



ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *ASPERGILLUS NON-FUMIGATUS*, У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В.В. Маркелов¹, Ю.А. Рогачева¹, М.О. Попова¹, А.Г. Волкова¹, И.Ю. Николаев¹,
О.Н. Пинегина¹, А.А. Спиридонова¹, С.М. Игнатъева², Т.С. Богомолова²,
О.В. Голощапов¹, Ю.Ю. Власова¹, Е.В. Морозова¹, М.Д. Владовская¹,
С.Н. Бондаренко¹, Н.Н. Климко^{1,2}, А.Д. Кулагин¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* in adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

V.V. Markelov¹, Yu.A. Rogacheva¹, M.O. Popova¹, A.G. Volkova¹, I.Yu. Nikolaev¹, O.N. Pinegina¹,
A.A. Spididonova¹, S.M. Ignatieva², T.S. Bogomolova², O.V. Goloshchapov¹, Yu.Yu. Vlasova¹, E.V. Morozova¹,
M.D. Vladovskaya¹, S.N. Bondarenko¹, N.N. Klimko^{1,2}, A.D. Kulagin¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности инвазивного аспергиллеза, обусловленного *A. non-fumigatus* в сравнении с *A. fumigatus*, у взрослых (≥ 18 лет) реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2016–2021 гг.

Материалы и методы. В исследование включили 33 пациента с инвазивным аспергиллезом, обусловленным *A. non-fumigatus* ($n=20$) и *A. fumigatus* ($n=13$), после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, выполненной в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Использовали диагностические критерии EORTC/MSGERC, 2020.

Результаты. Обусловленный *A. non-fumigatus* инвазивный аспергиллез составил большую часть (60,6%) случаев инвазивного аспергиллеза с идентифицированным возбудителем у пациентов после алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2016–2021 гг. В группе *A. non-fumigatus* основными возбудителями были *A. niger* (13, 65%) и *A. flavus* (4, 20%). Сравнительный анализ показал, что в группах сравнения ни один из оцениваемых признаков (пол, возраст, диагноз, статус заболевания на момент трансплантации, время от постановки диагноза до алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, источник гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования, тип донора, противогрибковая профилактика, реакция цитомегаловируса, тяжелая острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина) достоверно не различались. Медиана срока постановки диагноза *A. non-fumigatus* инвазивного аспергиллеза составила

Abstract

Objective. To study the features of invasive aspergillosis (IA) due to *A. non-fumigatus* versus *A. fumigatus* in adult (≥ 18 years) recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in 2016–2021.

Materials and methods. The study included 33 patients with IA caused by *A. non-fumigatus* ($n=20$) and *A. fumigatus* ($n=13$). A comparative analysis of cases of IA, the results of therapy and outcomes in patients after allo-HSCT in the RM Gorbacheva Research Institute was performed. Diagnostic criteria EORTC/MSGERC 2020 were used.

Results. Invasive aspergillosis caused by *A. non-fumigatus* made up the majority (60.6%) of IA cases with an identified pathogen registered in patients after allo-HSCT in the period from 2016 to 2021. The main etiological agents in the *A. non-fumigatus* group were *A. niger* in 13 (65%) patients, *A. flavus* – in 4 (20%). The median day of diagnosis of *A. non-fumigatus* IA was +110 days (17–2093), for *A. fumigatus* it was +46 days (2–866) ($p=0.171$). Overall 12-week survival was 55% and 59.2% in the *A. non-fumigatus* and *A. fumigatus* groups, respectively ($p=0.617$). The majority of patients in both the *A. fumigatus* ($n=10$, 77%) and *A. non-fumigatus* ($n=16$, 80%) groups received voriconazole as initial antifungal therapy. Second-line therapy was required in 2 (10%) patients with *A. non-fumigatus* IA: liposomal amphotericin B and echinocandins with or without posaconazole, and 2 (15%) patients in the *A. fumigatus* group: liposomal amphotericin B and voriconazole in combination with echinocandins. A comparative analysis showed that in patients from the two groups, none of the assessed signs (gender, age, underlying disease, disease status at the time of transplantation, time from diagnosis to allo-HSCT, source of hematopoietic stem cells, conditioning regimen, donor type, antifungal

110 дней (17 – 2093) после алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, *A. fumigatus* инвазивного аспергиллеза – 46 дней (2 – 866) ($p=0,171$). Большинство пациентов с *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом ($n=10, 77\%$) и *A. non-fumigatus* инвазивным аспергиллезом ($n=16, 80\%$) в качестве стартовой противогрибковой терапии получали вориконазол. Терапия второй линии потребовалась 2 (10%) пациентам с *A. non-fumigatus* инвазивным аспергиллезом (липосомальный амфотерицин В, эхинокандины и позаконазол) и 2 (15%) пациентам с *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом (липосомальный амфотерицин В, вориконазол в комбинации с эхинокандином). Общая выживаемость пациентов с *A. non-fumigatus* инвазивным аспергиллезом в течение 12 недель составила 55%, *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом – 59,2% ($p=0,617$).

