

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Инвазивные микозы у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина, Г.А. Клясова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4***Контакты:** Дарья Александровна Миронова mrnvdaria@gmail.com

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – неперенная составляющая лечения ряда гематологических заболеваний. За последние годы отмечаются рост трансплантационной активности по всему миру, увеличение доли альтернативных доноров. Несмотря на противогрибковую профилактику, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток сохраняется высокий риск развития инвазивного микоза.

В обзоре представлено современное состояние проблемы по факторам риска, частоте и структуре инвазивных микозов у этой категории больных.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, инвазивный микоз, противогрибковая профилактика, инвазивный аспергиллез, нейтропения, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Миронова Д.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы. Онкогематология 2025;20(3):84–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Invasive fungal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells: current state of the problem

D.A. Mironova, L.A. Kuzmina, G.A. Klyasova*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Daria Aleksandrovna Mironova mrnvdaria@gmail.com

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a standard treatment option for a variety of hematological disorders. In recent years, there has been observed an increase in transplantation activity worldwide as well as in use of alternative donors. Despite introduction of antifungal prophylaxis, recipients of allogeneic hematopoietic stem cells still have a high risk of invasive fungal disease.

This review represents risk factors, frequency and structure of invasive fungal disease in this category of patients.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, invasive fungal disease, antifungal prophylaxis, invasive aspergillosis, neutropenia, graft-versus-host disease

For citation: Mironova D.A., Kuzmina L.A., Klyasova G.A. Invasive fungal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells: current state of the problem. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):84–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-84-96>

Введение

Число проводимых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) неуклонно растет в последние годы. Согласно отчету Европейского общества трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation Society, EBMT) число алло-ТГСК в 2019 г. выросло в 9 раз

по сравнению с 1990 г. (рис. 1, а) [1]. Так, в 1990 г. выполнено 2137 алло-ТГСК, а в 2019 г. — 19 798. Также увеличилось число стран, выполняющих алло-ТГСК: в 1990 г. алло-ТГСК выполняли в 143 клинических центрах 20 стран, а в 2019 г. — уже в 700 центрах 51 страны. Кроме того, с 2015 г. отмечается ежегодный прирост числа алло-ТГСК от альтернативных доноров

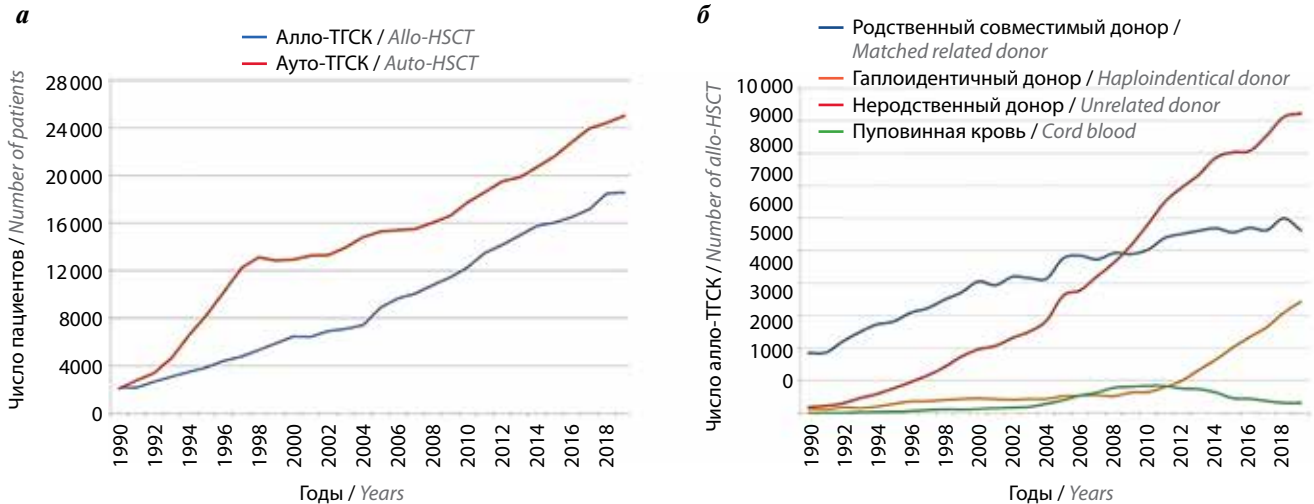


Рис. 1. Число трансплантаций аллогенных (алло-ТГСК) и аутологичных (ауто-ТГСК) гемопоэтических стволовых клеток с 1990 по 2019 г. (а) и зависимость от типа донора (б) по данным Европейского общества трансплантации костного мозга [1]

Fig. 1. Transplantation activity from 1990 to 2019 (a) and due to donor type (b), European Bone Marrow Transplantation Society data [1]. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

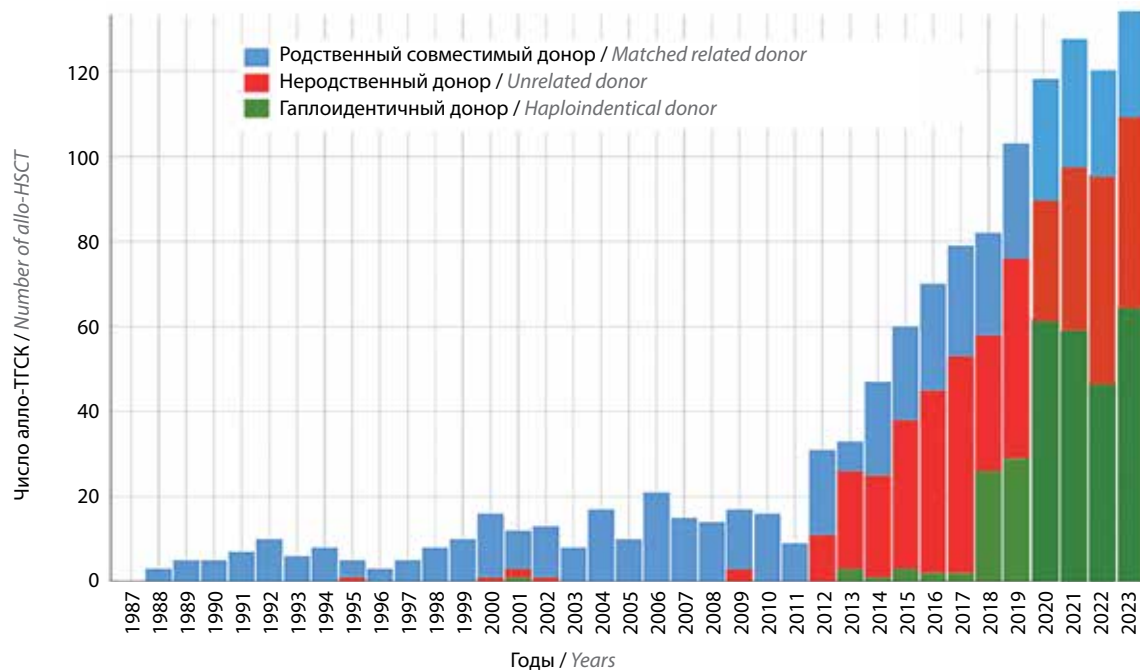


Рис. 2. Динамика трансплантационной активности в НМИЦ гематологии: собственные данные. Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 2. Transplantation activity in National Medical Research Center for Hematology, Moscow, own unpublished data. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(рис. 1, б). Так, в 2019 г. выполнено 1625 алло-ТГСК от родственных доноров, из них 42 % – от гаплоидентичных доноров. С 2018 по 2019 г. число алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров увеличилось на 11 %, от неродственных доноров – всего на 1,2 %, а от родственных НЛА-идентичных, напротив, сократилось на 6 %. Также выбор источника трансплантата у пациентов с гаплоидентичным донором изменился в сторону использования периферических гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на 17,8 %, а применение костного мозга, наоборот, уменьшилось на 6,8 %.

