В обзоре литературы представлены основные подходы к диагностике и лечению инвазивных инфекций, ассоциированных с *Aspergillus spp.*

Ключевые слова: *Aspergillus spp.*, аспергиллез, инвазивный аспергиллез, иммуносупрессивная терапия, трансплантация внутренних органов, трансплантация сердца.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN INTERNAL ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS: A CASE REPORT, REGISTRY ANALYSIS, AND LITERATURE REVIEW

S.N. Khostelidi^{1, 2}, O.V. Shadrivova¹, M. Ten¹, M.A. Zaitsev¹, E.V. Shagdileeva¹,
E.A. Desyatnik¹, T.S. Bogomolova¹, S.M. Ignatieva¹, Yu.V. Borzova¹

¹ North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Internal organ transplantation is a high-tech medical intervention that significantly improves patient survival and quality of life. However, infections remain the leading cause of mortality in organ transplant recipients. Invasive aspergillosis (IA) is the second most common invasive fungal infection in this population and is associated with high mortality rates, reaching up to 90%. This article presents a clinical case of IA following heart transplantation (HT), along with an analysis of registry data and institutional experience in managing this serious complication based on registry data. Between September 2010 and October 2024, 23 adult patients with IA following an internal

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

organ transplantation were included in the institutional registry. Most IA cases occurred after heart transplantation (65%), followed by kidney transplantation (31%), and, less commonly, lung transplantation (4%). The lungs were the primary site of IA (96% of cases). Diagnosis was confirmed through direct microscopy of clinical samples, such as bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and tissue biopsies, in 50% of patients, while fungal cultures yielded positive results in 35% of cases. The predominant pathogen was *Aspergillus fumigatus* (73%), followed by *Aspergillus niger* (18%) and *Aspergillus flavus* (9%). A positive galactomannan test in BAL was detected in 85% of patients. All patients received targeted antifungal therapy, primarily with voriconazole (87%), while echinocandins and itraconazole were used in 17% and 4% of cases, respectively. Overall 90-day patient survival was 78%. The literature review outlines the main approaches to the diagnosis and management of invasive infections associated with *Aspergillus spp.*

Keywords: *Aspergillus spp.*, aspergillosis, invasive aspergillosis, immunosuppressive therapy, organ transplantation, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация внутренних органов – сложное оперативное вмешательство, сопровождающееся длительной иммуносупрессивной терапией, направленной на сохранение жизнеспособности и функции трансплантированного органа за счет подавления работы иммунной системы реципиентов для предотвращения отторжения. Состояние иммуносупрессии создает условия, при которых иммунная система не способна полноценно отвечать на инфекции [1–3].

Патогены, вызывающие инфекционные осложнения, могут различаться в зависимости от сроков трансплантации. Ранние инфекции (в течение первого месяца) с большей вероятностью вызваны внутрибольничными патогенами, а также могут быть предопределены донорскими инфекциями. Условно-патогенные возбудители становятся причиной инфекционных осложнений в течение последующих 3–12 месяцев после проведения трансплантации, что отражает значительное влияние иммуносупрессивной терапии. Поздние инфекции (через 12 месяцев и более) могут быть вызваны условно-патогенными микроорганизмами у пациентов, которым требуется более выраженная иммуносупрессия или которые подвергаются дополнительным воздействиям окружающей среды. Тем не менее характер и сроки инфекций могут значительно варьировать в зависимости от выбора иммуносупрессивных препаратов и продолжительности антимикробной терапии [1–3]. Среди грибковых патогенов наиболее частыми возбудителями являются грибы рода *Candida*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis*.

Инвазивный аспергиллез (ИА) является второй наиболее распространенной инвазивной грибковой инфекцией у данной категории пациентов и связан со значительной смертностью – от 30 до 90% в зависимости от вида трансплантированного органа, степени иммуносупрессии и клинического варианта ИА [2, 3]. Число публикаций, посвященных данной проблеме в РФ, в настоящее время ограничено.

В статье представлен опыт лечения инвазивного аспергиллеза легких у пациентки после трансплан-

тации сердца, проведен анализ данных регистра пациентов с инвазивным аспергиллезом после трансплантации органов и обзор литературы.

Цель исследования: оценить факторы риска, этиологию, особенности клинической картины, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у реципиентов внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы статьи для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 [4]. Для оценки факторов риска, этиологии, особенностей клинической картины, особенностей диагностики и лечения использовали регистр больных инвазивным аспергиллезом [5], созданный на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13.5 (StatSoft, Inc., США). Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера.

Для анализа литературных данных использовали поисковые базы PubMed (на декабрь 2024 г.), ClinicalKey (на декабрь 2024 г.) и e-library (на декабрь 2024 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus spp.*, аспергиллез, инвазивные микозы, инвазивный аспергиллез, трансплантация внутренних органов, трансплантация легких, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация почки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка З., 53 года, поступила в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на кашель с трудно отделяемой мокротой, подъемы температуры тела до 37,8 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что у пациентки была диагностирована лимфома Ходжкина в 1991 году. Провели 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и 28 курсов лучевой терапии, после

чего была достигнута стойкая ремиссия, которая сохраняется по настоящее время.

