

## Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых

М.О. Попова<sup>1</sup>, К.А. Екушов<sup>1</sup>, О.В. Айзсилниекс<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>1</sup>, О.Н. Пинегина<sup>1</sup>, С.М. Игнатьева<sup>2</sup>,  
О.А. Слесарчук<sup>1</sup>, М.Д. Владовская<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, Н.Н. Клишко<sup>1,2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контактные данные:** Марина Олеговна Попова [marina.popova.spb@gmail.com](mailto:marina.popova.spb@gmail.com)

**Вступление.** Несмотря на внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения, инвазивные микозы (ИМ) остаются актуальной проблемой после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Эта проблема у пациентов возрастной группы 15–25 лет освещена недостаточно.

**Цель исследования** – оценить распространенность, этиологию, клинические признаки и результаты лечения ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Диагноз ИМ установлен согласно критериям EORTC/MSG 2008. «Активным» ИМ считали микоз, диагностированный непосредственно перед алло-ТГСК.

**Результаты.** Частота ИМ, выявленных до алло-ТГСК, составила 18,8 % (n = 15): инвазивный аспергиллез (ИА) (n = 11), инвазивный кандидоз (ИК) (n = 3) и у 1 пациента было 2 ИМ (ИА + ИК). Полный ответ на противогрибковую терапию отмечен у 40 %, частичный ответ – у 26,7 %, «активный» ИМ – у 33,3 %. Этим больным проводили вторичную антифунгальную профилактику, преимущественно вориконазолом (80 %). Остальные пациенты (n = 65) получали первичную антифунгальную профилактику преимущественно флуконазолом (85 %). Кумулятивная частота ИМ в течение 1 года составила 15 %, в течение 2 лет – 18,8 %, включая новый ИМ (n = 14) и рецидив ИМ (n = 1) после алло-ТГСК с медианой дня возникновения Д+43 (14–577). Частота ИА – 15 %, ИК – 2,5 %, пневмоцистной пневмонии (ПП) – 1,25 %. Факторы риска развития ИМ после алло-ТГСК (< 0,05): возраст < 18 лет, незлокачественные заболевания, активное основное заболевание на момент ТГСК, нейтропения IV степени более 20 дней, острая реакция «трансплантат против хозяина». Антифунгальная терапия 1-й линии: ИА – вориконазол (58,3 %), ИК – эхинокандины (100 %), ПП – ко-тримоксазол (100 %). Общая выживаемость (ОВ) пациентов в течение 12 нед от диагностики ИМ – 93,3 %, ИА – 91,7 %, пациенты с ИК и ПП живы. ОВ в течение 100 дней после алло-ТГСК – 85 %, через 2 года – 67,5 %. Наличие ИМ в анамнезе, а также развитие ИМ после трансплантации не влияло на ОВ после алло-ТГСК.

**Заключение.** Частота ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых до алло-ТГСК составила 18,8 %. Только у 1 пациента был диагностирован рецидив ИА после алло-ТГСК. Частота ИМ после алло-ТГСК (1 год) – 15 %. Основной возбудитель – *Aspergillus spp.* ОВ в течение 12 нед от диагностики ИМ составила 93,3 %. У пациентов в возрасте от 15 до 25 лет наличие ИМ в анамнезе и развитие ИМ после трансплантации не ухудшает результаты алло-ТГСК.

**Ключевые слова:** инвазивный микоз, аспергиллез, факторы риска, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая выживаемость

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51

### Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults

M.O. Popova<sup>1</sup>, K.A. Ekushov<sup>1</sup>, O.V. Ayzsilnieks<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>1</sup>, O.N. Pinegina<sup>1</sup>, S.M. Ignatieva<sup>2</sup>, O.A. Slesarchuk<sup>1</sup>, M.D. Vladovskaya<sup>1</sup>, S.N. Bondarenko<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>1,2</sup>, B.V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

**Background.** Despite of modern methods of diagnosing, prevention and treatment, invasive fungal disease (IFD) remains actual problem after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Data of IFD in adolescents and young adults (15–25 y.o.) after allo-HSCT are limited.

**The aim of the study** was to estimate of incidence, etiology, clinical signs and outcome of IFD in adolescents and young adults recipients of allo-HSCT.

**Materials and methods.** In retrospective single center study from Jan 2013 to Dec 2014 were included 80 pts after first allo-HSCT in the clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. EORTC/MSG 2008 criteria for IFD diagnosis were used. "Active IFD" means IFD diagnosed just before HSCT.

