

Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа

М.О. Попова, Ю.А. Рогачева

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Марина Олеговна Попова marina.popova.spb@gmail.com

Введение. Инвазивные микозы (ИМ) – одно из наиболее тяжелых инфекционных осложнений в онкогематологии. Этиологическая структура ИМ представляет собой достаточно гетерогенную группу микроорганизмов и с течением времени претерпевает изменения. Знание этиологической структуры ИМ является основой для выбора эффективной стратегии профилактики и лечения ИМ.

Цель исследования – проведение систематического обзора с метаанализом данных по этиологической структуре ИМ у пациентов всех возрастов на фоне терапии онкогематологических заболеваний, включая пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Аналитической гипотезой являлось предположение о нарастании доли ИМ, обусловленных редкими возбудителями, в общей структуре ИМ за последние несколько лет. Проанализированы клинические проявления, вероятность поражения разных органов, факторы риска и исходы методом обзора литературы.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск публикаций с данными о видовой структуре ИМ, доступных для анализа по 10 февраля 2022 г. в 3 реферативных базах данных (PubMed (Medline), Embase и eLibrary.ru). Все ИМ были распределены на 11 групп. Выполнено построение видовой структуры ИМ в нескольких группах пациентов в 2 временных диапазонах – в исследованиях до 2010 г. и после 2010 г., проведено их сравнение. Результаты отдельных исследований объединяли с помощью метаанализа. Проведен обзор данных отобранных публикаций для анализа клинических проявлений ИМ, факторов риска их развития и исходов.

Результаты. В ходе систематического поиска были отобраны 34 публикации. В метаанализ вошли 43 когорты пациентов с 2771 образцом возбудителей ИМ. Во временной промежуток до 2010 г. вошли 16 когорт с общим числом возбудителей ИМ 1158 образцов; во временной промежуток после 2010 г. – 27 когорт с общей численностью возбудителей ИМ 1613 образцов. Анализ общей группы показал, что доля редких ИМ среди всех пациентов возросла с 29 до 39 %. В группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями она возросла с 28 до 33 %. Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли редких дрожжей (с 3,0 до 4,1 %) и значительным приростом доли не идентифицированных видов (с 3,2 до 19,8 %). У детей частота редких ИМ возросла с 26 до 28 % среди всех нозологий. Для общей группы детей рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли мукоромикозов (с 1,3 до 1,6 %), редких дрожжей (с 4,7 до 7,9 %) и не идентифицированных видов (с 4,5 до 12,2 %). У взрослых пациентов в общей группе частота редких ИМ возросла с 24 до 35 %, у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями – с 23 до 40 %. Для общей группы взрослых пациентов рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли криптококкозов (с 1,3 до 2,4 %), гиадогифомикозов (с 3,4 до 4,8 %), редких дрожжей (с 1,6 до 1,9 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 16,6 %); для группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями – криптококкозов (с 1,3 до 2,1 %), редких дрожжей (с 1,6 до 2,6 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 23,1 %). Специфических клинических проявлений, характерных для ИМ, нет, симптомы связаны с органом поражения. Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка. Самой распространенной локализацией ИМ были легкие. Основные факторы риска развития ИМ – продолжительный дефицит клеточного состава крови, неконтролируемое основное заболевание, сопутствующие заболевания/состояния: сахарный диабет, мукозит, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции, обусловленные другими возбудителями, и наличие ИМ в анамнезе. ИМ повышает риск смерти: атрибутивная летальность вариабельна и составляла от 13 до 72 %. Чаще всего причиной смерти у пациентов с онкогематологическими заболеваниями на фоне химиотерапии и ИМ является прогрессирование основного заболевания, у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – реакция «трансплантат против хозяина», сердечно-сосудистые осложнения.

Заключение. В структуре ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток доля редких ИМ заметно возросла, главным образом за счет прироста их доли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Прирост доли редких ИМ обусловлен главным образом приростом доли не идентифицированных видов, гиалогифомикозов, редких дрожжей и криптококкозов. Клинические симптомы обусловлены локализацией поражения, основным органом-мишенью являются легкие. Развитие ИМ увеличивает риск смерти, однако атрибутивная летальность составляет около 50 %.

Ключевые слова: инвазивный микоз, онкогематология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, систематический обзор

Для цитирования: Попова М.О., Рогачева Ю.А. Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзор литературы и метаанализа. Онкогематология 2023;18(1):101–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120

Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis

M.O. Popova, Yu.A. Rogacheva

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Marina Olegovna Popova marina.popova.spb@gmail.com

Background. Invasive mycoses (IM) are one of the most severe infectious complications in oncohematology. The etiological structure of IM is a rather heterogeneous group of microorganisms and undergoes changes over time. Understanding the IM etiological structure is the basis for choosing an effective IM prevention and treatment strategy.

Aim. To conduct a systematic review with a meta-analysis of data on the IM etiological structure in patients of all ages receiving therapy for oncohematological diseases, including patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation. The analytical hypothesis was the assumption of an increase in caused by rare pathogens IM proportion in the overall IM structure over the past few years. Clinical manifestations, affected organs, risk factors and outcomes were analyzed using the literature review method.

Materials and methods. A systematic search was carried out for publications with data on the IM species structure available for analysis until February 10, 2022 in 3 databases (PubMed (Medline), Embase and eLibrary.ru). All IM were divided into 11 groups. The IM species structure was constructed in several patient subgroups in 2 time ranges – in studies before 2010 and after 2010, and they were compared. Results from individual studies were pooled by meta-analysis. Data from selected publications were reviewed to analyze the IM clinical manifestations, risk factors for their development and outcomes.

Results. Thirty-four publications were selected using a systematic search. The meta-analysis included 43 cohorts of patients with 2771 samples of IM pathogens. The time period up to 2010 included 16 cohorts with a total number of IM pathogens of 1158 samples; in the time interval after 2010 – 27 cohorts with a total number of IM pathogens of 1613 samples. Analysis of total group showed that the proportion of rare IM among all patients increased from 29 to 39 %. In the subgroup of patients with oncohematological diseases, it increased from 28 to 33 %. For total group of patients, the increase in rare IM proportion is due to an increase in rare yeasts (from 3.0 to 4.1 %) and a significant increase in the proportion of unidentified species (from 3.2 to 19.8 %). In children, the frequency of rare IM increased from 26 to 28 % among all nosologies. For total children group, the increase in rare IM proportion is due to an increase in mucormycosis (from 1.3 to 1.6 %), rare yeasts (from 4.7 to 7.9 %) and unidentified species (from 4.5 to 12.2 %). In total adult patients group, the frequency of rare IM increased from 24 to 35 %, in adult patients with oncohematological diseases – from 23 to 40 %. For total adult patients group, the increase in rare IM proportion is due to an increase in cryptococcosis (from 1.3 to 2.4 %), hyalohyphomycosis (from 3.4 to 4.8 %), rare yeast (from 1.6 to 1.9 %) and unidentified species (from 1.9 to 16.6 %); for a group of patients with oncohematological diseases – an increase in cryptococcosis (from 1.3 to 2.1 %), rare yeast (from 1.6 to 2.6 %) and unidentified species (from 1.9 to 23.1 %). There is no specific clinical manifestations characteristic of IM, the symptoms are associated with the affected organ. Febrile fever is the only IM systemic clinical manifestation, independent of localization. The lungs were the most common IM localization. The main IM risk factors are prolonged blood cell deficiency, uncontrolled underlying disease, concomitant conditions: comorbidity, diabetes mellitus, mucositis, graft-versus-host disease, infections caused by other pathogens, and a history of IM. IM increases the risk of death, attributable mortality is variable and ranged from 13 to 72 %. The most common cause of death in oncohematological patients with IM is the progression of the underlying disease, in patients after hematopoietic stem cell transplantation – graft-versus-host disease, cardiovascular complications.