В 2016 году диагностирован рак левой молочной железы, T4bN3M1 IV ст. В 2017 г. выполнена радикальная мастэктомия по Madden слева. Провели 8 курсов ПХТ по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в/в, № 6 1 раз в 3 недели) и 3 курса биологической терапии (трастузумаб) в 2016–2017 гг. Ремиссия заболевания сохраняется.

В 2019 году перенесла микотический кератouveит, обусловленный *Fusarium spp.*, потребовавший стационарного лечения и назначения системной антимикотической терапии (вориконазол 400 мг в сутки). Была выполнена сквозная кератопластика, трансплантация роговицы правого глаза, но развилось тотальное помутнение трансплантата, миопия высокой степени, осложненная хориоретинальной дегенерацией.

После проведенных курсов лучевой терапии у пациентки развилась симптоматика хронической сердечной недостаточности (ХСН), диагностировали постлучевое поражение сердца и кардиомиопатию смешанного генеза.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: нарастали отеки, учащались загрудинные боли. При очередном обследовании были выявлены: снижение фракции выброса ЛБ ст., двусторонний гидроторакс, митральная недостаточность I–2-й ст., трикуспидальная недостаточность I–2-й ст., легочная гипертензия 2-й ст., пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия, атеросклероз коронарных артерий (стеноз правой коронарной артерии 70%). Пациентка длительно наблюдалась у кардиолога. Ввиду отсутствия эффекта от стандартных схем терапии и нарастания признаков ХСН, была рекомендована трансплантация сердца. В октябре 2023 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике.

В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) инициирована иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в стандартных дозах: микофеноловая кислота 180 мг в сутки с перерывами и полной отменой (в связи с развитием агранулоцитоза через месяц от начала лечения), преднизолон максимальной дозой 12 мг в сутки, такролимус с дозировкой 3 мг и более с учетом терапевтической концентрации в крови.

При очередном осмотре в декабре 2023 года появились вновь жалобы на одышку. Была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) впервые был обнаружен единичный очаг в S4 (9 мм в диаметре без четких контуров), двусторонний гидроторакс. Проведен курс антибактериальной терапии, на фоне которого наблюдали полный регресс очага в S4 справа и скопления жид-

кости в правой плевральной полости, слева количество жидкости уменьшилось.

Пациентка была обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: диаскинтест – положительный; в анализе мокроты кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены.

В мае 2024 года пациентка стала отмечать подъемы температуры тела до 37,8 °С. Была выполнена КТ органов грудной полости: в S2, S6 правого легкого выявили новые инфильтраты неправильной формы на фоне интерстициальных изменений. Получала антибактериальную терапию левофлоксацином в течение 10 дней с положительным клиническим эффектом.

Повторно направлена к фтизиатру. Находилась на стационарном обследовании в противотуберкулезном стационаре в июне 2024 года. При обследовании: микроскопия мокроты и промывной жидкости из бронхов на микобактерии – отрицательные, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мокроте и промывной жидкости из бронхов ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружена. При посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ): рост *Klebsiella pneumoniae* 1×10^3 КОЕ/мл и *Aspergillus spp.* 1×10^4 КОЕ/мл. Выполнен тест на галактоманнан из БАЛ (в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашикина) – результат положительный (индекс оптической плотности – 1,99).

Проведена трансбронхиальная биопсия: при гистологическом исследовании фрагменты ткани легкого с кровоизлияниями, очаговыми отложениями коричневого пигмента, мелким фокусом некроза без клеточной реакции; при окраске по методу Циля–Нильсена КУМ не выявлены.

В связи с полученными результатами обследования заподозрен инвазивный аспергиллез легких, и пациентка была госпитализирована в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При поступлении в микологическую клинику: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожа без видимых изменений, очаговая алопеция. Дыхание жесткое, хрипов нет. Пульс 75 уд. в минуту, артериальное давление 130/85 мм рт. ст., аускультативно тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет.

В клиническом анализе крови: лейкоциты – $3,3 \times 10^9$ /л; эритроциты – $3,68 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 118 г/л; тромбоциты – 285×10^9 /л; нейтрофилы – $0,8 \times 10^9$ /л; лимфоциты – $2,2 \times 10^9$ /л; СОЭ – 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 16 ед/л; АСТ – 23 ед/л; креатинин – 119 мкмоль/л; мочевины – 11,9 ммоль/л; глюкоза – 6,3 ммоль/л; билирубин общий – 10,9 мкмоль/л. По данным электрокардиографии: синусовый ритм, тахисистолия, ЧСС – 90 уд. в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, гипертрофия левого желудочка.