**Results.** Incidence of IFD before allo-HSCT was 18.8 % (n = 15): invasive aspergillosis (IA) (n = 11), invasive candidiasis (IC) (n = 3) and 1 patient had two IFD (IA + IC). Complete response to antifungal therapy was in 40 %, partial – 26.7 %, "active" IFD – 33.3 %. Secondary antifungal prophylaxis was made predominantly with voriconazole (80%). Patients without IFD before HSCT (n = 65) received primary antifungal prophylaxis predominantly with fluconazole (85 %). Cumulative incidence of IFD-events at 1 year after allo-HSCT was 15 %, at 2 years – 18.8 % including new cases of IFD (n = 14) and relapse of IFD (n = 1) after allo-HSCT with median day of onset +43 (14–577). Incidence of IA was 15 %, IC – 2.5 %, pneumocystis pneumonia (PCP) – 1.25 %. IFD risk factors after allo-HSCT (< 0.05) were: age < 18 years, non-malignant diseases, active disease at the moment of HSCT, neutropenia grade IV more than 20 days, acute "graft-versus-host" disease. First-line therapy were: IA – voriconazole (58.3 %), IC – echinocandins (100 %), PP – co-trimoxazole (100 %). 12-weeks overall survival (OS) from day of IFD diagnosis after allo-HSCT was 93.3 %, IA – 91.7 %. All patients with IC and PCP alive. 100-days OS after allo-HSCT was 85 %, 2-year OS after allo-HSCT – 67.5 %. There was no difference in OS in patients with or without IFD before allo-HSCT.

**Conclusion.** Incidence of IFD in adolescents and young adults before allo-HSCT was 18.8 %. Only one patient relapsed with IA after allo-HSCT. Incidence of IFD after allo-HSCT (1 year) was 15 %. The main IFD was invasive aspergillosis. 12-weeks overall survival from IFD diagnosis after allo-HSCT was 93.3 %. IFD before and after allo-HSCT did not impair the outcome of the transplantation in adolescents and young adults.

**Key words:** invasive fungal infections, aspergillosis, risk factors, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, overall survival

#### Вступление

Инфекционные осложнения – актуальная проблема при лечении злокачественных опухолей кроветворной и лимфатической ткани у детей и подростков как при химиотерапии, так и при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. Инвазивные микозы (ИМ) – это обусловленные микроскопическими грибами инфекции, которые часто возникают у пациентов после алло-ТГСК [2–4], в том числе у больных детского и подросткового возраста [5–11]. ИМ – одна из главных причин летальности после алло-ТГСК у педиатрических пациентов с острым миелобластным (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [12].

Распространенность, этиология, факторы риска, особенности течения и исход ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых изучены недостаточно.

#### Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. в клинике НИИ детской онкологии,

гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Для установления диагноза и оценки эффективности терапии ИМ использовали критерии EORTC/MSG 2008 г. [13].

Обследование реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и противогрибковую профилактику выполняли в соответствии с рекомендациями EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), ECIL 2–4 (European Conference of Infections in Leukemia patients). Профилактику пневмоцистной пневмонии (ПП) проводили непрерывно триметоприм/сульфаметоксазолом. Все реципиенты алло-ТГСК в период нейтропении находились в палатах, оборудованных системой НЕРА-фильтров. Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, придаточных пазух носа; магнитно-резонансную томографию головного мозга; фибробронхоскопию (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Микологическое обследование включало: определение уровня галактоманна (ГМ) методом иммуноферментного анализа, микроскопию и посев крови и других биосубстратов. Идентификацию культур микроорганизмов проводили по морфологическим свойствам

в соответствии с определителем грибов, а также с помощью MALDI-TOF MS. Для определения ГМ в сыворотке крови, жидкости БАЛ и спинномозговой жидкости (СМЖ) использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). В сыворотке крови, СМЖ и БАЛ диагностически значимым считали индекс выше 0,5. Диагноз ПП был подтвержден тестом MonoFluo и/или обнаружением *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ с помощью иммуногистохимического исследования. Микробиологические, серологические и гистологические исследования проводили в лабораториях ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Для исследования эпидемиологии ИМ использовали случаи только вероятного и доказанного ИМ в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г. Эффективность антимикотической терапии оценивали с помощью оценки общей выживаемости (ОВ) в течение 12 нед после установления диагноза ИМ. Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 3 лет после алло-ТГСК, с медианой наблюдения 2 года. ОВ после алло-ТГСК и кумулятивную частоту ИМ оценивали в течение 1 и 2 лет после алло-ТГСК. Для определения наличия ИМ до алло-ТГСК изучали анамнез, в исследование включены случаи только вероятного и доказанного ИМ в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г. Всем пациентам перед алло-ТГСК выполнялась КТ легких. При наличии изменений по данным КТ выполнялась ФБС с комплексным обследованием жидкости БАЛ. «Активным» ИМ считали микоз, диагностированный непосредственно перед алло-ТГСК.