Тенденция увеличения трансплантационной активности регистрируется и в России. В 2018 г. в нашей стране было выполнено 606 алло-ТГСК, и этот показатель был в 6 раз выше по сравнению с 2003 г. [2]. В НМИЦ гематологии также отмечается рост числа выполняемых алло-ТГСК с увеличением доли трансплантаций от альтернативных доноров [3]. До 2012 г. число алло-ТГСК составляло не более 20 в год, но с 2014 г. наблюдается их увеличение, и с 2018 г. выполняется более 80 алло-ТГСК в год, а в 2023 г. выполнено 140 алло-ТГСК (рис. 2). С 2009 по 2023 г.

практически половина (48 %) алло-ТГСК в НМИЦ гематологии была выполнена от неродственных доноров.

Частота, спектр возбудителей и факторы риска инвазивных микозов

Пациенты после алло-ТГСК предрасположены к развитию инвазивных микозов (ИМ) различной этиологии на разных этапах иммунной реконституции [4, 5]. Частота ИМ у пациентов после алло-ТГСК, по данным разных исследований, варьирует от 3,4 до 14 %, причем в большинстве случаев их развитие происходит на фоне противогрибковой профилактики [6–14].

Многоцентровые исследования по анализу частоты, структуры и спектра ИМ у пациентов в разные сроки после алло-ТГСК крайне разнообразны (табл. 1). В дизайн одних исследований включены одновременно пациенты после ауто-ТГСК и алло-ТГСК, других — только после алло-ТГСК. В некоторых исследованиях не представлены данные о проводимой противогрибковой профилактике и атрибутивной летальности.

Одно из первых крупных многоцентровых ретроспективных исследований было проведено в Испании и включило 395 пациентов только после алло-ТГСК (1996–2000 гг.) [9]. Большинство пациентов ($n = 314$; 79 %) в период нейтропении не получали профилактику антимикотиками с активностью против плесневых грибов. Частота развития ИМ составила 14 %. В структуре ИМ доминировал инвазивный аспергиллез (ИА) — 64 %; далее следовали инвазивный кандидоз (ИК) — 24 %, мукормикоз — 6 % и ИМ, вызванные другими возбудителями, — 6 %. Развитие ИА преобладало на поздних сроках (>90 дней) после приживления трансплантата — 49 %; на ранних сроках после приживления (21–90 дней) — 32 %; до приживления (<21 дня) — 19 %.

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании (1999–2003 гг., Италия) при анализе 1249 пациентов после алло-ТГСК частота ИМ была ниже и составила 8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–9,4), из них ИМ плесневой этиологии — 6,7 % (95 % ДИ 5,4–8,2; $n = 84$), дрожжевой — 1,1 % (95 % ДИ 0,6–1,8; $n = 14$) [10]. Авторы исследования проанализировали распределение ИМ у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от типа донора. Наибольшая частота ИМ отмечена после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров — 9,2 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 69$); далее — от неродственных HLA-идентичных доноров — 7,1 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 23$); меньше — от гаплоидентичных доноров — 3,3 % (95 % ДИ 7,3–11,5; $n = 6$). Всего среди пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК зарегистрирован 121 случай ИМ. Аналогично упомянутому исследованию из Испании в структуре ИМ преобладал ИА (81 %), далее следовали ИК (14 %), фузариоз (3 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (2 %). Среди пациентов с возникшим ИМ профилактику флуконазолом получали 47 (39 %),

местными полиенами — 29 (24 %), итраконазолом — 25 (21 %), липосомальным амфотерицином В — 10 (8 %), вориконазолом — 6 (5 %), другими антимикотиками — 4 (3 %). Большинство ИМ, вызванных плесневыми грибами (64 %), и половина ИМ, вызванных дрожжевыми грибами, развились после 100-го дня. Общая летальность среди всех пациентов после алло-ТГСК составила 5,7 % (95 % ДИ 4,5–7,1), но среди пациентов с ИМ достигла 72 % (95 % ДИ 63,0–80,6). Летальность от ИА составила 77,2 % (95 % ДИ 67,0–85,5), от ИК — 57,1 % (95 % ДИ 31,1–80,4). Исследователи также сравнили результаты летальности пациентов с ИМ, получавших для профилактики системные антимикотики ($n = 92$) и местные полиены ($n = 29$). Летальность больных с ИМ, возникшим на фоне профилактики антимикотиками системного действия, была статистически значимо выше (78 %) в сравнении с пациентами, у которых ИМ развился на фоне профилактики местными полиенами (52 %; отношение рисков (ОР) 4,89; 95 % ДИ 1,53–15,6; $p = 0,01$). Авторы исследования связывают полученные результаты летальности с тем, что системная профилактика флуконазолом снижала вероятность развития ИК, но могла predispose к развитию другой тяжелой инфекции, к которой относится ИА.

В проспективное многоцентровое исследование TRANSNET (США) включены 16 200 пациентов после ТГСК (2001–2006 гг.), из них после алло-ТГСК — 6666 [7]. Авторами проанализированы 2 когорты пациентов с ИМ после ТГСК: в 1-ю когорту включены 875 пациентов с ИМ и ТГСК до 2001 г., во 2-ю — 639 пациентов после ТГСК, выполненной в 2001–2006 гг. Анализ профилактики антимикотиками не входил в задачи исследования. Частота ИМ в течение 12 мес после ауто-ТГСК и алло-ТГСК проанализирована только среди 639 больных и составила 3,4 (0,9–13,2) %. В отличие от предыдущего исследования наибольшая кумулятивная частота ИМ в течение 12 мес после ТГСК зарегистрирована при трансплантациях от гаплоидентичных доноров и составила 8,1 %; далее — от неродственных HLA-идентичных доноров (7,7 %), родственных HLA-идентичных доноров (5,8 %); у пациентов после ауто-ТГСК — всего 1,2 % (рис. 3).

Среди пациентов после ТГСК, выполненной до 2001 г. (1-я когорта), выявлено 983 ИМ у 875 реципиентов ГСК, из которых доказанных ИМ — 56 % ($n = 554$) случаев, вероятных — 44 % ($n = 429$). В структуре ИМ преобладал ИА (43 %; $n = 425$), далее следовали ИК (28 %; $n = 276$), мукормикоз (8 %; $n = 77$), фузариоз (3 %; $n = 31$) и ИМ, вызванные другими дрожжами и плесневыми грибами (21 %; $n = 205$). Среди возбудителей ИА преобладали *Aspergillus fumigatus* — 44 % (187 из 425), далее следовали *Aspergillus niger* (9 %; $n = 36$), *Aspergillus flavus* (7 %; $n = 31$), *Aspergillus terreus* (5 %; $n = 22$). Более чем 1 видом *Aspergillus* были обусловлены 6 % ($n = 27$) случаев ИА. Наиболее распространенным возбудителем при ИК были *Candida glabrata*

Таблица 1. Частота, основные возбудители и исходы инвазивных микозов (ИМ) у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по данным литературы
Table 1. Incidence, etiology and outcomes of invasive fungal disease (IFD) in recipients of hematopoietic stem cells according to literature