На КТ ОГК: сохраняется гидроторакс слева до 10 мм, справа до 5 мм; в правом легком определяется частичный регресс инфильтративных изменений в правом легком, с сохранением зон матового стекла; определяются сгруппированные очаги, часть из них с тенденцией к слиянию, с нечеткими контурами, отмечается разнонаправленная динамика в нижней доле с регрессом части очагов и появлением новых; в левом легком парамедиастинально в верхней доле сохраняется участок консолидации с умеренным нарастанием объема, регресс очагов с нечеткими контурами в верхней доле.

На основании наличия у пациентки факторов риска (ИСТ – постоянный прием такролимуса, РТПХ, длительное применение ГКС), а также результатов обследования (нейтропения, положительный тест на галактотоманн из БАЛ, высев *Aspergillus spp.* из БАЛ, наличие очаго-инфильтративных изменений по типу матового стекла на КТ ОГК) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких и назначена антимикотическая терапия вориконазолом в стандартных дозах под контролем концентрации такролимуса в крови.

Пациентка также получала сопутствующую терапию: фозиноприл – 10 мг в сутки, торасемид – 2,5 мг в сутки, амлодипин – 2,5 мг в сутки, аторвастатин – 10 мг в сутки, фолиевую кислоту – 10 мг в сутки, железа сульфат – 80 мг в сутки, кальций-D₃ – по 2 таблетки в сутки, магне В₆ – по 1 таблетке 3 раза в день, преднизолон – 7,5 мг в сутки, такролимус – 3 мг в сутки.

Мониторинг уровня концентрации такролимуса в крови проводили 1 раз в 3 дня. При содержании такролимуса 17,1 нг/мл доза препарата была снижена до 2 мг в сутки. Через сутки уровень такролимуса в крови 19,2 нг/мл, что потребовало снижения дозы до 1 мг в сутки. Через 3 дня достигнут уровень такролимуса – 9,2 нг/мл.

На 14-й день госпитализации была выполнена контрольная КТ ОГК, на которой отмечали: регресс инфильтративных изменений правого легкого; уменьшение выраженности воспаления в S2, S4–5, S6, S8 справа; уменьшение объема выпота в левой плевральной полости (рис. 2).

Диагностирована стабилизация состояния, и пациентка была выписана на амбулаторное наблю-

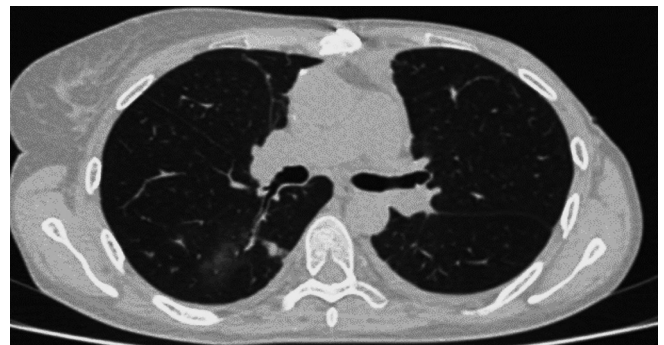
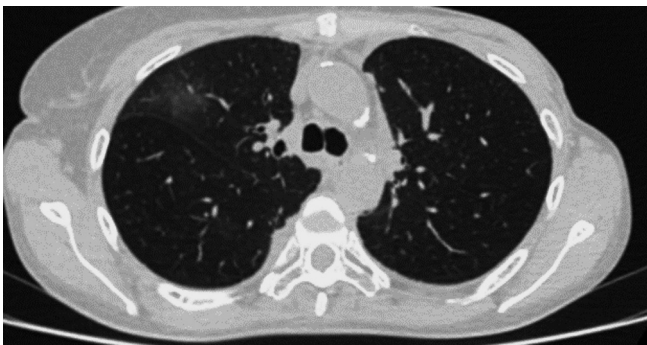


Рис. 1. КТ органов грудной полости: в правом легком зоны «матового стекла» и очаги с тенденцией к слиянию; в левом легком – участок консолидации с умеренным нарастанием объема

Fig. 1. Chest CT scan showing «ground-glass» opacities and confluent foci in the right lung; the left lung demonstrates a region of consolidation with moderate volume enlargement



Рис. 2. КТ ОГП через 14 дней от начала терапии: регресс инфильтративных изменений правого легкого; уменьшение выраженности воспаления в S2, S4–5, S6, S8 справа; уменьшение объема выпота в левой плевральной полости

Fig. 2. Chest CT scan 14 days after initiation of therapy: regression of infiltrative changes in the right lung; decreased inflammatory involvement in segments S2, S4–5, S6, and S8 on the right; reduced pleural effusion in the left pleural cavity

дение. В связи с сохраняющимися факторами риска было рекомендовано продолжить прием вориконазола не менее 2 месяцев под контролем функции печени и с учетом лекарственных взаимодействий с последующим наблюдением в микологической клинике амбулаторно.

АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

В период с сентября 2010 г. по октябрь 2024 г. в регистр включили 23 взрослых пациента с ИА после трансплантации внутренних органов, мужчин – 48%, медиана возраста – 55,5 года (19–67), [Q1 – 49; Q3 – 61].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В большинстве случаев ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почки – 31%, реже после трансплантации легких – 4%. Основные факторы риска развития ИА были связаны с применением иммуносупрессивных препаратов (такролимус, сиролимус и микофенолата мофетил) – 96%, и системных глюкокортикостероидов – 89%. Другими предрасполагающими факторами были: лимфоцитопения (35%), медиана продолжительности составила 20 дней [Q1 – 15; Q3 – 30]; агранулоцитоз (10%), медиана – 7 дней [Q1 – 1; Q3 – 14]. Тяжелая бактериальная инфекция (пневмония, сепсис) предшествовала развитию ИА у 63% пациентов, вирусная пневмония – у 35%, при этом 37% пациентов на момент развития ИА находились в ОРИТ.

Основной локализацией ИА были легкие – 96%. Внелегочные очаги (13%) включали поражение околоносовых пазух и мягких тканей лица, аспергиллез ЦНС и органов брюшной полости.

В клинической картине инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) преобладали неспецифичные симптомы: лихорадка (65%), дыхательная недостаточность (56%) и кашель (41%). В единичных случаях отмечали кровохарканье (4%). Радиологические признаки характеризовались преимущественно инфильтративно-очаговым поражением легких (67%) с преобладанием двустороннего процесса (76%). В 46% случаев ИАЛ сопровождался появлением гидроторакса, и у 12,5% отмечали полости деструкции легочной ткани. У пациентов с вирусной коинфекцией либо находящихся в периоде агранулоцитоза отмечали симптом «матового стекла» (31%).

Диагноз был установлен на основании прямой микроскопии биосубстратов – бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биоптатов – у 50% пациентов, у 35% возбудитель был выделен в культуре. Основным возбудителем ИА был *Aspergillus fumigatus* (73%), реже – *Aspergillus niger* (18%) и *Aspergillus flavus* (9%). Положительный тест на галактоманнан в БАЛ определили у 85% пациентов с ИАЛ. При гистологическом исследовании характерные тонкие гиали-

новые нити мицелия, ветвящегося под углом 45°, визуализировали у 13% пациентов. Сочетание ИА с другими инвазивными микозами (криптококкоз, пневмоцистоз и кандидоз) наблюдали у 17%.

До постановки диагноза ИА эмпирическую терапию препаратами, активными против плесневых микромицетов, проводили 30% пациентов. Таргетную антимикотическую терапию получали все больные (100%). Применяли: вориконазол (87%), эхинокандин (17%), итраконазол (4%). Одному пациенту потребовалась комбинированная антимикотическая терапия (4%). Средняя продолжительность лечения ИА составила 96 дней [Q1 – 38; Q3 – 150]. Общая выживаемость пациентов (в течение 90 дней) – 78%.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В течение первого года жизни после трансплантации наиболее вероятен риск развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), которые возникают в результате хирургических осложнений, донорских инфекций, ранее существовавших инфекций реципиента и т. д. [6]. Риск инфекционных осложнений выше у реципиентов трансплантата сердца, легких и печени по сравнению с трансплантацией почки. Средняя распространенность инвазивных микозов у реципиентов составляет около 5% и зависит от типа трансплантации [7]. Риск развития ИГИ наиболее высокий при трансплантации тонкой кишки (11,6%) и легких (8,6%). Менее часто инвазивные микозы развиваются при трансплантации печени (4,7%), сердца (4%), поджелудочной железы (3,4%) и почек (1,3%) [7, 8]. Наиболее часто диагностируемым плесневым инвазивным микозом является аспергиллез, реже мукомикоз [9, 10]. Число случаев ИА в России тоже растет ежегодно. В 2024 году S. Khostelidi et al. опубликовали данные о 17 пациентах с инвазивным аспергиллезом после трансплантации органов по результатам анализа регистра пациентов [11]. К 2025 году число пациентов выросло почти на 30%.

Инвазивный аспергиллез чаще развивается через 3–6 месяцев после трансплантации органов [6]. Считают, что одним из факторов риска развития ИА является грибковая колонизация. Кумулятивная частота колонизации дыхательных путей плесневыми микромицетами колеблется от 20 до 50% [12]. *Aspergillus spp.* являются наиболее распространенными колонизаторами дыхательных путей среди потенциальных патогенных микромицетов. Скорость грибковой колонизации значительно выше у пациентов с муковисцидозом. M.L. Luong et al. (2014) показали, что у 70% пациентов с муковисцидозом выявляли *Aspergillus spp.* до трансплантации [12]. Безусловно, на развитие инвазивного микоза влияют длительность пребывания в ОРИТ, заместительная почечная терапия, сопутствующая генерализованная бактериальная инфекция, ИВЛ, сахарный диабет, вирусные

инфекции, генетический полиморфизм донора и т. д. [2, 6]. Все эти факторы имеют значение, но ведущим остается применение различных иммуносупрессивных препаратов с целью профилактики отторжения трансплантатов.