Conclusion. In IM structure in oncohematological patients and hematopoietic stem cell transplant recipients, the proportion of rare IM increased markedly, mainly due to an increase in their proportion in adult patients with oncohematological diseases. The increase in rare IM proportion is mainly due to the increase in unidentified species, hyalohyphomycosis, rare yeast and cryptococcosis. Clinical manifestations are due to the localization, the main of which is the lungs. The development of IM increases the risk of death, but attributable mortality is about 50 %.

Keywords: invasive mycosis, oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, systematic review

For citation: Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):101–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120

Введение

Инфекционные осложнения очень распространены при терапии онкогематологических заболеваний и у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1–3]. Причинами повышенного риска являются компрометация иммунного ответа пациента на фоне исходного заболевания, а также под воздействием противоопухолевой химиотерапии у пациентов с опухолями кроветворной и лимфатической тканей, и применение иммуносупрессивной терапии в период ТГСК, направленной на профилактику или лечение реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). На фоне лекарственно-индуцированной иммуносупрессии, угнетения кроветворения, а также длительного агранулоцитоза, который развивается у 50–99 % пациентов с опухолями крови после химиотерапевтического лечения, пациент становится более восприимчивым к оппортунистическим и внешним инфекциям [4–6].

Одними из тяжелых инфекционных осложнений у таких пациентов являются инвазивные микозы (ИМ). По результатам многочисленных исследований подтверждено, что у рассматриваемых групп пациентов развитие ИМ ассоциировано с повышением риска смерти [1, 7–12]. В отличие от микробной или вирусной инфекции, которые лечатся в основном фармакологически, развитие ИМ чаще требует проведения хирургических вмешательств (лобэктомия, резекция ребер, синусотомия, резекция кишечника, некрэктомия кожи и мягких тканей, нефрэктомия и др.) [8, 13]. Терапия ИМ также является более продолжительной — нередко лечение антимикотиками продолжается несколько месяцев и может достигать полугода, что повышает риск развития нежелательных явлений проводимой терапии [6, 10, 12, 14, 15].

Цель исследования — систематический обзор с метаанализом данных по этиологической структуре ИМ. Гипотезой исследования являлось предположение об увеличении доли ИМ, обусловленных редкими возбудителями, в общей структуре ИМ. Также проанализированы клинические проявления, вероятность поражения разных органов, факторы риска и исходы методом обзора литературы.

Материалы и методы

Систематический обзор исследований проведен в 3 реферативных базах данных: PubMed (Medline), Embase и eLibrary.ru. Поиск выполняли в период с 1 по 10 февраля 2022 г. Временные ограничения диапазона поиска отсутствовали. Использовали следующие поисковые запросы:

- eLibrary: первичный запрос — «инвазивный микоз», затем поиск среди выявленных исследований по запросу «онкогематология OR опухоли крови OR лейкоз OR лейкемия OR миелолейкоз OR трансплантация гемопоэтических стволовых клеток OR трансплантация костного мозга»;
- Embase: (invasive AND fungal AND disease OR (invasive AND fungal AND infection)) AND (“acute graft rejection”/dm OR “acute graft versus host disease”/dm OR “acute leukemia”/dm OR “acute lymphoblastic leukemia”/dm OR “acute myeloid leukemia”/dm OR “chronic graft versus host disease”/dm OR “chronic lymphatic leukemia”/dm OR “graft rejection”/dm OR “graft versus host reaction”/dm OR “hematologic disease”/dm OR “hematologic malignancy”/dm OR “hodgkin disease”/dm OR “leukemia”/dm OR “lymphoma”/dm OR “malignant neoplasm”/dm OR “multiple myeloma”/dm OR “myelodysplastic syndrome”/dm OR “nonhodgkin lymphoma”/dm) AND (“clinical article”/de OR “human”/de OR “major clinical study”/de OR “medical record review”/de OR “observational study”/de OR “randomized controlled trial”/de OR “retrospective study”/de) AND “article”/it AND (“cohort analysis”/de OR “controlled clinical trial”/de OR “controlled study”/de OR “prospective study”/de);
- PubMed (Medline): (invasive fungal disease OR invasive fungal infection) AND (oncohematology OR haematological malignancy OR haematopoietic stem cell transplantation). Filters: Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans.

Критериями включения публикаций являлись клинические испытания определенного дизайна (рандомизированные контролируемые испытания, проспективные и ретроспективные когортные исследования, включая несравнительные, одномоментные исследования) с участием пациентов любого возраста с онкогематологическими заболеваниями или пациентов после ТГСК, в том числе аллогенной (алло-ТГСК) и аутологичной (ауто-ТГСК). К критериям исключения относились описания случаев, исследования без анализа видовой принадлежности возбудителей ИМ, исследования, в которых проводился селективный анализ возбудителей микозов (что не позволяло воссоздать полную структуру ИМ).

Анализ результатов исследований. Из отобранных на этапе систематического поиска клинических

исследований извлекали данные о видовой структуре ИМ. В анализ включали все случаи доказанных и вероятных ИМ. Единицей наблюдения считали выявленный возбудитель, а не число пациентов, поэтому если у пациента был зафиксирован случай множественного ИМ (сразу несколько возбудителей), каждый из возбудителей включали в анализ как отдельный вид. Все потенциальные возбудители были распределены на 11 групп (табл. 1). К редким ИМ относились все возбудители ИМ, кроме грибов рода *Aspergillus* и дрожжей рода *Candida*.

Все исследования были распределены на 2 группы – окончившиеся преимущественно до 2010 г. включительно и начавшиеся преимущественно после 2010 г. Если в исследовании приводились данные о частоте ИМ по годам, выполняли самостоятельный пересчет

в указанных выше временных периодах. Если в исследовании приводились данные о структуре ИМ отдельно для онкогематологических пациентов, реципиентов алло-ТГСК или ауто-ТГСК, а также для общей возрастной группы, взрослых и детей, то эти группы включали в субанализы по отдельности. Для представления результатов субанализов требовалось, чтобы для группы в определенный временной период было обнаружено не менее 3 публикаций.

На основе результатов отобранных в ходе систематического поиска исследований была проведена серия метаанализов доли каждой группы возбудителей. Метаанализ выполняли в программе OpenMetaAnalyst (Tufts University, США). Метод метаанализа выбирали на основании критерия Кокрана. При $I^2 > 25\%$