Авторы, страна Authors, country	Тип исследования, годы Type and year of trial	Число пациен- тов Number of patients	Противогрибковая профилактика Antifungal prophylaxis	Частота ИМ, % IFD incidence, %	Основные варианты ИМ Type of IFD	Атрибутивная летальность (в течение 90 дней), % Attributable mortality (during 90 days), %
R. Martino и соавт., Испа- ния [9] R. Martino et al., Spain [9]	Ретроспектив- ное, 1996–2000 Retrospective, 1996–2000	395 (алло- ТГСК) 395 (allo-HSCT)	73 % флуконазол, 17 % итра- коназол, 4 % амфотерицин В 73 % fluconazole, 17 % itraconazole, 4 % amphotericin B	14	64 % ИА, 20 % ИК, 6 % мукор- микоз, 6 % ИМ, вызванные другими возбудителями 64 % IA, 20 % IC, 6 % mucormycosis, 6 % IFD caused by other pathogens	Нет данных No data
L. Pagano и соавт., Италия [10] L. Pagano et al., Italy [10]	Ретроспектив- ное, 1999–2003 Retrospective, 1999–2003	1249 (алло- ТГСК) 1249 (allo-HSCT)	39 % флуконазол, 24 % мест- ные полиены, 21 % итракона- зол, 8 % липосомальный амфотерицин В, 5 % ворико- назол, 3 % другое 39 % fluconazole, 24 % topical polyenes, 21 % itraconazole, 8 % liposomal amphotericin B, 5 % voriconazole, 3 % other	8	81 % ИА, 14 % ИК, 3 % фузари- оз, 2 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 81 % IA, 14 % IC, 3 % fusariosis, 2 % IFD caused by other mold fungi	72 (нет данных) 72 (no data)
D. P. Kontoyiannis и соавт., США [7] D. P. Kontoyiannis et al., USA [7]	Проспективное, 2001–2005 Prospective, 2001–2005	9534 (авто- ТГСК); 6666 (алло-ТГСК) 9534 (auto- HSCT); 6666 (allo-HSCT)	Нет данных No data	3,4	43 % ИА, 28 % ИК, 8 % мукор- микоз, 10 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 43 % IA, 28 % IC, 8 % mucormycosis, 10 % IFD caused by other mold fungi	51
D. Neofytos и соавт., США [6] D. Neofytos et al., USA [6]	Проспективное, 2004–2007 Prospective, 2004–2007	234 (авто-ТГСК и алло-ТГСК) 234 (auto-HSCT and allo-HSCT)	Нет данных No data	Нет данных No data	57 % ИА, 25 % ИК, 7 % мукор- микоз, 8 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 57 % IA, 25 % IC, 7 % mucormycosis, 8 % IFD caused by other mold fungi	80
M. Nucci и соавт., Брази- лия [11] M. Nucci et al., Brazil [11]	Проспективное, 2007–2009 Prospective, 2007–2009	378 (алло- ТГСК) 378 (allo-HSCT)	81 % флуконазол, 1 % итра- коназол, 4 % вориконазол, 4 % амфотерицин В 81 % fluconazole, 1 % itraconazole, 4 % voriconazole, 4 % amphotericin B	11	35 % фузариоз, 30 % ИА, 17 % ИК, 12 % гиахофтомикоз 35 % fusariosis, 30 % IA, 17 % IC, 12 % hyalohyphomycosis	Нет данных No data
C. Girmenia и соавт., Италия [8] C. Girmenia et al., Italy [8]	Проспективное, 2008–2010 Prospective, 2008–2010	1858 (алло- ТГСК) 1858 (allo-HSCT)	75 % флуконазол, 14 % пре- параты, активные в отноше- нии плесневых грибов, 5 % вторичная профилактика 75 % fluconazole, 14 % mold-active antifungals, 5 % secondary prophylaxis	9	81 % ИА, 11 % ИК, 4 % мукор- микоз, 2 % фузариоз, 1 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами, 1 % редкие дрожжи 81 % IA, 11 % IC, 4 % mucormycosis, 2 % fusariosis, 1 % IFD caused by other mold fungi, 1 % rare yeasts	46,3

Окончание табл. 1
End of table 1

Авторы, страна Authors, country	Тип исследования, годы Type and year of trial	Число пациен- тов Number of patients	Противогрибковая профилактика Antifungal prophylaxis	Частота ИМ, % IFD incidence, %	Основные варианты ИМ Type of IFD	Атрибутивная летальность (в течение 90 дней), % Attributable mortality (during 90 days), %
L. Gao и соавт., Китай [14] L. Gao et al., China [14]	Проспективное, 2011 Prospective, 2011	1053 (алло- ТГСК) 1053 (allo-HSCT)	61 % флуконазол, 22 % итраконазол, 19 % вориконазол 61 % fluconazole, 22 % itraconazole, 19 % voriconazole	9	33 % ИА, 13 % ИК, 54 % ИМ не идентифицированы 33 % IA, 13 % IC, 54 % of IFD not identified	31,3 (нет данных) 31.3 (no data)
S. Kuster и соавт., Швейцария [12] S. Kuster et al., Switzerland [12]	Проспективное, 2009–2013 Prospective, 2009–2013	479 (алло- ТГСК) 479 (allo-HSCT)	Нет данных No data	8,5	8,5 % ИМ, вызванные плесне- выми грибами; 2,3 % ИК 8.5 % IFD caused by molds; 2.3 % IC	60
L. Souza и соавт., Бразилия [13] L. Souza et al., Brazil [13]	Проспективное, 2015–2016 Prospective, 2015–2016	71 (алло-ТГСК) 71 (allo-HSCT)	68 % флуконазол, 17 % микафунгин, 11 % препараты, активные в отношении плесневых грибов 68 % fluconazole, 17 % micafungin, 11 % mold-active antifungals	11	50 % ИА, 38 % ИК, 12 % ИМ, вызванные другими плесневыми грибами 50 % IA, 38 % IC, 12 % IFD caused by other mold fungi	Нет данных No data

Примечание. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ИА — инвазивный аспергиллез; ИК — инвазивный кандидоз; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; IA — invasive aspergillosis; IC — invasive candidiasis; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

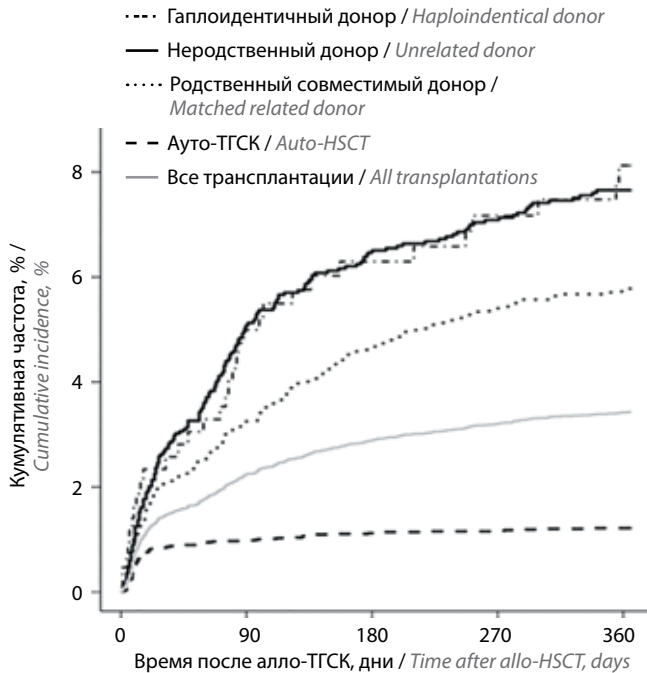


Рис. 3. Кумулятивная частота инвазивных микозов в течение 12 мес среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток от разных доноров [7]. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 3. Cumulative incidence of invasive fungal disease within 12 months among hematopoietic stem cell recipients depending on donor [7]. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

(33 %; $n = 92$), далее следовали *Candida albicans* (20 %; $n = 55$). В более ранние сроки после ТГСК возникал ИК (61-й день), далее следовали ИА (99-й день), фузариоз (123-й день) и мукормикоз (135-й день). В течение 60 дней до диагностики ИМ нейтропения зарегистрирована в 57 % ($n = 563$) случаев, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — в 61 % ($n = 590$). В 70 % ($n = 606$) случаев ИМ развился у пациентов после миелоаблативного предтрансплантационного режима кондиционирования. Также проведен анализ частоты ИМ в зависимости от трансплантационной активности центра. К группе высокого риска развития ИМ исследователи отнесли центры, у которых в структуре трансплантаций доля алло-ТГСК составляла ≥ 44 % (44–91 %), к группе низкого риска — < 44 % (2–39 %). В каждом центре, включенном в исследование, вне зависимости от градации центров выполнено не менее 20 ауто-ТГСК. Частота ИМ в центрах высокого риска составила 6 %, в центрах низкого риска — 3 %. Выявлены сезонные изменения в кумулятивной частоте ИМ, наиболее высокой она была с мая по август 2004 г. — 4,9 %.