Возбудители инвазивных микозов у реципиентов после трансплантации могут поражать практически любой орган. Тем не менее выявлены приоритетные клинические варианты, характерные для каждого вида возбудителя. Наиболее распространенными клиническими формами аспергиллеза являются инвазивный аспергиллез легких (до 74–78%) и аспергиллезный трахеобронхит (5% до 25%) [8], реже встречаются поражение околоносовых пазух (ОНП), центральной нервной системы (ЦНС) и т. д. Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких неспецифичны: больных беспокоят кашель, нарушение дыхания, повышение температуры тела [13].

По данным нашего регистра, основной вид трансплантации у пациентов с ИА – трансплантация сердца (65%). По данным литературы, микотическое поражение грибами рода *Aspergillus* дыхательных путей наблюдают прежде всего у реципиентов легких [8]. У реципиентов легких при проведении бронхоскопии возможно обнаружение язвенных или некротических поражений бронхов, наличие псевдомембран, отделяющихся с образованием язвенного дефекта. Часто подобные дефекты слизистых возникают вокруг линии шва анастомоза. Обструкция центральных дыхательных путей может быть первым проявлением грибкового трахеобронхита, на бронхоскопии обнаруживают фибриновые слизистые пробки, содержащие гифы *Aspergillus* [8]. Наиболее тяжелый вариант – некротизирующая псевдомембранозная форма инвазивного грибкового трахеобронхита, характеризуется отслоением некротического эпителия и подслизистого слоя. Инвазивный трахеобронхитальный аспергиллез (ИТБА) может протекать бессимптомно и выявляться случайно при контрольной бронхоскопии. Ранняя диагностика с помощью рутинной бронхоскопии позволяет диагностировать ИА раньше появления жалоб и соответственно назначить антимикотическую терапию. Наиболее частые осложнения трахеобронхитального аспергиллеза: бронхомаляция, стеноз бронхов, расхождение швов, кровотечение и распространение в паренхиму легкого с дальнейшей диссеминацией [8].

Таким образом, при появлении клинической симптоматики поражения легких у реципиентов внутренних органов (легких, сердца, печени, почек) необходимо выполнение фибробронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на наличие патогенных микроорганизмов, в том числе грибов, а также выполнение теста на галактоманнан (АГ *Aspergillus spp.*).

Критериями постановки диагноза у реципиентов трансплантатов внутренних органов являются выявление факторов риска развития микотической инфекции в совокупности с клиническими и КТ-признаками, а также лабораторными данными [14]. На КТ легких наиболее часто описывают периваскулярное поражение по типу матового стекла (50–60%) в первые 3–5 суток заболевания. Симптом «матового стекла» часто прогрессирует до плотных очагов и инфильтратов с формированием зоны деструкции. Вокруг инфильтратов может формироваться ореол перифокального воспаления (19–53%) [13, 15]. При поражении ОНП чаще визуализируют зоны остеодеструкции. При поражении ЦНС – очаговые изменения головного мозга [15].

Основными методами диагностики являются: микроскопия материала из очага поражения (выявляют тонкий септированный мицелий под углом 45°); культуральное исследование (может быть положительным в 40–50% случаев), обнаружение галактоманнана (ГМ) в БАЛ (чувствительность теста 60% и специфичность 95–98%) [16–18] и ПЦР-тесты (к ДНК *Aspergillus*) [17].

Проводят микроскопию как нативных, так и окрашенных препаратов. Наиболее часто мазок окрашивают по Граму, гематоксилин-эозином, по Цилю–Нильсону, тушью, калькофлюором белым. С учетом быстрого прогрессирования инфекции прямая микроскопия с окраской калькофлюором белым и просмотром в люминесцентном микроскопе является наиболее оперативным методом диагностики [19, 20]. Выявление характерного мицелия грибов в стерильных в норме биосубстратах и БАЛ в сочетании с факторами риска, клиническими и инструментальными данными является одним из основных критериев постановки диагноза. Следует отметить, что хранение материала в холодильнике, гомогенизация его перед посевом могут уменьшать вероятность выделения микромицетов в культуре. Идентификацию культур проводят на основании макроморфологических и микроморфологических признаков микромицетов, а также молекулярных методов. Гистологическое исследование с использованием специфических красителей (метенамин-серебра по Грокотту (GMS) и применение реактива Шиффа – ПАС-реакция) позволяет визуализировать элементы грибов в тканях и демонстрирует степень инвазии (наличие воспаления, некроза) [14].

Выявление ГМ является одним из основных диагностических тестов. J. Gavalda et al. (2014) в своем метаанализе показали, что чувствительность теста на ГМ в крови у реципиентов органов составляет 30% [21]. Специфичность теста снижается за счет потенциальных ложноположительных результатов, поэтому ГМ не следует использовать для рутинной диагностики или мониторинга лечения. Наиболее

значимым тестом для диагностики ИА является обнаружение ГМ в БАЛ, чувствительность теста 60% и специфичность 95–98% [22, 23].