Таблица 1. Анализируемые группы инвазивных микозов

Table 1. Analyzed groups of invasive mycoses

№	Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Включенные виды Species included
1	<i>Aspergillus</i>	Все виды All species
2	<i>Candida</i>	Все виды + <i>Pichia kudriavzevii</i> All species + <i>Pichia kudriavzevii</i>
3	<i>Mucor</i>	Все виды + все виды <i>Zygomycota</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Lichtheimia</i> (кроме видов из группы «другие») All species + all species of <i>Zygomycota</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Lichtheimia</i> (except species from the group “other”)
4	<i>Cryptococcus</i>	Все виды All species
5	<i>Hyphomycete</i>	Все виды All species
6	<i>Hyalohyphomycetes</i>	Все виды <i>Fusariosis</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Scopulariopsis</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Chaetoconidium</i> , <i>Trichoderma</i> All species of <i>Fusariosis</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Scopulariopsis</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Chaetoconidium</i> , <i>Trichoderma</i>
7	<i>Systemic phaeohyphomycosis</i>	Все виды <i>Cladosporium</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Chaetomium</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Exserohilum</i> , <i>Fonsecaea</i> , <i>Hortaea werneckii</i> , <i>Neoscytalidium dimidiatum</i> , <i>Ochroconis</i> , <i>Phaeoacremonium</i> , <i>Phoma</i> , <i>Pyrenochaeta</i> , <i>Rhinocladiella</i> , <i>Veronaea</i> All species of <i>Cladosporium</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Chaetomium</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Exserohilum</i> , <i>Fonsecaea</i> , <i>Hortaea werneckii</i> , <i>Neoscytalidium dimidiatum</i> , <i>Ochroconis</i> , <i>Phaeoacremonium</i> , <i>Phoma</i> , <i>Pyrenochaeta</i> , <i>Rhinocladiella</i> , <i>Veronaea</i>
8	Редкие дрожжи Rare yeast	Все виды <i>Geotrichum</i> , <i>Saprochaete</i> , <i>Magnusiomyces</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Kodamaea</i> , <i>Pseudozyma</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Sporobolomyces</i> , <i>Blastoschizomyces</i> (кроме видов из группы «другие») All species of <i>Geotrichum</i> , <i>Saprochaete</i> , <i>Magnusiomyces</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Kodamaea</i> , <i>Pseudozyma</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Sporobolomyces</i> , <i>Blastoschizomyces</i> (except species from the group “other”)
9	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	
10	Другие Other	<i>Hansenula</i> , <i>Pseudallescheria</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Lomentospora</i>
11	Не идентифицированные Not identified	Все случаи инвазивных микозов, которые не удалось идентифицировать All cases of invasive mycoses that could not be identified

Примечание. Исходно планировалось включение 2 дополнительных групп (грибы рода *Histoplasma* и *Coccidioidomycosis*), однако ни одно из отобранных исследований с данными возбудителями не было включено в анализ.

Note. Initially, it was planned to include 2 additional groups (fungi of the genus *Histoplasma* and *Coccidioidomycosis*), but none of the selected studies with these pathogens was included in the analysis.

гетерогенность принималась значимой и использовалась модель случайных эффектов, при $I^2 < 25\%$ применялась модель фиксированных эффектов.

Метаанализы проводили для каждой группы возбудителей по отдельности. Непосредственно в метаанализе использовали данные об абсолютном числе выявленных образцов возбудителей рассматриваемой группы ИМ и общем числе выявленных видов ИМ независимо от возбудителя по данным публикации. Если в исследовании не было выявлено случаев развития ИМ, вызванных рассматриваемой группой, то в метаанализ из этого исследования вводили данные о нуле случаев рассматриваемой группы и общем числе выявленных видов ИМ независимо от возбудителя. Результатом метаанализа являлась взвешенная доля возбудителя по данным всех вошедших в анализ исследований. Сумма долей по результатам метаанализов для всех групп возбудителей получилась меньше нуля, поэтому, для того чтобы сумма долей равнялась единице, все получившиеся доли были поделены на сумму всех долей в анализе.

Анализ клинических проявлений ИМ, факторов риска и исходов проведен методом обзора 34 публикаций, отобранных в ходе систематического поиска. Факторы риска извлекались из публикаций, в которых их влияние подтверждалось статистически. Если в рамках одной публикации приводились результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа, во внимание принимали результаты последнего.

Результаты

Отбор публикаций

В ходе систематического поиска были выявлены 1257 публикаций, из которых в итоге были отобраны 34 работы. Схема отбора исследований приведена

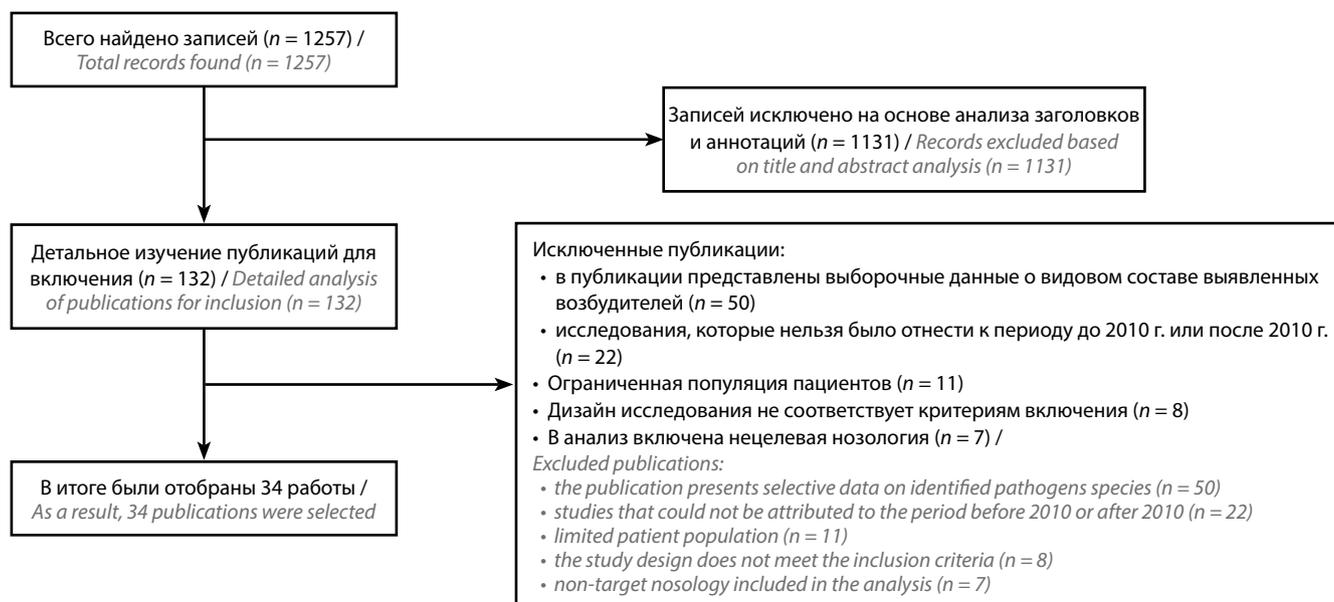


Рис. 1. Процесс отбора публикаций
Fig. 1. Publication selection process

на рис. 1. Распределение исследований во времени представлено в табл. 2.

Этиологическая структура инвазивных микозов.

Результаты метаанализа

В метаанализ вошли 43 когорты пациентов с 2771 образцом выявленных возбудителей ИМ. Во временной промежуток до 2010 г. вошли 16 когорт с общим числом выявленных возбудителей ИМ 1158 образцов; во временной промежуток после 2010 г. – 27 когорт с общей численностью возбудителей ИМ 1613 образцов. Данные об этиологической структуре ИМ во включенных исследованиях представлены в табл. 3.

Результаты метаанализа по отдельным группам возбудителей ИМ в общей группе (дети и взрослые), в группе детей и группе взрослых представлены в табл. 4, 5 и 6 соответственно.

Анализ общей группы показал, что доля редких ИМ среди всех пациентов возросла с 29 до 39%. В группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия, она возросла с 28 до 33%. Для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК результаты метаанализа 3 и более исследований были доступны только для периода после 2010 г. Доля редких ИМ в группе пациентов после алло-ТГСК составила 36%, в группе пациентов после ауто-ТГСК – 44%. Для общей группы пациентов и пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия, рост доли редких ИМ обусловлен ростом доли редких дрожжей (с 3,0 до 4,1% среди всех нозологий; с 3,0 до 5,0% у пациентов группы химиотерапии) и значительным приростом доли не идентифицированных видов (с 3,2 до 19,8% среди всех нозологий; с 2,8 до 15,7% у пациентов группы химиотерапии) (см. табл. 4).