Для математической обработки использовали современные общепринятые методы прикладной статистики. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера [14, 15].

#### Характеристика пациентов

В исследование включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет (медиана возраста – 20 лет), которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. Характеристика пациентов представлена в таблице. Соотношение по полу: жен:муж – 35:45. Основное заболевание: острые лейкозы – 71,5 %, лимфомы – 15 %, незлокачественные заболевания – 7,5 %, другие – 6 %. Вид первой алло-ТГСК в зависимости от типа донора: неродственная алло-ТГСК – 67,5 % ( $n = 54$ ), родственная алло-ТГСК – 23,8 % ( $n = 19$ ) и гаплоидентичная алло-ТГСК – 8,6 % ( $n = 7$ ). Использовались стандартные режимы кондиционирования на основе бусульфана, преимущественно со сниженной токсичностью – 72,5 %, миелоаблативные режимы – 27,5 %. Для профилак-

#### Характеристика пациентов

Характеристика	$n = 80$	(%)
<b>Возраст</b>	20 (15–25)	
<b>Диагноз</b>		
ОЛЛ	34	42,5
ОМЛ	23	28,8
Лимфомы	12	15,0
<b>Статус основного заболевания на момент алло-ТГСК</b>		
Ремиссия	52	65,0
Активное заболевание	28	35,0
<b>Режим кондиционирования</b>		
Миелоаблативный	22	27,5
Немиелоаблативный	58	72,5
<b>Профилактика РТПХ</b>		
АТГАМ	23	28,7
Циклофосфан	57	71,3
<b>Вид алло-ТГСК, донор</b>		
Неродственный	54	67,5
Родственный	19	23,7
Гаплоидентичный	7	8,8
<b>HLA-совместимость</b>		
Полностью совместимые	61	76,3
Неполностью совместимые	19	23,7
<b>Источник ГСК</b>		
Костный мозг (КМ)	31	38,7
Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)	49	61,3
<b>Течение посттрансплантационного периода</b>		
Нейтропения IV степени более 20 дней	9	11,3
Острая РТПХ (I–IV степень)	32	40,0
Рецидив основного заболевания	9	11,3
Хроническая РТПХ	26	32,5
<b>Противогрибковая профилактика</b>		
Первичная ( $n = 65$ ) – флуконазол	55	84,6
Вторичная ( $n = 15$ ) – вориконазол	12	80

ки реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали комбинации иммуносупрессивных препаратов на основе посттрансплантационного цикло-

фосфамида в дни +3 и +4 после алло-ТГСК или антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А, или такролимус до Д+180 в сочетании с микофенолата мофетилем до Д+35 после алло-ТГСК. В качестве источника трансплантата использовали КМ и стволовые клетки, собранные из ПСКК, которые получали при соблюдении международных стандартов по заготовке. Количество CD34<sup>+</sup>-клеток в КМ составляло 3,0–5,0 × 10<sup>6</sup>/кг, CD3<sup>+</sup>-клеток – 2 × 10<sup>7</sup>/кг; в ПСКК – 5,0–8,0 × 10<sup>6</sup>/кг, CD3<sup>+</sup>-клеток – 27 × 10<sup>7</sup>/кг.

### Результаты

Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 1 года после алло-ТГСК составила 15 %, в течение 2 лет – 18,8 % ( $n = 15$ ), включая впервые выявленный ИМ ( $n = 14$ ) и рецидив ранее диагностированного ИМ ( $n = 1$ ) после алло-ТГСК (рис. 1). Медиана дня возникновения события, связанного с ИМ, после алло-ТГСК составила 43 (14–577) дня. Этиология ИМ: грибы рода *Aspergillus* spp. – 80 % ( $n = 12$ ), *Candida* spp. – 13,3 % ( $n = 2$ ), *Pneumocystis jirovecii* – 6,7 % ( $n = 1$ ). Частота инвазивного аспергиллеза (ИА) составила 13,7 % (+ 1 случай рецидива ИА после алло-ТГСК) с медианой дня возникновения Д+27,5 (14–577), частота инвазивного кандидоза/кандидемии (ИК) составила 2,5 % с медианой дня возникновения Д+226,5 (54–399); ПП – 1,25 %, развилась в Д+43 после алло-ТГСК. Основным органом поражения были легкие – 86,7 %, другая локализация – 13,3 %. Клинические проявления неспецифичны, обусловлены органом поражения: лихорадка выше 38 °С – 93,3 %, кашель, одышка – 86,7 %.