В другом многоцентровом проспективном исследовании, РАТН (США), авторы проанализировали структуру ИМ среди реципиентов алло-ТГСК и ауто-ТГСК [6]. С 2004 по 2007 г. включены 234 пациента, у которых развилось 250 эпизодов ИМ. Большинству

(68,8 %) пациентов выполнена алло-ТГСК, включая 39,1 % ($n = 63$) — от родственного HLA-идентичного донора; 36,6 % ($n = 59$) — от неродственного HLA-идентичного донора; 19,3 % ($n = 31$) — от неродственного частично совместимого донора; 5 % ($n = 8$) — от гаплоидентичного донора. У 36 % ($n = 58$) пациентов развилась острая РТПХ (ОРТПХ) II–IV степеней или хроническая РТПХ (хрРТПХ). В структуре ИМ ведущую позицию занимал также ИА — 59,2 % ($n = 148$), далее следовали ИК — 24,8 % ($n = 62$), мукормикоз — 7,2 % ($n = 18$) и микозы, вызванные другими плесневыми грибами, — 6,8 % ($n = 17$). В этом исследовании в более ранний период отмечено развитие ИА с медианой 83 (3–6542) дня, далее следовали ИК — 108 (0–2219) дней, мукормикоз и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами, — 162 (7–932) дня. Наиболее высокая 12-недельная атрибутивная летальность отмечена у пациентов с ИМ, вызванным редкими плесневыми грибами, — 80 % (12 из 15 пациентов), далее следовали мукормикоз — 64,3 % (9 из 14 пациентов), ИК — 48,9 % (22 из 45 пациентов), ИА — 35,5 % (38 из 107 пациентов) ($p < 0,001$).

В Бразилии в ходе многоцентрового проспективного исследования (2007–2009 гг.) кумулятивная частота ИМ у 378 пациентов после алло-ТГСК в течение 1-го года составила 11 % с медианой времени развития 53 (19–232) дня [11]. У больных преобладала профилактика флуконазолом (81 %), реже назначали другие антимикотики (вориконазол — 4 %, амфотерицин В — 4 %, итраконазол — 1 %). Примечательно, что в структуре ИМ доминировал фузариоз (35 %), далее следовали ИА (30 %) и ИК (17 %). Частота фузариоза составила 5,2 %, ИК — 2,4 %, ИА — 2,3 %. В 2015 г. в проспективном исследовании этой же группой авторов проанализированы данные 71 пациента после алло-ТГСК [13]. Частота ИМ осталась прежней и составила 11,3 %, но в их структуре 1-е место занял ИА (50 %), далее следовали ИК (38 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (12 %). Различия в структуре ИМ в разные периоды исследования в одних и тех же центрах Бразилии авторы объясняют поздним внедрением определения галактоманнана — теста ранней диагностики ИА — в лабораторную практику.

В крупномасштабном многоцентровом проспективном исследовании в Италии проанализированы данные 1858 пациентов только после алло-ТГСК, проведенной с 2008 по 2010 г. [8]. В период нейтропении первичная противогрибковая профилактика реципиентам аллогенных ГСК проводилась в 75,4 % ($n = 1401$) случаев флуконазолом, в 14,1 % ($n = 263$) — антимикотиками с активностью против плесневых грибов. Вторичная профилактика антимикотиками назначена 4,9 % ($n = 92$) пациентов, у 5,5 % ($n = 102$) профилактика отсутствовала. ИМ развился у 8,8 % ($n = 164$) пациентов. В структуре ИМ также преобладал ИА — 81,1 % ($n = 133$), далее следовали ИК — 11 % ($n = 18$), мукормикоз — 3,7 % ($n = 6$), фузариоз — 1,8 % ($n = 3$) и по 1 микозу, вызванному грибами *Scedosporium* spp.,

Scopulariopsis spp., *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum capitatum*. Частота ИМ в течение года после алло-ТГСК составила 8,8 %, на 100-й день – 6,7 %, на 40-й день – 5,1 %. Среди пациентов, которым в период нейтропении не проводилась первичная профилактика антимикотиками с активностью в отношении плесневых грибов, кумулятивная частота ИМ в течение года после алло-ТГСК была выше и достигла 8,9 % (95 % ДИ 7,9–10,15) против 4,5 % (95 % ДИ 4,14–5,48) в группе больных, которым она проводилась ($p = 0,02$). Всего выявлено 164 ИМ, из них 57 % ($n = 94$) – в первые 40 дней после алло-ТГСК, с 40-го по 100-й день – 24 % ($n = 39$), после 100-го дня – 19 % ($n = 31$). Кумулятивная частота ИМ в первые 40 дней после алло-ТГСК была наиболее высокой и составила 5,1 %, с 40-го по 100-й день – 1,9 %, после 100-го дня – 2,9 %. В зависимости от источника трансплантата частота ИМ была наиболее высокой при использовании пуповинной крови и достигала 17,3 %; далее распределение было следующим: при ГСК от неродственных доноров – 11,8 %, гаплоидентичных доноров – 8,2 %, HLA-идентичных родственных доноров – 4,6 %. В исследование включены 30 трансплантационных центров. Медиана числа выполненных трансплантаций в каждом из них составила 48,5 (9–228). Центры, включившие в исследование более 48 алло-ТГСК, относили к центрам с высокой трансплантационной активностью. Из 15 таких центров в исследование включен 1381 (74,3 %) пациент, из 15 центров с низкой активностью – 477 (25,7 %). В центрах с высокой трансплантационной активностью частота ИМ в течение 12 мес составила 9,9 % (95 % ДИ 8,41–11,57); с низкой активностью – 5,7 % (95 % ДИ 3,83–7,99 %; $p = 0,004$). При однофакторном анализе риск развития ИМ в первые 40 дней после алло-ТГСК

был выше в центрах с высокой трансплантационной активностью по сравнению с центрами с низкой активностью (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,31–4,39), однако данный фактор не подтвердил значимость в процессе многофакторного анализа (ОР 1,85; 95 % ДИ 0,98–3,48; $p = 0,06$).

Также авторами проведен подробный анализ ИМ у пациентов с РТПХ. Профилактика ИМ антимикотиками с активностью против плесневых грибов назначена только 133 (20,7 %) из 641 пациентов с оРТПХ II–IV степеней или хрРТПХ умеренной и тяжелой степеней. В многофакторный анализ не включался такой фактор, как отсутствие профилактики. Наиболее высокая частота ИМ отмечена у больных с оРТПХ с дальнейшим переходом в хрРТПХ, достигнув 19,4 % (25 из 129 больных) (рис. 4, а). У пациентов с оРТПХ частота ИМ составила 7,2 % (28 из 388 больных), а наиболее низкая частота ИМ была у пациентов с хрРТПХ *de novo* – 3,2 % (4 из 124). Также проведен анализ частоты ИМ у пациентов с РТПХ в зависимости от донора ГСК, включая родственных HLA-идентичных и альтернативных доноров (рис. 4, б). Среди пациентов с оРТПХ частота ИМ статистически значимо увеличивалась с 2,3 % после трансплантаций от родственных HLA-идентичных доноров до 10 % от альтернативных доноров ($p = 0,0039$). При развитии оРТПХ с переходом в хрРТПХ получены сходные значения. Наиболее высокая частота ИМ регистрировалась после трансплантаций от альтернативных доноров в сравнении с родственными HLA-идентичными донорами (25,3 % против 10 %; $p = 0,06$). В группе пациентов с хрРТПХ различий в частоте ИМ после трансплантаций от родственных HLA-идентичных или альтернативных доноров не выявлено (3 и 3,5 % соответственно).