Таблица 3. Данные об этиологической структуре инвазивных микозов во включенных исследованиях

Table 3. Etiological structure of invasive mycoses in the included studies

Исследование Study	Заболевание/ТЛСК Disease/HSCt	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	<i>Aspergillus</i> , %	<i>Candida</i> , %	<i>Mucor</i> , %	<i>Strytossocus</i> , %	<i>Hyalohyphomycetes</i> , %	<i>Systemic phaeohyphomycosis</i> , %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	<i>Рнеитомоцистис жироветци</i> , % <i>Pneumocystis jirovecii</i> , %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
М. Hoenigl и соавт., 2011 [22] M. Hoenigl et al., 2011 [22]	Онкогематологическое Oncohematological	10	2007	2007	20	70	10							
L. Pagano и соавт., 2006 [18] L. Pagano et al., 2006 [18]	Онкогематологическое Oncohematological	538	1999	2003	58	33	3	1	4	0	1		0	
C. Lass-Flörl и соавт., 2003 [17] C. Lass-Flörl et al., 2003 [17]	Онкогематологическое Oncohematological	45	1999	2001	2	91					4			2
B. Hertenstein и соавт., 1994 [16] B. Hertenstein et al., 1994 [16]	Онкогематологическое Oncohematological	11	1980	1992	55	36					9			
M. Kurosawa и соавт., 2012 [23] M. Kurosawa et al., 2012 [23]	Онкогематологическое Oncohematological	38	2006	2008	61	16	16				8			
M.T. Montagna и соавт., 2012 [24] M.T. Montagna et al., 2012 [24]	Онкогематологическое Oncohematological	27	2007	2008	37	52	4	4			4			
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Онкогематологическое Oncohematological	27	2007	2009	48	7			41		4			
М.А. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological	122	2006	2010	3	84	1	2			9		1	1
L.Y. Hsu и соавт., 2015 [34] L.Y. Hsu et al., 2015 [34]	Онкогематологическое Oncohematological	293	2012	2014	67	27	2	2	2		1			
M.E. Santolaya и соавт., 2018 [38] M.E. Santolaya et al., 2018 [38]	Онкогематологическое Oncohematological	12	2013	2016	8	58	8		25					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Онкогематологическое Oncohematological	17	2015	2016	59	24	6		12					
J.K. Choi и соавт., 2017 [39] J.K. Choi et al., 2017 [39]	Онкогематологическое Oncohematological	71	2014	2016	87	10		1	1					
N.S. Fracchiolla и соавт., 2019 [42] N.S. Fracchiolla et al., 2019 [42]	Онкогематологическое Oncohematological	79	2010	2017	20	57	1		4		8	5	5	

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/H SCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	<i>Aspergillus</i> , %	<i>Candida</i> , %	<i>Mucor</i> , %	<i>Cryptococcus</i> , %	<i>Hyalohyphomycetes</i> , %	<i>Systemic phaeohyphomycosis</i> , %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
К. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Онкогематологическое Oncohematological	41	2012	2017	37	59	5							
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Онкогематологическое Oncohematological	75	2009	2019	55	9	3	11	23					
М.А. Черновецкий и соавт., 2021 [28] M.A. Chernoveckiy et al., 2021 [28]	Онкогематологическое Oncohematological	89	2011	2020		81	1	1	9		7			1
С.Л. Кондаурова и соавт., 2018 [33] S.L. Kondaurova et al., 2018 [33]	Онкогематологическое Oncohematological	362	2009	2013	8	69	2	1	7		12		1	
S.P. Hammond и соавт., 2010 [20] S.P. Hammond et al., 2010 [20]	Острый лейкоз Acute leukemia	32	2004	2006	22	41			13		3	9	13	
В. Baytan и соавт., 2009 [25] B. Baytan et al., 2009 [25]	Острый лейкоз Acute leukemia	23	2003	2008	74	26								
G.Y.G. Kim и соавт., 2020 [41] G.Y.G. Kim et al., 2020 [41]	Острый лейкоз Acute leukemia	9	2010	2017					44					56
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [5] G.A. Klyasova et al., 2017 [5]	Острый лейкоз Acute leukemia	13	2012	2014	77	15			8					
M.Y. Lien и соавт., 2018 [30] M.Y. Lien et al., 2018 [30]	Острый лейкоз Acute leukemia	21	2008	2014	76	14	10							
C. Mariette и соавт., 2017 [21] C. Mariette et al., 2017 [21]	Острый лейкоз Acute leukemia	78	2006	2012	41	47	3	1	4		4			
S.S. Wang и соавт., 2019 [19]* S.S. Wang et al., 2019 [19]*	Острый лейкоз Acute leukemia	83	2003	2014	41	31	2	1	5	5	2		5	6
D.K. Yeoh и соавт., 2021 [14] D.K. Yeoh et al., 2021 [14]	Острый лейкоз Acute leukemia	39	2003	2014	36	26	5		5				18	10

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	<i>Aspergillus</i> , %	<i>Candida</i> , %	<i>Mucor</i> , %	<i>Stryptosoccus</i> , %	<i>Hyalohyphomycetes</i> , %	<i>Systemic phaeohyphomycosis</i> , %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
J.N. Barreto и соавт., 2013 [31] J.N. Barreto et al., 2013 [31]	Острый лейкоз и миелодиспластический синдром Acute leukemia and myelodysplastic syndrome	5	2006	2010	60		40							
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [35] G.A. Klyasova et al., 2017 [35]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	45	2012	2014	76	2	4		2					16
Г.А. Клясова и соавт., 2017 [4] G.A. Klyasova et al., 2017 [4]	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	10	2012	2014	50	40	10							
В.А. Охмат и соавт., 2017 [1] V.A. Okhmat et al., 2017 [1]	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	15	2013	2015	60	33		7						
О. Zajac-Spychala и соавт., 2019 [37] O. Zajac-Spychala et al., 2019 [37]	Неходжкинские лимфомы и лимфомы Ходжкина Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas	29	2013	2015		66			3					31
М.О. Попова и соавт., 2012 [29] M.O. Popova et al., 2012 [29]	Аллогенная и аутологичная ТГСК Allogeneic and autologous HSCT	72	2000	2010	79	11	8	1						
А. Busca и соавт., 2022 [12] A. Busca et al., 2022 [12]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	58	2004	2020	86	10	2				2			
М. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	5	2007	2009		40		20	40					
Л. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	1	2015	2016					100					
С. Kuster и соавт., 2018 [32] S. Kuster et al., 2018 [32]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	45	2009	2013	56	22	7							16
М.Д. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	2	2009	2019	50	50								

Исследование Study	Заболевание/ТГСК Disease/HSCT	Число идентифицированных образцов инвазивных микозов Number of identified specimens of invasive mycoses	Период начала наблюдения, год Start of observation period, year	Период конца наблюдения, год End of observation period, year	<i>Aspergillus</i> , %	<i>Candida</i> , %	<i>Mucor</i> , %	<i>Cryptococcus</i> , %	<i>Hyalohyphomycetes</i> , %	<i>Systemic phaeohyphomycosis</i> , %	Редкие дрожжи, % Rare yeast, %	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , %	Другие, % Other, %	Не идентифицированные, % Not identified, %
M. Nucci и соавт., 2013 [27] M. Nucci et al., 2013 [27]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	37	2007	2009	19	19	8		49	3			3	
C. Aftandilian и соавт., 2016 [7] C. Aftandilian et al., 2016 [7]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	9	2005	2012	33	33	11							22
K. Czyżewski и соавт., 2019 [36] K. Czyżewski et al., 2019 [36]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	74	2012	2015	42	46	7	1	4					
L. Souza и соавт., 2021 [9] L. Souza et al., 2021 [9]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	8	2015	2016	50	38			13					
K. Czyżewski и соавт., 2019 [40] K. Czyżewski et al., 2019 [40]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	77	2012	2017	10	83	3	1	1				1	
M.D. Bergamasco и соавт., 2021 [6] M.D. Bergamasco et al., 2021 [6]	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	17	2009	2019	47	12			35		6			
Y.Q. Sun и соавт., 2012 [26] Y.Q. Sun et al., 2012 [26]	Гаплоидентичная ТГСК Haploidentical HSCT	108	2007	2008	33	13	1							53

*Один из 83 выявленных случаев инвазивных микозов был вызван грибом рода *Hyphomycete*.