Разработаны ПЦР-тесты для амплификации ДНК грибов *Aspergillus*. ПЦР обычно проводится на образцах крови и БАЛ. Важно отметить, что тест ПЦР, выполненный в респираторном образце, будет демонстрировать наличие ДНК микромицетов как при колонизации, так и при инвазивном процессе [24]. Действующие международные клинические рекомендации ESCMID и EORTC/MSG не позволяют использовать только методику ПЦР для постановки диагноза, поскольку не проводили процессы стандартизации и валидации этих систем в независимых исследованиях [25].

Идентификацию микромицетов проводят с использованием матричного лазерного масс-спектрометра (MALDI-TOF) [24,26]. Наиболее распространенными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (73%), *A. flavus* (14%) и *A. terreus* (8%), однако также встречаются и редкие виды *Aspergillus* [26]. Эти данные подтверждает и наше наблюдение.

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ

Основная тактика ведения пациентов аналогична разработанным стратегиям терапии для других групп иммуносупрессированных пациентов [27].

Первичную антимикотическую профилактику назначают всем пациентам с массивной колонизацией микромицетами слизистых дыхательного и желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. Эмпирическая антимикотическая терапия рекомендована при наличии клинических признаков локальной или генерализованной инфекции без ответа на

стандартную антибактериальную терапию 96 часов. Этиотропная терапия назначается после получения результатов диагностических тестов с учетом выявленного возбудителя и нозологической формы [28].

Т. Senoner et al. в 2023 году показали, что противогрибковая профилактика при трансплантации печени значительно снижает риск доказанного инвазивного микоза (ОШ 0,37, 95% ДИ 0,19–0,72, $p = 0,003$). При использовании антимикотической профилактики смертность в специализированных отделениях от грибковых инфекций значительно снижается (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,10–0,83, $p = 0,02$), хотя это не приводит к снижению смертности от всех причин (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,54–1,39, $p = 0,55$). При отсутствии противогрибковой профилактики ИГИ возникают у 36% пациентов, перенесших трансплантацию [29]. Поэтому рекомендуется целенаправленная профилактика противогрибковыми препаратами, активными против *Aspergillus spp.*, пациентам после трансплантации легких при наличии предшествующей колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.* Оптимальная продолжительность целенаправленной профилактики не установлена, в среднем проводится в течение 2–3 недель [30].

Согласно современным представлениям, для лечения ИА препаратами выбора являются вориконазол и изавуконазол (табл.). В связи с тем что возможность проведения клинических исследований у реципиентов ограничена, используют опыт лечения ИА у других категорий пациентов [14, 31, 32].

Известно, что вориконазол активно метаболизирует через систему цитохромов P450, что ограничивает его применение у реципиентов трансплантатов внутренних органов в связи с возможными лекарственными взаимодействиями, прежде всего с имму-

Таблица

Лечение инвазивного аспергиллеза
Therapeutic approaches to invasive aspergillosis

Противогрибковые лекарственные средства	Сила рекомендаций и уровень доказательности	
Вориконазол внутривенно 6 мг/кг/сут 2 раза в первые сутки, затем 4 мг/кг/сут 2 раза в сутки; или 400 мг 2 раза в первые сутки внутрь, затем 200 мг 2 раза в сутки (вне зависимости от приема пищи)	A	I
Изавуконазол 200 мг три раза в день в первые 2 суток, затем 200 мг в сутки внутривенно или внутрь	A	I
Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут внутривенно капельно	B	II
Каспофунгин 70 мг в первые сутки, затем 50 мг в сутки внутривенно капельно	C	II
Микафунгин 100 мг внутривенно капельно	C	III
Итраконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь (суспензия или таблетки)	C	III
Липидный комплекс АмВ 5 мг/кг/сут внутривенно капельно	C	III
Комбинированная терапия анидулафунгин (200 мг в первые сутки, затем 100 мг в сутки) + вориконазол (в стандартной дозе)	C	I
Другие комбинации в качестве стартовой терапии	C	III
Амфотерицина В дезоксихолат	D	I

носупрессивными препаратами. Важным пунктом в стратегии лечения пациентов с множественными лекарственными взаимодействиями становится терапевтический лекарственный мониторинг [14].

Тем не менее вориконазол был успешно использован у реципиентов сердца, легких и печени в качестве первой линии терапии ИА [14]. Изавуконазол отличается более лучшим профилем безопасности [14, 33] и может назначаться в тех случаях, когда вориконазол неэффективен.