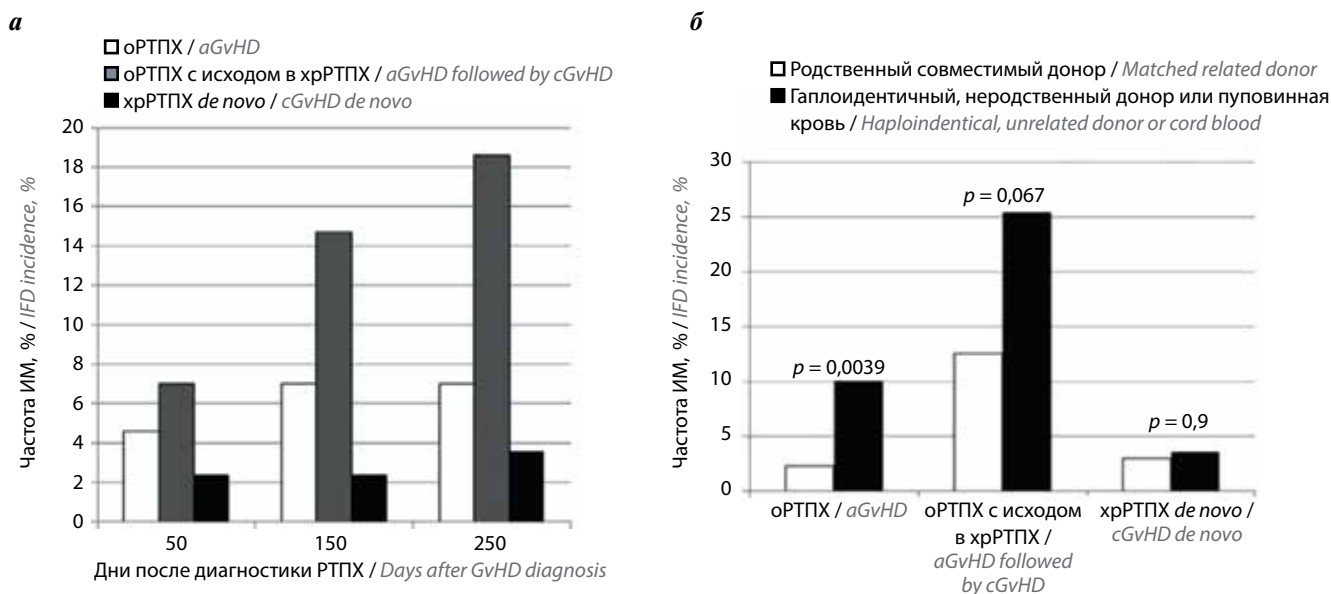


Рис. 4. Кумулятивная частота инвазивных микозов (ИМ) у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от варианта РТПХ, сроков ее развития (а) и типа донора (б) [8]. оРТПХ – острая РТПХ; хрРТПХ – хроническая РТПХ

Fig. 4. Cumulative incidence of invasive fungal disease (IFD) in patients with graft-versus-host disease (GvHD) depending on the GvHD type and terms of its development (a) and donor type (b) [8]. aGvHD – acute GvHD; cGvHD – chronic GvHD

Также в этом исследовании доказано, что риск возникновения ИМ в течение 6 мес после развития РТПХ у пациентов был больше при оРТПХ III–IV степеней (12,3 %) по сравнению с группой пациентов с оРТПХ II степени (7,1 %; $p = 0,049$). Реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) не оказалась значимым фактором развития ИМ после 100-го дня алло-ТГСК (ОР 1,85; 95 % ДИ 0,98–3,5; $p = 0,06$). При многофакторном анализе показано, что факторами риска развития ИМ у реципиентов аллогенных ГСК были пожилой возраст, отсутствие ремиссии острого лейкоза на этапе проведения алло-ТГСК, использование в качестве источника трансплантата пуповинной крови или ГСК от альтернативных доноров, диагностика ИМ в течение 180 дней до проведения алло-ТГСК, развитие оРТПХ, Т-клеточная деплеция трансплантата *ex vivo*. Общая летальность среди пациентов с ИМ на 100-й день после диагностики ИМ составила 46,3 % (76 из 164 пациентов), атрибутивная летальность – 20,7 %.

В России с 2012 по 2014 г. проведено многоцентровое исследование (RIFI) по анализу ИМ среди 138 пациентов после алло-ТГСК [15]. Частота ИМ у этой когорты больных составила 14,5 %, преимущественно за счет ИА (11,6 %). Показано, что основная доля ИМ развивалась вне нейтропении в период РТПХ и составила 12,8 %. Факторами риска развития ИМ после алло-ТГСК была терапия глюкокортикостероидами ($p = 0,006$) в дозе >1 мг/кг/сут ($p = 0,01$).

В крупном многоцентровом исследовании рабочей группы ЕВМТ проведен анализ частоты только случаев ИК у 28 542 пациентов после алло-ТГСК с 2000 по 2012 г. [16]. К 100-му дню после трансплантации кандидемия диагностирована у 347 (1,2 %) пациентов с медианой возникновения 22 (1–100) дня после алло-ТГСК. К значимым факторам риска возникновения кандидемии отнесены женский пол (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,7; $p = 0,007$); применение костного мозга или пуповинной крови в качестве источника трансплантата (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,8; $p = 0,007$ для костного мозга и ОР 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,8; $p = 0,002$ для пуповинной крови); Т-клеточная деплеция *ex vivo* (ОР 4,4; 95 % ДИ 2,8–6,9; $p < 0,001$); Т-клеточная деплеция *in vivo* (ОР 2; 95 % ДИ 1,5–2,5; $p < 0,0001$); Т-клеточная деплеция *ex vivo* и *in vivo* (ОР 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,1; $p < 0,0001$); применение тотального облучения тела в режиме кондиционирования (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,7; $p = 0,01$); оРТПХ (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,3–2,4; $p = 0,0006$). При анализе этих факторов выявлено, что кумулятивная частота кандидемии при их отсутствии составила 0,49 % (95 % ДИ 0,24–0,94); при наличии 1 фактора риска – 0,91 % (95 % ДИ 0,71–1,14); 2 факторов – 1,36 % (95 % ДИ 1,15–1,6); 3 и более – 2,14 % (95 % ДИ 0,24–0,94). Пятилетняя летальность вне связи с рецидивом была значимо выше среди пациентов с кандидемией по сравнению с больными без нее и составила 22,5 % (95 % ДИ 17–28) против 13,5 % (95 % ДИ 13–14; $p < 0,0001$) соответственно, а общая выживаемость – 45,6 %

(95 % ДИ 39–52) против 53,4 % (95 % ДИ 53–54; $p = 0,0003$) соответственно. В ходе многофакторного анализа доказано, что кандидемия была независимым фактором риска повышения общей летальности (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,2–2,3; $p = 0,001$).

Учеными из Франции в ходе многофакторного анализа продемонстрировано, что фактором риска развития ИА на ранних сроках в течение первых 40 дней после алло-ТГСК было отсутствие приживления трансплантата (отношение шансов (ОШ) 16,4; 95 % ДИ 2,9–92,6; $p = 0,002$); с 40-го по 100-й день после приживления – развитие оРТПХ; после 100-го дня – оРТПХ III–IV степеней (ОШ 6,9; 95 % ДИ 3,1–15,3; $p < 0,001$), возникновение вторичной нейтропении (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,1–4,1; $p = 0,02$), трансплантация ЦМВ-серопозитивному реципиенту аллогенных ГСК от серонегативного донора (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,0–2,5; $p = 0,04$) [17]. Время между констатацией оРТПХ и развитием ИА в более поздний период составило 158 (98–401) дней. В данном исследовании также проанализировано значение режима кондиционирования. По результатам многофакторного анализа тотальное облучение тела было значимым фактором развития ИА (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,1–2,4; $p = 0,01$).

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании рабочей группы, ЕВМТ (1998–2004 гг.), проанализирован режим предтрансплантационного кондиционирования, но среди пациентов, имевших ИА в анамнезе до алло-ТГСК ($n = 129$) [18]. Достоверно показано, что использование миелоаблативного режима кондиционирования ассоциировано с риском прогрессирования ИА на ранних сроках после трансплантации (до 30-го дня) по сравнению с режимом пониженной интенсивности. Вероятность прогрессирования ИМ в группе пациентов после трансплантации в миелоаблативном режиме составила 15 %, а после режима пониженной интенсивности – 7 % (ОР 3,4; 95 % ДИ 0,98–12; $p = 0,054$).