*1 out of 83 identified cases of invasive mycoses was caused by a fungus from the genus *Hyphomycete*.

У детей рост частоты редких ИМ оказался незначительным – с 26 до 28 % среди всех нозологий и с 27 до 28 % у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия (рис. 2). Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ у детей обусловлен ростом доли мукомикозов (с 1,3 до 1,6 %), редких дрожжей (с 4,7 до 7,9 %) и не идентифицированных видов (с 4,5 до 12,2 %), у детей группы химиотерапии – гиалогифомикозов (с 4,6 до 5,7 %), редких дрожжей (с 5,1 до 7,7 %) и не идентифицированных видов (с 4,1 до 11,8 %) (см. табл. 5).

У взрослых пациентов рост частоты редких ИМ оказался заметным – с 24 до 35 % в общей группе и с 23 до 40 % у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия (см. рис. 2). Для общей группы пациентов рост доли редких ИМ у взрослых обусловлен ростом доли криптококкозов (с 1,3 до 2,4 %), гиалогифомикозов (с 3,4

до 4,8 %), редких дрожжей (с 1,6 до 1,9 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 16,6 %), у взрослых группы химиотерапии – криптококкозов (с 1,3 до 2,1 %), редких дрожжей (с 1,6 до 2,6 %) и не идентифицированных видов (с 1,9 до 23,1 %) (см. табл. 6).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что рост доли редких ИМ обусловлен главным образом увеличением их доли в группе взрослых пациентов, а именно в группе взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями на фоне противоопухолевой химиотерапии. Самый значительный рост пришелся на не идентифицированных возбудителей, что затрудняет интерпретацию полученных результатов, так как не идентифицированные возбудители могли относиться к аспергиллезам и кандидозам, а не к редким ИМ. Данный вопрос будет подробнее рассмотрен в разделе «Обсуждение».

Таблица 4. Результаты метаанализа в общей возрастной группе (дети и взрослые). Доля возбудителя в общей структуре, %
Table 4. Meta-analysis results in total age group (children and adults). The proportion of the pathogen in the total structure, %

Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases		Пациенты после алло-ТГСК Patients after allo-HSCT		Пациенты после ауто-ТГСК Patients after auto-HSCT	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
<i>Aspergillosis</i>	36,0	35,5	34,2	38,8	—	36,7	—	30,4
<i>Candida</i>	35,1	25,9	37,7	27,9	—	27,3	—	26,0
<i>Mucormycosis</i>	2,7	1,5	2,3	1,5	—	2,9	—	0
<i>Cryptococcosis</i>	1,3	0,9	1,3	1,1	—	1,1	—	12,1
<i>Hyalohyphomycosis</i>	5,7	5,7	5,7	4,5	—	13,7	—	31,5
<i>Systemic phaeohyphomycosis</i>	1,7	2,0	1,7	0	—	2,2	—	0
Редкие дрожжи Rare yeast	3,0	4,1	3,0	5,0	—	1,7	—	0
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	8,2	3,7	8,3	3,8	—	0	—	0
<i>Hyphomycete</i>	1,0	0	1,1	0	—	0	—	0
Другие Other	2,1	0,8	2,1	1,7	—	1,3	—	0
Не идентифицировано Not identified	3,2	19,8	2,8	15,7	—	13,0	—	0

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Here and in tables 5, 6: allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Клинические проявления инвазивных микозов.

Результаты обзора литературы

Самой распространенной локализацией ИМ являлись легкие, затем – кровь (fungemia), верхнечелюстные пазухи (синусы), кожа. Реже ИМ поражали кишечник, печень, почки, селезенку, сердце, центральную нервную систему (спинной мозг, головной мозг), брюшную полость, подкожную жировую клетчатку, наружный слуховой проход, глотку, глазные яблоки, а также кости и костный мозг [3, 14, 39, 43, 44].

У части пациентов ИМ проявлялся диссеминированными формами, поражающими сразу несколько органов или систем организма. Возбудители различаются между собой по способности к диссеминации, например представители рода *Mucor* чаще диссеминируют, чем представители *Aspergillus* [8]. В моче чаще всего обнаруживают представителей рода *Candida* [33].

Фузариоз чаще поражает кожу, чем аспергиллез, но реже – легкие [45].

Возбудители ИМ выделялись в основном из образцов бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов, смывов верхнечелюстных пазух, спинномозговой, внутрисуставной, плевральной жидкостей, раневых поверхностей, мочи, биоптатов легких и кожи, венозных катетеров [33, 43].

Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка [2, 15]. Клиническими проявлениями легочного ИМ могут быть кашель, боли в грудной клетке, хрипы в легких, одышка, гипоксемия, кровохарканье, пневмония [2, 3, 44]; в случае кожного ИМ – инфильтраты кожи, гангрена, абсцессы, изъязвления [13, 15, 44]; при поражении центральной нервной системы – судороги, нарушения

Таблица 5. Результаты метаанализа в группе детей. Доля возбудителя в общей структуре, %

Table 5. Meta-analysis results in a group of children. The proportion of the pathogen in the total structure, %

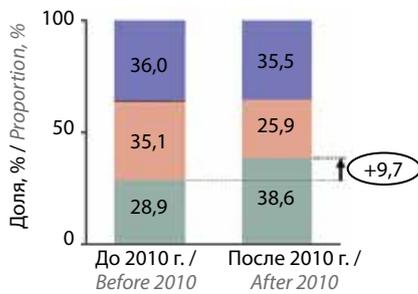
Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
<i>Aspergillosis</i>	32,9	19,9	26,4	24,4
<i>Candida</i>	41,0	52,4	46,8	47,6
<i>Mucormycosis</i>	1,3	1,6	1,2	1,4
<i>Cryptococcosis</i>	1,2	0,7	1,3	0,7
<i>Hyalohyphomycosis</i>	4,5	4,6	4,6	5,7
<i>Systemic phaeohyphomycosis</i>	4,2	0	4,5	0
Редкие дрожжи Rare yeast	4,7	7,9	5,1	7,7
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0	0	0	0
<i>Hyphomycete</i>	1,0	0	1,1	0
Другие Other	4,5	0,7	4,9	0,6
Не идентифицировано Not identified	4,5	12,2	4,1	11,8

Таблица 6. Результаты метаанализа в группе взрослых. Доля возбудителя в общей структуре, %

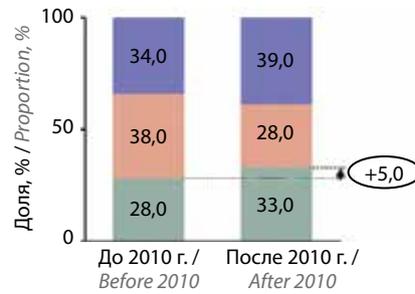
Table 6. Meta-analysis results in a group of adults. The proportion of the pathogen in the total structure, %

Возбудитель инвазивных микозов The causative agent of invasive mycoses	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после алло-ТГСК и ауто-ТГСК Patients with oncohematological diseases, after allo-HSCT and auto-HSCT		Пациенты с онкогематологическими заболеваниями Patients with oncohematological diseases		Пациенты после алло-ТГСК Patients after allo-HSCT	
	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010	До 2010 г. Before 2010	После 2010 г. After 2010
<i>Aspergillosis</i>	34,3	48,6	29,5	43,9	—	48,1
<i>Candida</i>	41,7	16,1	47,2	16,0	—	10,1
<i>Mucormycosis</i>	3,2	1,7	2,3	1,5	—	2,3
<i>Cryptococcosis</i>	1,3	2,4	1,3	2,1	—	0
<i>Hyalohyphomycosis</i>	3,4	4,8	3,5	3,4	—	26,3
<i>Systemic phaeohyphomycosis</i>	0,2	0	0,2	0	—	0
Редкие дрожжи Rare yeast	1,6	1,9	1,6	2,6	—	1,6
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	8,1	4,0	8,2	3,6	—	0
<i>Hyphomycete</i>	0	0	0	0	—	0
Другие Other	4,3	4,0	4,3	3,6	—	0
Не идентифицировано Not identified	1,9	16,6	1,9	23,1	—	11,6