С учетом наличия ИМ до алло-ТГСК с целью изучения эпидемиологических характеристик (частоты,

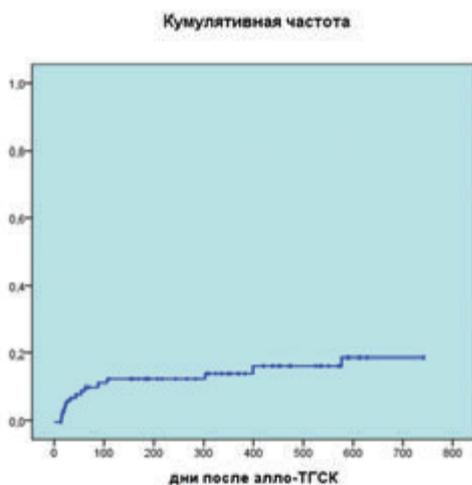


Рис. 1. Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 1 года (15 %), в течение 2 лет (18,8 %) после алло-ТГСК у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых

этиологии, факторов риска) пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с ИМ, диагностированным до алло-ТГСК ( $n = 15$ ). Во 2-ю группу вошли пациенты, не имевшие ИМ в анамнезе ( $n = 65$ ).

### Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых с инвазивными микозами, диагностированными до трансплантации

У 15 пациентов подросткового возраста и молодых взрослых диагноз ИМ был установлен до алло-ТГСК. Частота ИМ до трансплантации составила 18,8 % ( $n = 15$ ). До алло-ТГСК были диагностированы следующие ИМ: ИА ( $n = 11$ ), гепатолиенальный кандидоз (ГЛК) ( $n = 3$ ) и у 1 пациента было 2 ИМ (ИА + ГЛК). Полный ответ на противогрибковую терапию был у 40 %, частичный ответ – у 26,7 %, «активный» ИМ – у 33,3 %. Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 2 лет после алло-ТГСК в группе пациентов с ИМ в анамнезе составила 13,3 % ( $n = 2$ ). Один случай рецидива ранее диагностированного ИА, обусловленного *Aspergillus niger*, на Д+106 после алло-ТГСК, и 1 случай нового ИМ – ПП, развившейся в Д+43. Значимых факторов риска развития ИМ после алло-ТГСК в группе пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, не выявлено.

### Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых, не имевших в анамнезе инвазивных микозов

В исследуемой группе 65 реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых не имели ИМ в анамнезе. Частота ИМ в течение 2 лет после алло-ТГСК составила 20 % ( $n = 13$ ). ИА диагностирован у 11 (84,6 %) пациентов, кандидемия – у 2 (15,4 %) больных. У 7 пациентов с ИА установлен возбудитель до вида (культура БАЛ). Чаще всего возбудителем ИА были грибы: *Aspergillus flavus* – 44,5 %, *Aspergillus niger* – 33,3 %, *Aspergillus fumigatus* – 22,2 %; у 2 пациентов выделено 2 возбудителя: *Aspergillus flavus* + *Aspergillus niger* ( $n = 1$ ) и *Aspergillus flavus* + *Aspergillus fumigatus* ( $n = 1$ ). Возбудителями ИК были: *Candida krusei* ( $n = 1$ ) и *Candida guillemontii* ( $n = 1$ ). Факторами риска развития ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых, не имевших ИМ в анамнезе, были: возраст младше 18 лет ( $p < 0,033$ ); незлокачественные заболевания системы крови (апластическая анемия, бета-талассемия) ( $p < 0,003$ ); активное основное заболевание на момент алло-ТГСК ( $p < 0,014$ ); нейтропения (IV степени) более 20 дней ( $p < 0,004$ ), наличие острой РТПХ ( $p < 0,008$ ).

**Оценка эффективности терапии инвазивных микозов у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

В качестве стартовой противогрибковой терапии пациенты с ИА получали вориконазол – 58,3 % ( $n = 7$ ), липидный комплекс амфотерицина В – 25 % ( $n = 3$ ), другие препараты – 16,7 % ( $n = 2$ ). Два больных с ИК получали эхинокандины (100 %) и пациент с ПП – триметоприм/сульфаметоксазол.