Анализ частоты ИМ и факторов их развития после алло-ТГСК выполнен во многих одноцентровых исследованиях. Так, в России М.О. Попова и соавт. ретроспективно проанализировали данные 80 пациентов в возрасте 15–25 лет после алло-ТГСК с 2013 по 2014 г. Частота ИМ в течение года после алло-ТГСК составила 15 %, в течение 2 лет – 18,8 % ($n = 15$) [19]. В этиологии ИМ преобладали *Aspergillus* spp. (80 %; $n = 12$), реже детектировали *Candida* spp. (13,3 %; $n = 2$) и *Pneumocystis jirovecii* (6,7 %; $n = 1$). Статистически значимыми факторами развития ИМ ($p < 0,033$) были возраст менее 18 лет, незлокачественные заболевания системы крови (апластическая анемия, бета-талассемия), проведение ТГСК в рецидиве основного заболевания, нейтропения IV степени >20 дней и оРТПХ. Общая выживаемость пациентов с ИМ в течение 12 нед составила 93,3 %.

В другом одноцентровом ретроспективном исследовании (Италия) частота ИМ среди 523 пациентов после алло-ТГСК в период 2004–2020 гг. составила

10,3 % [20]. Кумулятивная частота ИМ варьировала на разных сроках после трансплантации и составила на 30-й день 4,1 %, на 180-й день — 8,1 %, на 365-й день — 9,6 %. Таким образом, продемонстрировано увеличение частоты ИМ в более поздние сроки после алло-ТГСК. Также выявлены различия в частоте ИМ в течение года после алло-ТГСК в зависимости от донора. Наиболее высокая частота ИМ отмечена при трансплантациях от гаплоидентичных (16,8 %) и неродственных HLA-идентичных (11,4 %) доноров, реже — от родственных HLA-идентичных доноров (3,2 %). При многофакторном анализе значимым фактором, подтвердившим влияние на риск развития ИМ, оказался только тип донора ($p = 0,015$) (рис. 5). Развитие ИМ оказало влияние на общую выживаемость в течение 1-го года — 32,8 % в группе больных с ИМ против 54,6 % у больных без ИМ ($p < 0,001$). Атрибутивная летальность составила 20,7 %.

Также проведены исследования по оценке вероятности развития ИМ не только в зависимости от режима предтрансплантационного кондиционирования, но и режима профилактики РТПХ в сочетании с типом донора. В 2023 г. рабочая группа Центра международных исследований трансплантации гемопоэтических клеток и костного мозга проанализировала данные 2765 пациентов после алло-ТГСК [21]. В зависимости от донора и режима профилактики РТПХ в исследование включены 757 реципиентов аллогенных ГСК от гаплоидентичных доноров с назначением циклофосфида (ЦФ) после трансплантации, 403 — от род-

ственных HLA-совместимых доноров с назначением ЦФ после алло-ТГСК и 1605 — от родственных HLA-идентичных доноров с профилактикой ингибиторами кальциневрина. Частота ИМ, вызванных дрожжами, была выше при использовании ЦФ после алло-ТГСК у пациентов с гаплоидентичным (5,2 %) и родственным HLA-идентичным (2,2 %) донором, чем при профилактике РТПХ ингибиторами кальциневрина у реципиентов аллогенных ГСК от родственных HLA-идентичных доноров (1,9 %; $p = 0,001$). Аналогичные результаты получены по ИМ плесневой этиологии. Частота ИМ была выше при назначении ЦФ после трансплантации у пациентов с гаплоидентичным (3,7 %) и родственным HLA-идентичным (2,9 %) донором, чем при использовании ингибиторов кальциневрина у реципиентов аллогенных ГСК от родственных HLA-идентичных доноров (1,7 %; $p = 0,04$). В то же время значимость между когортами не подтверждалась при оценке частоты ИМ в зависимости от даты восстановления количества нейтрофилов или начала оРТПХ. Развитие ИМ увеличивало риск летального исхода в течение 2 лет после алло-ТГСК в группах больных, которым проводили профилактику ЦФ при алло-ТГСК от гаплоидентичных (ОР 4,06; 95 % ДИ 2,18–7,56; $p < 0,0001$) и родственных HLA-идентичных (ОР 4,70; 95 % ДИ 2,01–11,0; $p < 0,0001$) доноров, в сравнении с больными без ИМ после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров и профилактикой ингибиторами кальциневрина. В заключение стоит отметить, что наиболее высокая частота ИМ была у реципиентов ГСК от гаплоидентичных и родственных HLA-идентичных доноров при условии использования ЦФ после алло-ТГСК по сравнению с профилактикой ингибиторами кальциневрина у пациентов после алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров. Таким образом, в рамках масштабного исследования показано, что отдельные комбинации типа донора и схем профилактики РТПХ также оказывают влияние на риск развития ИМ.

Ряд исследований посвящен оценке влияния ИМ в анамнезе до трансплантации на выживаемость после алло-ТГСК. В многоцентровое проспективное исследование в рамках EBMT включены 1439 пациентов после алло-ТГСК (2016–2021 гг.), из них у 87 (6 %) до трансплантации диагностирован ИА [22]. Группы больных с ИА и без ИА в анамнезе были однородны по всем показателям за исключением типа донора: в группе пациентов с ИА преобладали алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров ($p = 0,004$). Частота развития ИА среди всех пациентов на 100-й день после алло-ТГСК составила 1,9 % (95 % ДИ 1,3–2,7), через год после алло-ТГСК — 3,5 % (95 % ДИ 2,6–4,5). При многофакторном анализе значимыми факторами риска развития ИА после алло-ТГСК были трансплантация от гаплоидентичного донора (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,8–14; $p = 0,003$), Т-клеточная деплеция трансплантата с использованием антиtimoцитарного

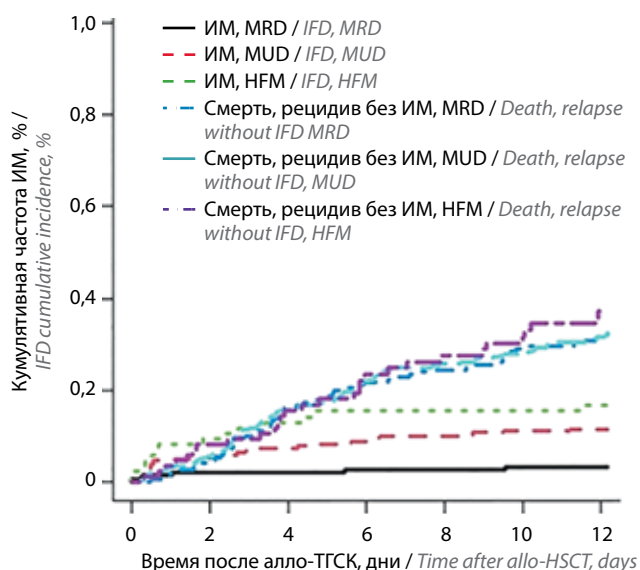


Рис. 5. Кумулятивная частота развития инвазивного микоза (ИМ) в зависимости от типа донора [20]. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; MRD — родственный HLA-идентичный донор; MUD — неродственный HLA-идентичный донор; HFM — гаплоидентичный донор

Fig. 5. Cumulative incidence of invasive fungal disease (IFD) depending on the donor type [20]. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MRD — related HLA-identical donor; MUD — unrelated HLA-identical donor; HFM — haploidentical donor

глобулина или алемтузумаба (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,0–4,0; $p = 0,04$). Частота рецидивов гематологического заболевания не различалась среди больных с ИА и без ИА до алло-ТГСК (23,2 % против 18,3 %; $p = 0,19$). Различия получены по летальности вне связи с рецидивом в группе пациентов с ИА в анамнезе и без ИА до алло-ТГСК (17,3 % против 11,2 %; $p = 0,009$), а также безрецидивной выживаемости (59,4 % против 70,4 %; $p = 0,02$). Тем не менее большинство больных с ИА в анамнезе имели благоприятные результаты по ОВ в течение 1-го года после алло-ТГСК – 68,8 % (95 % ДИ 57,8–77,4) против 79,0 % у пациентов без ИА до алло-ТГСК (95 % ДИ 76,7–81,1; ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,5; $p = 0,01$). Авторами исследования подчеркнуто, что большинство пациентов с ИА в анамнезе до алло-ТГСК после трансплантации были живы в течение года (68,8 %). Следовательно, наличие ИМ в анамнезе до алло-ТГСК не следует рассматривать как противопоказание к проведению трансплантации.