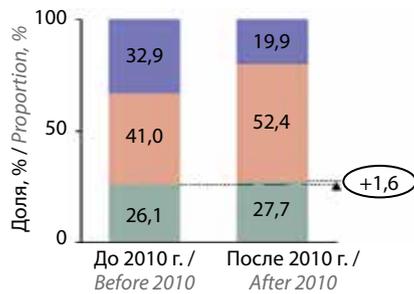
Все возрастные группы. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после ХТ, алло-ТГСК и ауто-ТГСК / All age groups. Patients with oncohematological diseases, after CT, allo-HSCT and auto-HSCT



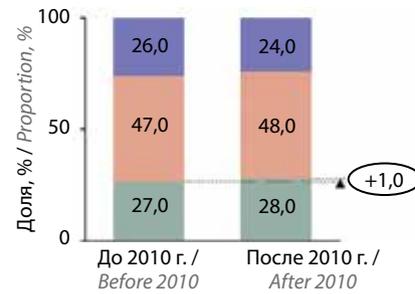
Все возрастные группы. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями после ХТ / All age groups. Patients with oncohematological diseases after CT



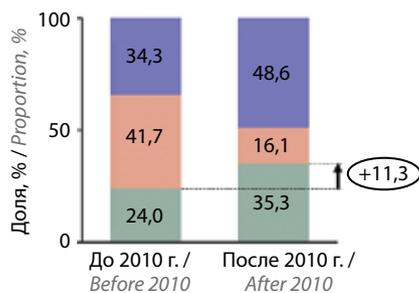
Детская возрастная группа. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после ХТ, алло-ТГСК и ауто-ТГСК / Children's age group. Patients with oncohematological diseases, after CT, allo-HSCT and auto-HSCT



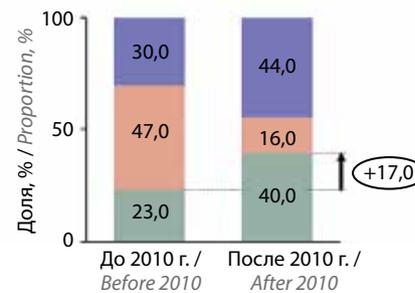
Детская возрастная группа. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями после ХТ / Children's age group. Patients with oncohematological diseases after CT



Взрослая возрастная группа. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, после ХТ, алло-ТГСК и ауто-ТГСК / Adult age group. Patients with oncohematological diseases, after CT, allo-HSCT and auto-HSCT



Взрослая возрастная группа. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями после ХТ / Adult age group. Patients with oncohematological diseases after CT



Aspergillus
Candida
Редкие / Rare

Рис. 2. Структура этиологической природы инвазивных микозов. ХТ – химиотерапия; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 2. The etiological structure of invasive mycoses. CT – chemotherapy; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

работы органов чувств [44]; при поражении кишечника – энтероколит [13, 44].

Факторы риска развития инвазивных микозов.

Результаты обзора литературы

В первую очередь на риск развития ИМ оказывает влияние лекарственная противогрибковая профилактика. Риск развития ИМ повышен в случае отсутствия профилактики или ее неэффективности. Примером неэффективной профилактики может являться при-

менение флуконазола, который неэффективен против возбудителей аспергиллеза; амфотерицин В имеет недостаточную эффективность и обладает высокой токсичностью [2]; к эхинокандинам (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) имеют врожденную устойчивость грибы рода *Mucor*, *Fusarium* и *Trichosporon*, а также *Cryptococcus neoformans* [15].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями факторами риска развития ИМ являются [24, 30, 46]:

- проведение химиотерапии;
- продолжительная нейтропения (более 30 дней);
- тромбоцитопения (более 30 дней);
- парентеральное питание;
- проведение гемодиализа;
- сопутствующая инфекция (в частности, цитомегаловирусная инфекция, клостридиальная инфекция);
- острая почечная недостаточность;
- нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

У пациентов после ТГСК факторами риска развития ИМ являются [3, 10, 12, 29, 39, 47–50]:

- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- гиподисфункция трансплантата;
- активное течение онкогематологического заболевания;
- развитие РТПХ;
- немиелоаблативный режим кондиционирования перед ТГСК;
- применение иммуносупрессивной терапии в связи с развитием РТПХ (в частности, применение ингибиторов фактора некроза опухоли α , антилимфоцитарного иммуноглобулина, флударабина);
- применение глюкокортикостероидной терапии (в отдельных исследованиях в дозе выше 2 мг/кг/сут);
- применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- повышенный уровень ферритина;
- индекс коморбидности ТГСК 3 балла и выше;
- гаплоидентичный донор;
- инфекции в посттрансплантационном периоде (бактериальные инфекции, сепсис, реактивация цитомегаловирусной инфекции, парагрипп, простой герпес);
- наличие сахарного диабета;
- наличие ИМ в анамнезе;
- мукозит III–IV степеней.

Значительно чаще ИМ развиваются при алло-ТГСК, чем при ауто-ТГСК [10, 29, 51]. Также, по некоторым данным, частота ИМ повышена у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, острым миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом [29, 40, 44, 46].

Выживаемость пациентов с инвазивным микозом.

Результаты обзора литературы

Достоверно установлено, что ИМ повышает риск смерти [1, 7–12]. При этом важно отметить, что уровень летальности именно от ИМ достаточно вариативен и редко превышает 50 % [2, 3, 6]. При интерпретации данных о летальности на фоне ИМ, вызванного определенной группой возбудителей, следует учитывать, что наиболее точным показателем является атрибутивная летальность (обусловленная прогрессированием ИМ, вызванного определенным возбудителем),

а не общая летальность. В литературе достаточно часто приводятся данные об атрибутивной летальности, однако точная интерпретация этих данных затруднена ввиду немногочисленности наблюдений в каждом отдельном исследовании, что может вести к смещению полученных результатов. Чаще всего причинами смерти у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и ИМ на фоне химиотерапии является прогрессирование или неэффективная терапия основного заболевания [3, 41], у пациентов после ТГСК – РТПХ, сердечно-сосудистые осложнения [7].

По некоторым данным, летальность на фоне фузариоза и гиазогифомикоза выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [6]; на фоне мукоромикоза (зигомикоза) и кандидоза выше, чем при аспергиллезе [52]; на фоне мукоромикоза выше, чем при аспергиллезе [8]; на фоне фузариоза выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [27]; на фоне фузариоза и мукоромикоза (зигомикоза) выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [18]; на фоне фузариоза выше, чем при аспергиллезе [45]; на фоне мукоромикоза (зигомикоза), кандидоза и криптококкоза выше, чем при аспергиллезе [29]; при ИМ, вызванном *Lomentospora prolificans*, выше, чем при аспергиллезе и кандидозе [14]. Также было обнаружено сообщение о достаточно высокой атрибутивной летальности от аспергиллеза (72,1 %) и кандидоза/кандидемии (50 %) у пациентов после ТГСК, хотя в большинстве остальных работ данный показатель был заметно ниже [51].