Двенадцатинедельная ОВ после установления диагноза ИМ у пациентов после алло-ТГСК составила 93,3 % (рис. 2). Факторов, влияющих на 12-недельную ОВ пациентов с ИМ, выявлено не было. Пациенты с ИК и ПП живы в течение 12 нед после установления диагноза ИМ. Двенадцатинедельная ОВ у пациентов с ИА составила 91,7 %. Применение вориконазола в качестве стартовой терапии у больных с ИА улучшало ОВ в течение 12 нед – 100 %, в сравнении с другими противогрибковыми препаратами – 80 %, но различия статистически недостоверны ( $p = 0,2$ ).

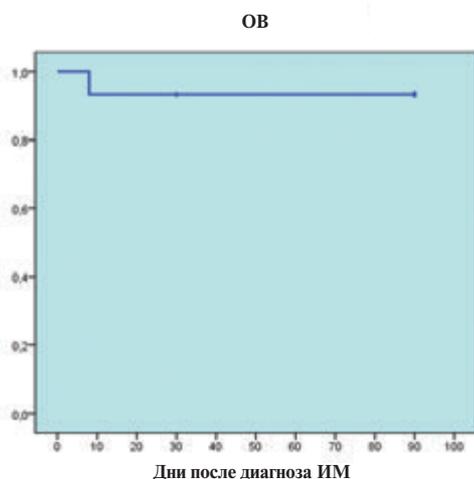


Рис. 2. Двенадцатинедельная ОВ после установления диагноза ИМ у пациентов после алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых (93,3 %)

**Влияние инвазивных микозов на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых**

Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК в исследуемой группе составила 67,5 %. Наличие ИМ до алло-ТГСК и развитие ИМ после алло-ТГСК не влияло на результаты аллогенной трансплантации у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых: ОВ в течение 2 лет после алло-ТГСК в группе пациентов с ИМ в анамнезе составила 53,3 %; с ИМ, диагностированным в посттрансплантационном периоде, – 76,9 %; без ИМ – 69,2 % ( $p = 0,46$ ) (рис. 3).

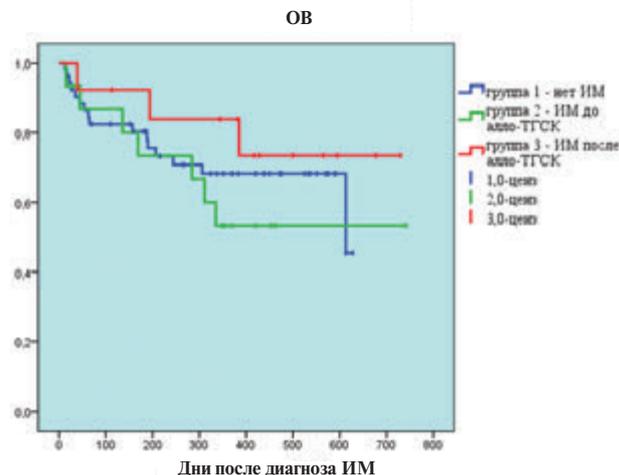


Рис. 3. Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых в зависимости от наличия ИМ: группа пациентов без ИМ (группа 1), ИМ до алло-ТГСК (группа 2), ИМ после алло-ТГСК (группа 3);  $p = 0,46$

**Обсуждение**

У пациентов подросткового возраста и молодых взрослых, в том числе реципиентов алло-ТГСК, распространенность, этиология, факторы риска, а также особенности течения и исход ИМ изучены недостаточно. Известно, что у детей в манифесте ИМ нет специфических клинических и радиологических симптомов, посевы крови редко дают положительный результат, КТ-картина отличается от таковой у взрослых и микробиологические методы верификации диагноза не достигают 100 % чувствительности [3, 4, 12, 16, 17]. Для ИК было показано, что менее 50 % пациентов с доказанным на аутопсии диагнозом имели рост культуры из крови при жизни [16]. Для исследуемой группы подростков и молодых взрослых данных по чувствительности и специфичности клинических, радиологических и лабораторных критериев диагностики ИМ не описано, что могло повлиять на результаты проведенного анализа. Настоящее исследование можно считать валидным, так как большая часть пациентов (87 %) была обследована с использованием стандартных методов диагностики, исследования БАЛ, полученного с помощью КТ-направленной ФБС с микроскопией БАЛ, посева и проведения теста на ГМ, что показало высокую эффективность в диагностике ИМ легких у детей [17].