Инвазивный микоз – инфекция прорыва

В последнее время появляется все больше работ по регистрации ИМ на фоне применения антимикотиков ввиду активного проведения противогрибковой профилактики как в период нейтропении, так и при назначении глюкокортикостероидов больным с РТПХ. ИМ относится к инфекции прорыва, если его развитие происходит на фоне применения любого противогрибкового препарата, включая профилактику, вне зависимости от спектра активности используемого антимикотика [23].

При анализе аутопсийного материала 355 пациентов после ТГСК в 1998 г. было выявлено, что при профилактике флуконазолом ($n = 178$) преобладали случаи ИМ, вызванных плесневыми грибами, по сравнению с группой без профилактики ($n = 177$), с частотой 29 % против 18 % (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,23–0,81; $p = 0,009$) [24]. Позднее в многоцентровых исследованиях было отмечено значительное увеличение частоты ИМ, вызванных плесневыми грибами (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,19–5,13; $p = 0,01$) с преобладанием в этиологии *Aspergillus* spp. (81 %) над *Candida* spp. (14 %) [10]. Внедрение в клиническую практику новых антимикотиков также индуцирует изменения в этиологии ИМ. Так, при анализе 24 микологически подтвержденных случаев ИМ (2017 г.), возникших на фоне профилактики антимикотиками, показано увеличение доли *non-Aspergillus* spp. в структуре возбудителей ИМ по сравнению с пациентами без противогрибковой профилактики (76 % против 44 %; $p = 0,003$) [25]. Большинство случаев ИМ возникли на фоне профилактики вориконазолом (66 %; $n = 16$), остальные – позаконазолом (33 %; $n = 8$). У пациентов, получавших профилактику вориконазолом или позаконазолом, в спектре возбудителей преобладали редкие плесневые грибы (*Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*) – 31 %, а в группе без профилактики их доля была всего 8 %

($p = 0,03$). Среди пациентов с ИА, возникшим на фоне профилактики антимикотиками, на 1-м месте в структуре возбудителей были *A. ustus* (43 %; $n = 3$), в группе без профилактики – *A. fumigatus* (50 %; $n = 24$). Выделение *A. ustus* отмечено только у пациентов, получавших противогрибковую профилактику ($p = 0,001$).

В одноцентровом исследовании (США) после алло-ТГСК ИМ развился на фоне профилактики вориконазолом у 10 (14 %) из 71 пациента [26]. В их число вошли 5 случаев *Candida glabrata*, 2 – *Rhizopus* spp. и по 1 случаю *Cunninghamella* spp., *Candida krusei* и *Mucor* spp. Медиана длительности профилактики вориконазолом составила 117 (12–956) дней. Вероятность развития ИМ в течение года после начала профилактики вориконазолом достигла 18 %. В другом одноцентровом ретроспективном исследовании M.D. Bergamasco и соавт. ИМ как инфекция прорыва развился у 17 (8,9 %) из 191 пациента после алло-ТГСК, включая ИА (4,2 %; $n = 8$); фузариоз – у 3,1 % ($n = 6$); ИК – у 1 % ($n = 2$); трихоспороноз – у 0,5 % ($n = 1$) [27].

В одноцентровом исследовании R.S. Roth и соавт. ретроспективно проанализировали данные 515 пациентов после алло-ТГСК с 2010 по 2019 г. [28]. Профилактика проводилась флуконазолом (47,4 %), позаконазолом (23,8 %), вориконазолом (10,7 %), изавуконазолом (0,6 %), эхинокандинами (13,0 %), липосомальным амфотерицином В (4,5 %). У пациентов с РТПХ согласно принятому в трансплантационном центре протоколу профилактика антимикотиками отменялась при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут. У 48 (9,3 %) больных развился 51 случай ИМ, включая ИА (67 %; $n = 34$), мукомикоз (18 %; $n = 9$), а также ИМ, вызванный другими плесневыми грибами (15 %; $n = 8$). Из числа всех эпизодов ИМ в 35 (68,6 %) случаях он верифицирован как инфекция прорыва, включая ИА (62,8 %; $n = 22$) и ИМ, вызванные *non-Aspergillus* spp. (37,2 %; $n = 13$). Среди 35 случаев ИМ как инфекций прорыва в 74,3 % ($n = 26$) проводилась профилактика азолами с активностью против плесневых грибов, в 20 % ($n = 7$) – эхинокандином, в 5,7 % ($n = 2$) – липосомальным амфотерицином В. Частота ИМ плесневой этиологии в течение года после алло-ТГСК составила 7 %, включая ИА (4,9 %) и ИМ, вызванные другими плесневыми грибами (2,1 %). Факторами риска развития ИМ были наличие ИМ до алло-ТГСК (ОР 4,06; $p = 0,004$) и оРТПХ $\geq$ II степени (ОР 3,52; $p < 0,001$). Летальность в течение 1 года у пациентов с ИМ была значимо выше по сравнению с пациентами без ИМ и составила 48 % (23 из 48) против 31,5 % (147 из 467) соответственно ($p = 0,02$). Предикторами летального исхода были рецидив гематологического заболевания (ОР 7,47; $p < 0,001$), оРТПХ (ОР 1,51; $p = 0,001$), ЦМВ-серопозитивный статус реципиента (ОР 1,47; $p = 0,03$) и диагностика ИМ после алло-ТГСК (ОР 3,94; $p < 0,001$).

Летальность в течение 12 нед после развития ИМ составила 35,4 %.

В масштабное многоцентровое проспективное исследование CAESAR, проведенное в Китае в 2011 г., включены 1053 пациента после алло-ТГСК [14, 29]. Для первичной противогрибковой профилактики преобладало назначение флуконазола (64 %; $n = 429$), далее следовали итраконазол – 15 % ($n = 103$), вориконазол – 10 % ($n = 71$), каспофунгин – 0,6 % ($n = 4$), амфотерицин В – 0,3 % ($n = 2$); у 18,5 % – комбинация антимикотиков ($n = 151$). Для вторичной профилактики назначались вориконазол (46,4 %; $n = 32$), итраконазол (24,6 %; $n = 17$), комбинация антимикотиков (21,6 %; $n = 19$), флуконазол (11,6 %; $n = 8$), каспофунгин (8,7 %; $n = 6$), амфотерицин В (1,4 %; $n = 1$). Профилактика не проводилась у 14 % ($n = 147$) пациентов. Частота ИМ составила 30,5 % ($n = 321$) с медианой развития на 45-й (16–93-й) день после алло-ТГСК, из них ИМ был классифицирован как доказанный у 1,2 % ($n = 13$) пациентов, вероятный – у 7,7 % ($n = 81$), возможный – у 21,6 % ($n = 227$). Частота ИМ в течение 6 мес после трансплантации была статистически значимо выше у пациентов без противогрибковой профилактики (68,6 %) в сравнении с пациентами, получавшими первичную (22,7 %) и вторичную (38,6 %; $p = 0,0001$) профилактику антимикотиками соответственно.