К неблагоприятным факторам риска снижения выживаемости при ИМ на фоне онкогематологических заболеваний относятся [10, 13, 34, 40]:

- агранулоцитоз;
- прогрессирование основного заболевания;
- проведение ТГСК;
- хроническая болезнь почек;
- острый лимфобластный лейкоз;
- острый миелоидный лейкоз;
- почечная недостаточность;
- проведение системной радиотерапии;
- мукозит;
- диссеминированная форма ИМ;
- двустороннее поражение легких с развитием гидроторакса;
- развитие кровохарканья.

Благоприятными факторами выживаемости являются [8, 13]:

- ремиссия основного заболевания;
- ранняя диагностика ИМ;
- комбинированная лекарственная терапия;
- вторичная профилактика.

К неблагоприятным факторам риска снижения выживаемости при ИМ после ТГСК относятся [32, 47, 48]:

- применение глюкокортикостероидной терапии в дозе 1–2 мг/кг/сут;
- реактивация цитомегаловирусной инфекции;
- развитие РТПХ;

- продвинутая стадия основного заболевания, по поводу которого произведена ТГСК.

Выживаемость на фоне лечения снижается при сочетании ИМ с микробной и/или вирусной инфекцией, при развитии мукозита полости рта или слизистой оболочки кишечника, у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких или в парентеральном питании [3, 10]. Увеличению выживаемости способствует проведение комбинированной антимикотической терапии [3]. ИМ, вызванные редкими возбудителями, по некоторым данным, лечатся менее эффективно по сравнению с аспергиллезом и кандидозом [52].

Правильный выбор исходного антимикотического препарата также имеет значение. По результатам проспективного наблюдательного исследования CAESAR, проведенного в Китае среди 514 пациентов с гематологическими опухолями, перенесшими ТГСК и получавшими антимикотическую терапию в связи с ИМ, летальность в группе пациентов, которым не требовалась коррекция исходной схемы лечения, составила 13,1–14,7 %, в группе пациентов, которым потребовалась смена препарата, – 27,3 % [10].

Обсуждение

По результатам проведенного исследования установлено, что в период с 2010 по 2020 г. по сравнению с более ранним периодом в структуре ИМ возросла доля редких возбудителей и основной рост пришелся на группу взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Обращает на себя внимание тот факт, что основной прирост пришелся на группу не идентифицированных видов. Как было отмечено ранее, это затрудняет интерпретацию результатов, так как не идентифицированными могли быть аспергиллезы и кандидозы. Тем не менее представляется маловероятным, что основная часть не идентифицированных видов приходится на часто встречающихся возбудителей ИМ ввиду распространения высокого навыка обнаружения аспергиллезов и кандидозов и точности диагностикомов для их выявления. Другими вероятными причинами повышения частоты не идентифицированных видов могут быть выявление ИМ на более ранних стадиях инфекционного процесса благодаря совершенствованию методов и инструментов диагностики ИМ, неподготовленность лабораторий к обнаружению редких возбудителей.

При интерпретации полученных результатов следует учитывать ряд ограничений настоящего исследования. Синтез данных осложнялся значительным разбросом временных периодов исследований. Это потребовало исключения ряда исследований, что могло повлиять на точность полученных оценок. Другим ограничением может являться незначительное завышение доли очень редких возбудителей, которые в большинстве исследований не встречались (*Pneumocystis jirovecii*, *Coccidioides*, *Systemic phaeohyphomycosis*,

а также группы «не идентифицировано» и «другие»). Причиной завышения стала потребность в искусственной коррекции данных о числе выявленных образцов этих видов в исследованиях, в которых их частота равнялась нулю. Программное обеспечение для проведения метаанализов автоматически добавляет в таких случаях 0,5, иначе расчет становится принципиально невозможным. Поскольку каждый раз к нулевой частоте и общему числу наблюдений в исследовании добавлялось по 0,5, величина итогового смещения была обратно пропорциональна общему числу включенных в исследование наблюдений – чем более крупным было исследование, тем меньшее влияние на результат оказывало добавление 0,5. В то же время отказ от учета исследований с нулевой частотой некоторых возбудителей в принципе не позволил бы провести настоящее исследование.

Также можно отметить, что внутренним ограничением полученных данных, не зависящим от методологии анализа, является то, что 3 % видов в периоде до 2010 г. и 20 % в периоде после 2010 г. относились к группе «не идентифицировано». Потенциально расшифровка видового состава данной группы могла бы внести коррективы в полученную структуру.

В отношении динамики структуры ИМ у пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК цели работы не были достигнуты в связи с недостаточным количеством данных в этих группах.

В целом с учетом основной цели проведения настоящего анализа – повышения настороженности врачей в отношении ИМ, в частности редких ИМ, – описанные ограничения не влияют на выводы нашей работы.

Говоря о перспективах дальнейших исследований, можно указать на потребность в более детальном анализе последствий выявления редких ИМ, особенностей их диагностики и лечения. Представленная в настоящей работе информация является обзорной и нуждается в математически более строгой обработке. Главным образом это касается атрибутивной летальности на фоне различных возбудителей ИМ. Другим направлением потенциальных исследований может стать анализ взаимосвязи частоты выявления и видового состава редких ИМ с проведением противогрибковой профилактики.

Заключение

По результатам серии метаанализов в структуре ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, реципиентов алло-ТГСК и ауто-ТГСК доля редких ИМ заметно возросла, главным образом за счет прироста их доли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Прирост доли редких ИМ обусловлен главным образом приростом доли не идентифицированных видов, гиамофитомикозов, редких дрожжей и криптококкозов.

Специфических клинических проявлений, характерных для ИМ, нет, симптомы связаны с органом

поражения. Единственным системным клиническим симптомом ИМ, не зависящим от локализации, является фебрильная лихорадка. Самой распространенной локализацией ИМ были легкие. Основные факторы риска развития ИМ – продолжительный дефицит клеточного состава крови, неконтролируемое основное

заболевание, сопутствующие заболевания/состояния: сахарный диабет, мукозит, РТПХ, инфекции, обусловленные другими возбудителями, и наличие ИМ в анамнезе. ИМ повышает риск смерти, однако уровень атрибутивной летальности вариативен и редко превышает 50 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология* 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
- Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
- Горонкова О.В., Новичкова Г.А., Литвинов Д.В. и др. Эффективность и безопасность Вориконазола в лечении инвазивных грибковых инфекций и эмпирической терапии фебрильной нейтропении у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2005;4(3–4):87–94. Goronkova O.V., Novichkova G.A., Litvinov D.V. et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections and empirical therapy of febrile neutropenia in children with hematological malignancies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2005;4(3–4):87–94. (In Russ.).
- Рогачева Ю.А., Попова М.О., Маркова И.В. и др. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(1):28–35. Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Markova I.V. et al. Invasive mycoses caused by rare pathogens in children with malignant tumors and non malignant diseases of hematopoietic and lymphatic tissue after bone marrow transplantation and antineoplastic chemotherapy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(1):28–35. (In Russ.).
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы и назначение антимикотиков у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом: многоцентровое исследование RIFI. *Успехи медицинской микологии* 2017;17:326–7. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Sveshnikova Yu.V. et al. Invasive mycoses and prescription of antimycotics in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter RIFI study. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology* 2017;17:326–7. (In Russ.).
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Солопова Г.Г. и др. Инвазивные микозы (ИМ) и особенности применения антимикотиков у детей с острыми лейкозами: результаты многоцентрового исследования RIFI. *Успехи медицинской микологии* 2017;17:306–9. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Solopova G.G. et al. Invasive mycoses (IM) and features of antimycotic use in children with acute leukemia: results of the multicenter RIFI study. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology* 2017;17:306–9. (In Russ.).
- 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 (Basel)* 2021;7(8):588. DOI: 10.3390/jof7080588
- Aftandilian C., Weinberg K., Willert J. et al. Invasive fungal disease in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38(7):574–80. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000629
- Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чудиновских Ю.А. и др. Инвазивный аспергиллез и мукормикоз у онкогематологических больных. *Онкогематология* 2018;13(2):39–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47
- Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Chudinovskikh Yu.A. et al. Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-39-47
- 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
- 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
- Tsai C.K., Liu Y.C., Kuan A.S. et al. Risk and impact of invasive fungal infections in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2020;99(8):1813–22. DOI: 10.1007/s00277-020-04125-z
- 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
- Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология* 2017;12(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
- Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Mucormycosis in oncohematologic patients (results of the prospective study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
- Yeoh D.K., Moore A.S., Kotecha R.S. et al. Invasive fungal disease in children with acute myeloid leukaemia: an Australian multicentre 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(11):e29275. DOI: 10.1002/pbc.29275
- Chan T.S.Y., Gill H., Hwang Y.Y. et al. Breakthrough invasive fungal diseases during echinocandin treatment in high-risk hospitalized hematologic patients. *Ann Hematol* 2014;93(3):493–8. DOI: 10.1007/s00277-013-1882-2
- Hertenstein B., Kern W.V., Schmeiser T. et al. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. *Ann Hematol* 1994;68(1):21–6. DOI: 10.1007/BF01695915
- Lass-Flörl C., Gunsilius E., Gastl G. et al. Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. *Ann Hematol* 2003;82(9):565–9. DOI: 10.1007/s00277-003-0666-5.
- Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91(8):1068–75.