В проведенном исследовании кумулятивная частота ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК у пациентов в возрасте 15–25 лет составила 15 %. Нет опубликованных данных о частоте ИМ в исследованной популяции. Полученная частота ИМ после алло-ТГСК сравнима с взрослой когортой пациентов, полученной в исследовании С. Garcia-Vidal et al., анализировавших кумулятивную частоту ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК среди пациентов в возрасте от 18 до 69 лет,

которая составила 12 % и значимо не менялась из года в год с 1998 по 2002 г. [18]. Тогда как в сравнении с исследованием, где период включения был с 2000 по 2009 г., и частота ИМ была 23 % в популяции взрослых реципиентов алло-ТГСК, частота ИМ в исследованной группе пациентов была значительно ниже [2]. Частота ИМ после алло-ТГСК в педиатрической популяции в работе T. Simms-Waldrup et al. за 15-летний период составила 14,5 %, что сравнимо с результатами проведенного исследования у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых [19].

Этиология и сроки развития ИМ у подростков и молодых взрослых неизвестны, публикаций нет. Как и у других исследователей, в педиатрической популяции и у взрослых пациентов среди ИМ у исследованной группы пациентов преобладал ИА (80 %), самой частой локализацией оказались легкие (86,7 %), что также соответствует литературным данным [3, 19–21]. В исследованной нами группе медиана времени возникновения ИМ после трансплантации КМ была несколько меньше, чем у других авторов, – Д+43 (14–577): ИА возникал на Д+27,5 (14–577), ИК – на Д+226,5 (54–399), ПП – на Д+43 [19, 20, 22]. Однако, N. Harrison et al. описывали группу взрослых пациентов; в группе педиатрических пациентов также отмечалось преимущественное развитие ИМ до Д+100 [16].

Основными факторами риска возникновения ИМ у реципиентов ГСК любых возрастов являются применение цитостатических препаратов в режимах кондиционирования (флударабина, АТГ), РТПХ, длительные периоды лимфопении, нейтропении ( $< 0,5 \times 10^6/\text{л}$  более 14 дней), использование глюкокортикостероидов в течение 10 дней, сочетание ИМ с цитомегаловирусной инфекцией [2, 4]. Значимыми иммунологическими и трансплантационными факторами риска развития ИМ после алло-ТГСК, выделяемыми в литературе, стали факт наличия острой РТПХ [6–8], тяжелая хроническая РТПХ, рецидив основного заболевания на момент трансплантации КМ, несовместимость донора и реципиента, источник стволовых клеток, режим кондиционирования, профилактика РТПХ, длительная нейтропения [7, 8]. В настоящем исследовании не все полученные результаты совпадают с этими данными: статистически значимо на частоту развития ИМ влияли лишь факт наличия острой РТПХ ( $p = 0,008$ ), рецидив основного заболевания на момент трансплантации КМ ( $p = 0,014$ ) и нейтропения (IV степени) более 20 дней (60 % vs 16,7 %;  $p = 0,004$ ). Особенностью исследования является обнаружение статистически значимого влияния таких факторов риска, как возраст младше 18 лет ( $p = 0,033$ ) и незлокачественные заболевания системы крови ( $p = 0,003$ ).

Основной группой риска как у детей, так и у взрослых, являются пациенты с ОМЛ и рецидивом острого лейкоза [12, 23]. Незлокачественные гематологические

заболевания относятся к заболеваниям с благоприятным прогнозом по развитию ИМ [18, 20]. Но в работе Г.А. Новичковой и соавт. подчеркивается актуальность ИМ у пациентов с незлокачественными гематологическими заболеваниями [24]. В исследовании S. Garcia-Vidal et al. при анализе 1248 реципиентов алло-ТГСК в возрасте от 18 до 69 лет показано, что с увеличением возраста увеличивается частота ИМ [24]. Неясность в вопросе о том, какой именно возраст является фактором риска развития ИМ после алло-ТГСК, требует проведения дальнейших исследований.

Длительное время считалось, что наличие ИМ в анамнезе или обнаружение ИМ при планировании алло-ТГСК является неблагоприятным фактором, ухудшающим ОВ пациентов после трансплантации [25]. Актуальность проблемы ИМ у пациентов, которым планируется проведение алло-ТГСК, возрастает. Так, в исследовании 2015 г., на большой выборке реципиентов алло-ТГСК показано, что в 22,5 % случаев ИА был диагностирован до трансплантации. Кумулятивная частота рецидива и/или прогрессирования ИА после алло-ТГСК у пациентов с доказанным или вероятным ИМ составила 12,4 %. Фактором риска был рецидив основного заболевания. Однако рецидив и/или прогрессирование ИА после алло-ТГСК не повлияло на ОВ больных. Так, в работах 2015 г. было продемонстрировано, что при использовании современных методов диагностики, профилактики и лечения наличие ИМ до алло-ТГСК не влияет на ОВ пациентов после ее проведения [26–28].