В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Швейцарии с 2009 по 2013 г., проанализированы данные 479 пациентов после 498 алло-ТГСК [12]. В посттрансплантационном периоде зарегистрирован 41 случай ИМ. Кумулятивная частота ИМ, вызванных плесневыми грибами, составила 8,5 % (95 % ДИ 5,2–12,8), ИК – 2,3 % (95 % ДИ 1,2–4,1). В структуре ИМ доля инфекций с детекцией плесневых грибов составила 75,6 % с медианой развития на 99-й (51–254-й) день, а с выделением дрожжевых грибов – 24,4 % с медианой развития на 23-й (15–249-й) день. Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ оказались развитие ИМ, вызванных плесневыми грибами, по сравнению с дрожжами (ОР 4,10; 95 % ДИ 1,23–13,65; $p = 0,02$); возникновение ИМ в поздние сроки после алло-ТГСК (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,01–1,15; $p = 0,03$); терапия глюкокортикостероидами ≥ 1 мг/кг/сут (ОР 5,09; 95 % ДИ 1,88–13,78; $p = 0,001$) и реактивация ЦМВ в течение 1 мес до развития ИМ (ОР 2,86; 95 % ДИ 1,10–7,46; $p = 0,03$). Из всех случа-

ев ИМ в 46 % ($n = 19$) он верифицирован как инфекция прорыва, а кумулятивная частота его развития составила 4,6 %. Среди 19 случаев ИМ как инфекции прорыва большинство (84 %; $n = 16$) были обусловлены плесневыми грибами, а дрожжами – всего 16 % ($n = 3$). Атрибутивная летальность на 12-й неделе после развития ИМ была наиболее высокой при ИА (60 %) и ИМ, вызванном грибами *non-Aspergillus* (54,6 %); ниже – при ИК (20 %).

В другое многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование (Италия) включены 133 пациента с кандидемией, из них у 23 (17,3 %) проведена алло-ТГСК [30]. Кандидемия как инфекция прорыва отмечена в 59 (44,3 %) эпизодах, у 74 (55,7 %) пациентов отсутствовала профилактика антимикотиками. В структуре возбудителей преобладал *Candida non-albicans* (66,9 %). Частота кандидемий, вызванных *C. krusei*, была статистически значимо выше у пациентов, получавших профилактику антимикотиками (18,6 %), по сравнению с группой без профилактики (4,1 %; $p = 0,006$). Частота кандидемий, вызванных флуконазолрезистентными штаммами *Candida* spp., составила 28 % и была статистически значимо выше в группе ИМ как инфекции прорыва, чем в группе без профилактики (20,8 %; $p = 0,04$).

Заключение

У реципиентов аллогенных ГСК частота ИМ варьирует от 1 до 14 %. Выявлено, что после алло-ТГСК от гаплоидентичных или неродственных частично совместимых доноров частота ИМ выше, чем после алло-ТГСК от родственных совместимых доноров. Наблюдается низкая частота ИМ в период нейтропении, и основная доля ИМ возникает у пациентов с РТПХ с преобладанием в структуре ИА. Развитие ИМ встречается преимущественно на поздних сроках после алло-ТГСК – после 100-го дня. Факторами риска в развитии ИМ являются тип донора, возраст, трансплантация вне ремиссии гематологического заболевания, использование ГСК пуповинной крови, Т-клеточная деплеция *ex vivo* и *in vivo*, но наиболее значимый из них – развитие оРТПХ. На фоне активного применения антимикотиков для профилактики регистрируются ИМ как инфекции прорыва. Их частота достигает 18 % с увеличением доли *non-Aspergillus* spp. в этиологии ИА. Атрибутивная летальность больных с ИМ после алло-ТГСК остается высокой и варьирует от 30 до 80 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(7):1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
2. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(1-S1):180.

- Mendeleeva L.P., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. et al. Analysis of transplantation activity in the Russian Federation for 2018 (report of the interregional register). *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(1-S1):180. (In Russ.).
3. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(3):299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311
- Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. et al. Implementation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors from Russian and foreign registries. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(3):299–311. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311
4. Rubinstein S.M., Culos K.A., Savani B., Satyanarayana G. Failing fungal disease post hematopoietic cell transplant: review of prophylactic strategies. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):123–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.222
5. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
6. Neofytos D., Horn D., Anaissie E. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;4(3):265–73. DOI: 10.1086/595846
7. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263
8. Girmenia C., Raiola A.M., Piciocchi A. et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):872–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.004
9. Martino R., Subirá M., Rovira M. et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002;116(2):475–82. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03259.x
10. Pagano L., Cairn M., Nosari A. et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study – Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1161–70. DOI: 10.1086/522189
11. Nucci M., Garnica M., Gloria A.B. et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(8):745–51. DOI: 10.1111/1469-0691.12002
12. Kuster S., Stampf S., Gerber B. et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis* 2018;20(6):e12981. DOI: 10.1111/tid.12981
13. Souza L., Nouér S.A., Morales H. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses* 2021;64(3):252–6. DOI: 10.1111/myc.13205
14. Gao L., Sun Y., Meng F. et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):97. DOI: 10.1186/s13045-016-0305-y
15. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1-S1):19.
- Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilieva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2016;61(1-S1):19. (In Russ.).
16. Cesaro S., Tridello G., Blijlevens N. et al. Incidence, risk factors, and long-term outcome of acute leukemia patients with early candidemia after allogeneic stem cell transplantation: a study by the acute leukemia and infectious diseases working parties of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2018;67(4):564–72. DOI: 10.1093/cid/ciy150
17. Robin C., Cordonnier C., Sitbon K. et al. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: a study from the Surveillance des Aspergilloses Invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):354–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.028
18. Martino R., Parody R., Fukuda T. et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006;108(9):2928–36. DOI: 10.1182/blood-2006-03-008706
19. Попова М.О., Екушов К.А., Айзильниекс О.В. и др. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(1):44–51. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51
- Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzilnieks O.V. et al. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2016;3(1):44–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51
20. Busca A., Cinatti N., Gill J. et al. Management of invasive fungal infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Turin experience. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;11:805514. DOI: 10.3389/fcimb.2021.805514
21. Papanicolaou G.A., Chen M., He N. et al. Incidence and impact of fungal infections in post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis and haploidentical hematopoietic cell transplantation: a Center for International Blood and Marrow Transplant research analysis. *Transplant Cell Ther* 2023;30(1):114.e1–16. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.09.017
22. Penack O., Tridello G., Salmenniemi U. et al. Influence of invasive aspergillosis during acute leukaemia treatment on survival after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the EBMT Infectious Diseases Working Party. *eClinicalMedicine* 2023;67:102393. DOI: 10.1016/j.eclim.2023
23. Cornely O.A., Hoenigl M., Lass-Flörl C. et al. Defining breakthrough invasive fungal infection – position paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). *Mycoses* 2019;62(9):716–29. DOI: 10.1111/myc.12960
24. Van Burik J.H., Leisenring W., Myerson D. et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(4):246–54. DOI: 10.1097/00005792-199807000-00003
25. Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., Alexander B.D. Changing epidemiology of invasive mold infections in patients receiving azole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1619–21. DOI: 10.1093/cid/cix130
26. Trifilio S., Singhal S., Williams S. et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(5):451–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705754

27. Bergamasco M.D., Pereira C.A.P., Arrais-Rodrigues C. et al. Epidemiology of invasive fungal diseases in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation recipients managed with an antifungal diagnostic driven approach. *J Fungi* 2021;7(8):588. DOI: 10.3390/jof7080588
28. Roth R.S., Masouridi-Levrat S., Chalandon Y. et al. Invasive mold infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients in 2020: have we made enough progress? *Open Forum Infect Dis* 2021;9(1):ofab596. DOI: 10.1093/ofid/ofab596
29. Sun Y., Meng F., Han M. et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):1117–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018
30. Posteraro B., De Carolis E., Criscuolo M. et al. Candidaemia in haematological malignancy patients from a SEIFEM study: epidemiological patterns according to antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2020;63(9):900–10. DOI: 10.1111/myc.13130

Вклад авторов

Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
 Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

D.A. Mironova, L.A. Kuzmina: concept and design development, article writing;
 G.A. Klyasova: concept and design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Миронова / D.A. Mironova: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>
 Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
 Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.