19. Wang S.S., Kotecha R.S., Bernard A. et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003–2013. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(10):e27915. DOI: 10.1002/psc.27915
20. Hammond S.P., Marty F.M., Bryar J.M. et al. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol* 2010;85(9):695–9. DOI: 10.1002/ajh.21776
21. Mariette C., Tavernier E., Hocquet D. et al. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. *Leuk Lymphoma* 2017;58(3):586–93.
22. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H. et al. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454–9. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01881.x
23. Kurosawa M., Yonezumi M., Hashino S. et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012;96(6):748–57. DOI: 10.1007/s12185-012-1210-y
24. Montagna M.T., De Giglio O., Napoli C. et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance. *Int J Mol Sci* 2012;13(1):774–87. DOI: 10.3390/ijms13010774
25. Baytan B., Güneş A.M., Çelebi S., Günay Ü. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders. *Turk J Hematol* 2009;26(4):190–6.
26. Sun Y.Q., Xu L.P., Liu D.H. et al. The incidence and risk factors of invasive fungal infection after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation without *in vitro* T-cell depletion. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(10):997–1003. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03697.x
27. 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
28. Черновецкий М.А., Кондаурова С.Д., Кульбицкая Т.Т. и др. Этиологическая структура грибов, выделенных из крови у детей с онкогематологической патологией. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа* 2021;10(2):191–200. Tchernovetski M.A., Kondaurava S.D., Kulbitskaya T.T. et al. Etiological structure of fungal pathogens isolated from blood in children with oncohematological pathology. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe* 2021;10(2):191–200. (In Russ.).
29. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив* 2012;84(7):50–7. Popova M.O., Zubarovskaja L.S., Klimko N.N. et al. Invasive mycoses during hematopoietic stem cell transplantation. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2012;84(7):50–7. (In Russ.).
30. Lien M.Y., Chou C.H., Lin C.C. et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2018;13(6):e0197851. DOI: 10.1371/journal.pone.0197851
31. Barreto J.N., Beach C.L., Wolf R.C. et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol* 2013;88(4):283–8. DOI: 10.1002/ajh.23388
32. 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
33. Кондаурова С.Л., Панасюк Ю.В., Алейникова О.В. Эпидемиология возбудителей грибковых инфекций у онкогематологических пациентов Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии. *Клиническая инфектология и паразитология* 2018;7(1):39–53. Kondaurava S.L., Panasyuk Yu.V., Aleynikova O.V. Epidemiology of fungal infections pathogens in oncohematological patients of the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. *Klinicheskaya infectologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology* 2018;7(1):39–53. (In Russ.).
34. Hsu L.Y., Lee D.G., Yeh S.P. et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(6):594.e7–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.019
35. Клясова Г.А., Охмат В.А., Капорская Т.С. и др. Подходы к назначению противогрибковых препаратов в реальной клинической практике у взрослых больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в России: результаты многоцентрового исследования RIFI. *Успехи медицинской микологии* 2017;17:310–2. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Kaporskaya T.S. et al. Approaches to prescribing antifungal drugs in real clinical practice in adult patients with acute myeloid leukemia (AML) in Russia: results of the multicenter RIFI study. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology* 2017;17:310–2. (In Russ.).
36. Czyzewski K., Styczyński J., Giebel S. et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Ann Hematol* 2019;98(9):2197–211. DOI: 10.1007/s00277-019-03755-2
37. Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szmydki-Baran A. et al. Infectious complications in children treated for hodgkin and non-hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):124–32. DOI: 10.1080/10428194.2018.1466293
38. Santolaya M.E., Alvarez A.M., Acuña M. et al. Efficacy of pre-emptive *versus* empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(10):2860–6. DOI: 10.1093/jac/dky244
39. Choi J.K., Cho S.Y., Yoon S.S. et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea: results of “RISK” study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(10):1773–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.012
40. Czyzewski K., Gałazka P., Frączkiewicz J. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2019;62(11):990–8. DOI: 10.1111/myc.12990 P.990998
41. Kim G.Y.G., Burns J., Freyer C.W. et al. Risk of invasive fungal infections in patients with high-risk MDS and AML receiving hypomethylating agents. *Am J Hematol* 2020;95(7):792–8. DOI: 10.1002/ajh.25808
42. Fracchiolla N.S., Sciumè M., Orofino N. et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: results from a single-centre study. *PLoS One* 2019;14(5):e0216715. DOI: 10.1371/journal.pone.0216715
43. Nucci F., Nouér S.A., Capone D., Nucci M. Invasive mould disease in haematologic patients: comparison between fusariosis and aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(10):1105.e1–4. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.006
44. Das A., Oberoi S., Trehan A. et al. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia in the nontransplant setting: 8 years’ experience from a tertiary care center in North India. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(6):462–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001027
45. Lee H., Cho S.Y., Lee D.G. et al. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-*Aspergillus* mould infections in patients with haematologic diseases: a single-centre 7-year cohort study. *Mycoses* 2020;63(3):257–4. DOI: 10.1111/myc.13038
46. Valentine J.C., Morrissey C.O., Tacey M.A. et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005–2016. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):274. DOI: 10.1186/s12879-019-3901-y

47. 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
48. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A. et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003;102(3):827–33. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0456
49. Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041–50. DOI: 10.1086/591969
50. Puerta-Alcalde P., Garcia-Vidal C. Changing epidemiology of invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Fungi (Basel)* 2021;7(10):848. DOI: 10.3390/jof7100848
51. Pagano L., Caira 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
52. 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;48(3):265–73. DOI: 10.1086/595846

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам Medical Adviser's Group (<http://mdwrt.com>) за помощь в сборе, статистической обработке материала, написании рукописи.

Acknowledgment. The authors express thanks to the staff of the Medical Adviser's Group (<http://mdwrt.com>) for their help in data collection and statistical analysis, and article writing.

Вклад авторов

М.О. Попова, Ю.А. Рогачева: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.O. Popova, Yu.A. Rogacheva: research design development, analysis of literature data on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Попова / M.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

Ю.А. Рогачева / Yu.A. Rogacheva: <https://orcid.org/0000-0001-8270-4535>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Помощь в сборе и статистической обработке материала, а также в подготовке рукописи выполнена группой MAG (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) при финансовой поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Funding. Assistance in data collection and statistical analysis, as well as in article writing, was provided by the MAG group (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) with the financial support of Gilead Science Russia LLC.