Альтернативным противогрибковым агентом, рекомендованным при терапии ИА, является липосомальный амфотерицин В (Л-АМВ), который активен *in vitro* против большинства видов плесневых грибов [14, 32, 34]. Однако следует помнить, что некоторые виды *Aspergillus* (например, *Aspergillus terreus*) могут быть устойчивы к этому противогрибковому препарату. Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) не рекомендуются в качестве терапии первой линии, поскольку они проявляют только фунгистатическую (не фунгицидную) активность против *Aspergillus spp.* Их применение можно рассмотреть в сочетании с вориконазолом, изавуконазолом или липосомальным амфотерицином В [14, 32, 34].

Продолжительность терапии для ИА обычно составляет 12 недель, но может варьировать от 6 до >50 недель [14, 35]. Многие факторы могут влиять на длительность применения противогрибковых препаратов: первичный ответ на стартовую терапию, иммунный статус пациента, активность основного заболевания. Рекомендуется продолжать лечение до тех пор, пока все клинические и КТ-признаки инфекции не будут разрешены, а микологические тесты не станут негативны. Важным этапом терапии у реципиентов трансплантатов органов является снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, а также контроль функции трансплантата [36]. Patterson et al. (2016), а также другие экспертные группы рекомендуют, чтобы терапия продолжалась не менее 6–12 недель, в зависимости от локализации, распространенности ИА, степени и продолжительности иммуносупрессии [20].

ВЫВОДЫ

Согласно полученным нами данным, ИА может развиваться на фоне иммуносупрессивной терапии у реципиентов внутренних органов. Наиболее часто, по данным нашего регистра, ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почек – 31%, легких – 4%. Преимущественным клиническим вариантом является поражение легких – 96%. Наиболее эффективный метод диагностики – определение галактоманна в БАЛ (85%). Основной возбудитель ИА у пациентов после трансплантации органов – *Aspergillus fumigatus* (73%). Общая 12-недельная выживаемость наблюдаемых нами пациентов – 78%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай, анализ данных регистра и обзор литературы демонстрируют, что диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у реципиентов внутренних органов являются серьезной проблемой для врачей клиницистов и микробиологов. Прогресс современных методов диагностики может способствовать раннему выявлению заболевания, что особенно важно у иммунокомпрометированных пациентов, вынужденных пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты. Правильный выбор и раннее начало противогрибковой терапии увеличивают шансы на выживаемость и выздоровление пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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. EDN YHAXVI.
2. Pata R, Kristeva J, Kosuru B. Pneumonia in Transplant Recipients: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Cureus*. 2024 Nov 14; 16 (11): e73669. doi: 10.7759/cureus.73669.
3. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2018; 20 (4): e12898. doi: 10.1111/tid.12898.
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ 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.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620879 Российская Федерация. «Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): № 2023620528: заявл. 01.03.2023; опубл. 14.03.2023 / О.В. Шадринова, С.Н. Хостелиди, Н.Н. Климко; заявитель ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Certificate of state registration of the database No. 2023620879 Russian Federation. «Invasive aspergillosis in adult patients» («Database on the results of consultations at the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology»): O.V. Shadrivova, S.N. Hostelidi,