Вторичная противогрибковая профилактика рекомендована для предотвращения рецидива ИМ пациентам, получающим высокодозную цитостатическую полихимиотерапию (ПХТ) в периоды выраженной нейтропении, а также реципиентам алло-ТГСК с анамнестическими данными о наличии ИМ. Использование вторичной профилактики при повторных эпизодах агранулоцитоза и длительной иммуносупрессивной терапии положительно влияет на ОВ [4]. Важно отметить, что для реципиентов аллогенных трансплантатов ГСК характерны более выраженные иммунологические нарушения по сравнению с получающими цитостатическую ПХТ пациентами. Это обуславливает тяжесть течения ИМ и необходимость восстановления определенных иммунологических показателей для благоприятного исхода такого инфекционного осложнения [29].

В настоящей работе продемонстрировано, что вориконазол в качестве стартовой терапии улучшал 12-недельную ОВ среди пациентов с ИА после алло-ТГСК (100 % vs 80 %;  $p = 0,2$ ). R.L. Wattier et al. в своем проспективном исследовании, где они использовали у детей различные комбинации антимикотических препаратов со сменой на вориконазол, показали, что прогрессирования ИА в течение 12 нед не происходи-

ло у 68 % пациентов, а смертность в течение этого периода достигала 30 %, однако в дальнейшем она росла и достигла 73 % [30]. Эти данные указывают на необходимость длительного наблюдения за педиатрическими пациентами после окончания терапии антимикотическими препаратами с расчетом ОВ в течение нескольких лет.

Также проведенное исследование демонстрирует, что развитие ИМ у пациентов после ТГСК или наличие ИМ в анамнезе значимо не влияло на 2-летнюю ОВ. По литературным данным, возраст младше 20 лет действительно является более благоприятным фактором для ТГСК, чем возраст старше 20 [31]. При этом несколько авторов (N. Harrison et al., A.K. Omer et al., Y.C. Liu et al.) сообщают о значительном ухудшении ОВ у взрослых пациентов с развившимся ИМ после ТГСК или имеющих рецидив ИМ после ТГСК [20–22].

В результате проведенного исследования следует отметить успехи терапии ИМ, хорошую краткосрочную ОВ в течение 12 нед от диагностики ИМ и 2-летнюю ОВ после алло-ТГСК с ИМ (53,3 % с ИМ в анамнезе и 76,9 % с ИМ, диагностированными после алло-ТГСК), вне зависимости от вида ИМ (ИА или ИК) у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых. Так, в ряде работ показано, что среди детей с ИА смертность в течение нескольких лет после ТГСК

повышается с 50 до 88 % [30]. ОВ детей с кандидемией, развившейся в ходе противоопухолевой химиотерапии онкогематологических заболеваний, в течение 5 лет составила 37 % [11].

Таким образом, несмотря на высокую частоту ИМ, развитие этого осложнения в нашем исследовании достоверно не влияло на 2-летнюю ОВ у пациентов после алло-ТГСК, что свидетельствует об адекватном качестве ранней диагностики и терапии.

### Выводы

1. У подростков и молодых взрослых частота ИМ до алло-ТГСК составила 18,8 %.
2. Кумулятивная частота ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК составила 15 %.
3. Основной возбудитель ИМ – *Aspergillus* spp. (80 %).
4. Факторы риска развития ИМ после алло-ТГСК: возраст младше 18 лет, незлокачественные заболевания системы крови, рецидив основного заболевания на момент ТГСК, нейтропения (IV степени) более 20 дней и острая РТПХ.
5. ОВ пациентов в течение 12 нед после диагностики ИМ составила 93,3 %.
6. У пациентов в возрасте от 15 до 25 лет наличие ИМ в анамнезе или его развитие после трансплантации не ухудшает результаты алло-ТГСК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. Журнал инфектологии 2013;5(1): 35–43. [Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology 2013;5(1):35–43. (In Russ.)].

2. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив 2012;7:50–7. [Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N. et al. Invasive fungal infections in transplantation of hematopoietic stem cells. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives 2012;7:50–7. (In Russ.)].