- N.N. Klimko; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. EDN VPJAHY.
6. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG et al. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J J Transplant Soc.* 2014; 16: 171–187. doi: 10.1111/tid.12203.
 7. Patel MH, Patel RD, Vanikar AV et al. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study. *Ren Fail.* 2017 Nov; 39 (1): 294–298. doi: 10.1080/0886022X.2016.1268537.
 8. Samanta P, Clancy CJ, Nguyen MH et al. Fungal infections in lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2021 Nov; 13 (11): 6695–6707. doi: 10.21037/jtd-2021-26.
 9. Хостелиди СН, Шадринова ОВ, Шагдильева ЕВ и др. Инвазивные микозы, вызванные мицелиальными грибами, у пациентов после трансплантации внутренних органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (S): 219–220. Khostelidi SN, Shadrivova OV, Shagdileeva EV et al. Invasive mycoses caused by filamentous fungi in patients after internal organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (S): 219–220. doi: 10.15825/1995-1191-2024-S-219-220.
 10. Хостелиди СН, Козлова ОП, Шагдильева ЕВ и др. Мукормикоз у реципиентов трансплантатов внутренних органов (описание клинических случаев и обзор литературы). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (3): 56–65. Khostelidi SN, Kozlova OP, Shagdileeva EV et al. Invasive mycoses caused by filamentous fungi in patients after internal organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (3): 56–65. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-56-65. EDN HNPVRD.
 11. Khostelidi SN, Kozlova OP, Shadrivova OV et al. Invasive fungal infections after solid organ transplantation (St. Petersburg, Russia). *ABSTRACT BOOK: 3rd Balkan Conference on Medical Mycology and Mycotoxicology, Belgrade, Serbia, 10–12 октября 2024 года. Belgrade: Serbian Society of Medical Mycology,* 2024: 89. EDN HZYZTU.
 12. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2014 Feb 15; 97 (3): 351–357. doi: 10.1097/01.TP.0000437434.42851.d4.
 13. Хостелиди СН. Клинико-лабораторные особенности внутрибольничного инвазивного аспергиллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010; 22. Khostelidi SN. Clinical and laboratory features of nosocomial invasive aspergillosis: Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. St. Petersburg, 2010; 22. EDN QHFIBR.
 14. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH 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.
 15. Varotto A, Orsatti G, Crimi F et al. Radiological Assessment of Paediatric Fungal Infections: A Pictorial Review with Focus on PET/MRI. *In vivo.* 2019; 33 (6): 1727–1735. doi: 10.21873/invivo.11663.
 16. 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 (3): 261–282. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.007.
 17. Imbert S, Meyer I, Palous M, Brossas JY et al. *Aspergillus* PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis and prognosis of aspergillosis in patients with hematological and non-hematological conditions. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1877. doi: 10.3389/fmicb.2018.01877.
 18. Игнатьева СМ, Шадринова ОВ, Шурпицкая ОА и др. Определение галактоманна *Aspergillus spp.* В бал больных COVID-ассоциированным инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии.* 2023; 25 (2): 115. Ignatieva SM, Shadrivova OV, Shurpitskaya OA et al. Determination of galactomannan from *Aspergillus spp.* In patients with COVID-associated invasive aspergillosis. *Problems of medical mycology.* 2023; 25 (2): 115. EDN UKTCPI.
 19. Terrero-Salcedo D. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (6): e01487-19. doi: 10.1128/JCM.01487-19.
 20. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (4): e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
 21. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep; 20 Suppl 7: 27–48. doi: 10.1111/1469-0691.12660.
 22. Boch T, Buchheidt D, Spiess B, Miethke T, Hofmann WK, Reinwald M. Direct comparison of galactomannan performance in concurrent serum and bronchoalveolar lavage samples in immunocompromised patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2016; 59 (2): 80–85. doi: 10.1111/myc.12434.
 23. Singh N, Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI et al. Performance characteristics of Galactomannan and beta-d-Glucan in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2015; 99 (12): 2543–2550. doi: 10.1097/TP.0000000000000763.
 24. Haidar G, Falcione BA, Nguyen MH. Diagnostic modalities for invasive mould infections among hematopoietic stem cell transplant and solid organ recipients: performance characteristics and practical roles in the clinic. *Journal of Fungi.* 2015; 1 (2): 252–276. doi: 10.3390/jof1020252.
 25. Imbert S, Gauthier L, Joly I, Brossas JY et al. *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and

- nonneutropenic patients. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (6): 562e1–562e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.027.
26. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 24; 21 (1): 296. doi: 10.1186/s12879-021-05958-3.
 27. Андреев СС, Бронин ГО, Епифанова НЮ и др. Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. *Онкогематология.* 2024; 19 (1): 99–112. Andreev SS, Bronin GO, Epifanova NYu et al. Advantages of early administration of antimycotic therapy in hematological patients. *Oncohematology.* 2024; 19 (1): 99–112. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112. EDN NOYKAI.
 28. Bitterman R, Marinelli T, Husain S. Strategies for the Prevention of Invasive Fungal Infections after Lung Transplant. *J Fungi.* 2021; 7: 122. doi: 10.3390/jof7020122.
 29. Senoner T, Breitkopf R, Treml B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2023; 12: 3238. doi: 10.3390/jcm12093238.
 30. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13544. doi: 10.1111/ctr.13544.
 31. Клишко НН, Хостелиди СН, Борзова ЮВ и др. Внутрибольничный инвазивный аспергиллез у онкогематологических больных. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2011; 4 (3): 228–234. Klimko NN, Khostelidi SN, Borzova YuV et al. Nosocomial invasive aspergillosis in hematological oncology patients. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* 2011; 4 (3): 228–234. EDN QALBGP.
 32. Клясова ГА. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. *Онкогематология.* 2021; 16 (4): 31–39. Klyasova GA. New possibilities for the treatment of invasive aspergillosis. *Oncohematology.* 2021; 16 (4): 31–39. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39. EDN LIRRGQ.
 33. Веселов АВ. Изавуконазол – новый противогрибковый препарат класса триазолов. Проблемы медицинской микологии. 2015; 17 (4): 18–24. Veselov AV. Isavuconazole is a new antifungal drug of the triazole class. *Problems of medical mycology.* 2015; 17 (4): 18–24. EDN VEDMSV.
 34. Шадривова ОВ. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза: Дис. ... канд. мед. наук. 2015; 126. Shadrivova OV. Clinical and immunological features of invasive aspergillosis: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2015; 126. EDN TYJMMI.
 35. Richardson M, Bowyer P, Sabino R. The human lung and Aspergillus: You are what you breathe in? *Medical Mycology.* 2019; 57 (Suppl. 2): S145–S154. doi: 10.1093/mmy/myy149.
 36. Singh NM, Husain S, The AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2013; 13: 228–241. doi: 10.1111/ajt.12115.

Статья поступила в редакцию 4.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 4.02.2025