3. Климов Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;3:37–43. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Borzova Y.V. et al. Invasive aspergillosis in

children in Saint-Petersburg. Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014;3:37–43. (In Russ.)].

4. Климов Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;2:13–9. (In Russ.)].

5. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 2011;56:1092–7.

6. Hale K.A., Shaw P.J., Dalla-Pozza L. et al. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. Br J Haematol 2010;149(2): 263–72.

7. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics 2008;121:e1286–94.

8. Rosen G.P., Nielsen K., Glenn S. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at

a single institution. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:135–40.

9. Zaoutis T., Coffin S., Chu J. et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. Pediatr Infect Dis J 2005;24:736–9.

10. Калинина И.И., Петрова У.Н., Горонкова О.В. и др. Инфекции, вызванные редкими плесневыми грибами, в гематологии. Онкогематология 2012;4:35–42. [Kalinina I.I., Petrova U.N., Goronkova O.V. et al. Infections caused by rare mold fungi in hematology. Onkogematologiya = Oncohematology 2012;4:35–42. (In Russ.)].

11. Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В. и др. Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра. Онкогематология 2011;3:24–34. [Kalinina I.I., Baydildina D.D., Suntsova E.V. et al. Results of candidemia treatment in children with hematologic malignancies: single center experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;3:24–34. (In Russ.)].

12. Tragiannidis A., Dokos C., Lehrnbecher T., Groll A.H. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic

- haematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 2012;72(5):685–704.
13. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.
14. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel. Учебное пособие, 2-е изд., испр. и доп. М.: «Форум», 2008. С. 464–511. [Vukolov E.A. Basics of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using Statistica package and Excel. Study Guide, 2<sup>nd</sup> edition, revised and expanded. М.: Forum, 2008. Pp. 464–511. (In Russ.)].
15. Дубно П.Ю. Обработка статистической информации с помощью SPSS. М.: ООО «Издательство АСТ», «ИТ Пресс», 2004. С. 221–286. [Dubno P.Yu. Statistical processing using SPSS. М.: Publisher AST, IT Press, 2004. Pp. 221–286. (In Russ.)].
16. Dornbusch H.J., Groll A., Walsh T.J. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1328–34.
17. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2:72–6. [Volkova A.G., Popova M.O., Ekushev K.A. et al. The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2:72–6. (In Russ.)].
18. 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.
19. Simms-Waldrup T., Rosen G., Nielsen-Saines K. et al. Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(4):218–24.
20. Harrison N., Mitterbauer M., Tobudic S. et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:584.
21. Omer A.K., Ziakas P.D., Anagnostou T. et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1190–6.
22. Liu Y.C., Chien S.H., Fan N.W. et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect* 2015. pii: S1684–1182(15)00026-2.
23. Sahbudak Bal Z., Yilmaz Karapinar D., Karadas N. et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005–2013. *Mycoses* 2015;58(4):225–32.
24. Новичкова Г.А., Горонкова О.В., Балашов Д.Н. и др. Диагностика, клиника и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с приобретенной апластической анемией: ретроспективный анализ 20 случаев. *Гематология и трансфузиология* 2006;51(6):17–23. [Novichkova G.A., Goronkova O.V., Balashov D.N. et al. Diagnosis, clinic and treatment of invasive aspergillosis in children with acquired aplastic anemia: a retrospective analysis of 20 cases. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2006;51(6):17–23. (In Russ.)].
25. Fukuda T., Boeckh M., Guthrie K.A. et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494–503.
26. Penack O., Tridello G., Hoek J. et al. Influence of pre-existing invasive aspergillosis on allo-HSCT outcome: a retrospective EBMT analysis by the Infectious Diseases and Acute Leukemia Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):418–23.
27. Popova M., Volkova A., Elias Soulaïman S. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with invasive aspergillosis. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 22–25 March 2015, Istanbul, Turkey. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl 1):S33.
28. Popova M., Volkova A., Elias Soulaïman S. et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with prior invasive aspergillosis. 57<sup>th</sup> Annual Meeting American Society of Hematology, Orlando, FL, 5–8 December 2015. P. 33.
29. Шадринова О.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Прогностическое значение иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии* 2015;17(1):14–20. [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. et al. Prognostic meaning of immunological indexes in recipients of allo-hematopoietic stem cell transplantation with invasive aspergillosis. *Problemy meditsinskoy mikologii* = Problems in Medical Mycology 2015;17(1):14–20. (In Russ.)].
30. Wattier R.L., Dvorak C.C., Hoffman J.A. et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):313–22.
31. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):749–56.