Выводы. *A. niger* – основной возбудитель инвазивного аспергиллеза, обусловленного *A. non-fumigatus*. Характеристики пациентов, их лечение и исходы достоверно не различались между группами *A. non-fumigatus* и *A. fumigatus*.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus non-fumigatus*, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) – наиболее распространенный инвазивный микоз у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Частота ИА в посттрансплантационном периоде варьирует от 1,6% до 22,5% [1 – 6]. Несмотря на достигнутые в лечении микозов успехи, развитие ИА по-прежнему препятствует адекватной терапии других осложнений и реабилитации пациентов. Известно более 30 возбудителей ИА [7], при этом доля *A. non-fumigatus* может превышать 50% возбудителей ИА [8, 9]. Текущие международные клинические рекомендации по лечению ИА не стратифицируют пациентов в зависимости от вида возбудителя. И рекомендуемые препараты выбора, с качеством доказательств и силой рекомендаций А1, служат вориконазол и изавуконазол [10, 11]. Клиническая значимость *A. non-fumigatus* базируется на отличающихся, в сравнении с *A. fumigatus*, профилях чувствительности к антимикотикам *in vitro* и биологических особенностях [12 – 15]. Однако различия в эпидемиологии, характеристиках пациентов, клиническом течении и исходах ИА, обусловленного *A. fumigatus* и *A. non-fumigatus*, остаются неизученной проблемой.

В настоящее время всё большую значимость приобретают криптоические возбудители ИА, к которым не относятся *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*. Применение методов, направленных на изучение последовательности ДНК, расширило возможности идентификации микроорганизмов и привело к описанию ранее неизвестных видов таксона *Aspergillus*. Обнаружение криптоических видов *Aspergillus* в клинических образцах измени-

prophylaxis, cytomegalovirus reactivation, severe acute and chronic graft-versus-host disease) did not differ significantly.

Conclusions. A. niger is the main causative agent of IA caused by A. non-fumigatus. Patients characteristics, their treatment and outcomes did not differ significantly between the A. non-fumigatus and A. fumigatus groups.

Key words: *invasive aspergillosis, Aspergillus non-fumigatus, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.*

ло представление об эпидемиологии ИА. Многоцентровые исследования продемонстрировали, что криптоические виды являлись этиологическими агентами ИА в 10 – 30% случаев. Данные редкие патогены обычно проявляют врожденную устойчивость ко многим противогрибковым препаратам. Поэтому ИА, обусловленный криптоическими видами, может быть ассоциирован с повышением летальности пациентов [16 – 19]. Использование профилактики, активной в отношении плесневых возбудителей, с одной стороны, снизило частоту развития ИА. Тем не менее, в ряде работ предшествующее применение антимикотиков с противоплесневой активностью повышало риск развития ИА, вызванного криптоическими видами *Aspergillus* [17, 20]. Это подчёркивает необходимость более детального изучения профиля пациентов с ИА, а также факторов риска и исходов ИА, в зависимости от вида возбудителя.

Цель исследования – изучение особенностей ИА, обусловленного *A. non-fumigatus* в сравнении с *A. fumigatus*, у взрослых реципиентов алло-ТГСК.

Материалы и методы исследования

Впервые в РФ провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое в 2016 – 2021 гг. включили 33 взрослых (возраст ≥ 18 лет) реципиентов алло-ТГСК с «доказанным» и «вероятным» ИА (EORTC/MSGERC, 2020) и идентифицированным возбудителем. В зависимости от этиологии ИА пациенты были разделены на 2 группы: *A. fumigatus* ($n=13$) и *A. non-fumigatus* ($n=20$). Группа *A. non-fumigatus* также включала случаи

ИА, обусловленные комбинацией *A. non-fumigatus* и *A. fumigatus*, и без идентификации на видовом уровне (*A. spp.*). Наличие в анамнезе ИА до проведения алло-ТГСК являлось критерием исключения из анализа.

Диагноз ИА устанавливался в соответствии с критериями EORTC/MSGERC, 2020 [21]. Инструментальная диагностика, в зависимости от показаний, включала высокоразрешающую компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, околоносовых пазух (ОНП) и органов брюшной полости, магнитную резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фибробронхоскопию, пункцию околоносовых придаточных пазух, люмбальную пункцию, биопсию тканей. Микробиологическая диагностика была основана на микроскопии и посевах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирата из ОНП и других биологических субстратов. Серологическая диагностика ИА заключалась в определении уровня галактоманнанового антигена (ГМ) в БАЛ и в сыворотке крови с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Дату постановки диагноза ИА определяли днём получения положительного результата микологического исследования и/или теста на ГМ. При поражении 2 и более органов ИА классифицировали как диссеминированный.

Первичную противогрибковую профилактику проводили в соответствии с рекомендациями ECIL, EBMT, EORTC, ICHS, ELN [10, 22]. Использовали вориконазол, позаконазол или эхинокандин не менее 7 дней, включая случаи эмпирической терапии лихорадки неясного генеза и лечения инвазивного микоза, отличного от ИА. Прорывным ИА считали инфекцию, развившуюся на фоне применения антимикотиков с противогрибковой активностью в течение 7 и более дней.

Статистический анализ данных проводили в программе SPSS версия 17.0. Качественные признаки представили как абсолютные числа (%), а количественные — в виде медианы (диапазон). Критерий Пирсона применяли для сравнения категориальных переменных. U-критерий Манна — Уитни использовали для сравнения непрерывных переменных двух несвязанных выборок. Общую выживаемость рассчитывали с помощью метода Каплана — Майера. Различия в ОВ оценивали с помощью log-rank теста. Статистическая значимость для всех тестов устанавливали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой (СIC 725) в 2016–2021 гг. у 33 реципиентов аллогенных ГСК диагностировали «доказанный» или «веро-

ятный» ИА с идентифицированным возбудителем по результатам посевов БАЛ и других субстратов. *A. fumigatus* выявили у 15 пациентов, *A. non-fumigatus* — у 20, из них основными были *A. niger* ($n = 13$) и *A. flavus* ($n = 4$) (табл. 1).

Таблица 1

Этиология ИА в группе *A. non-fumigatus*

Возбудитель ИА	Количество пациентов (n = 20)	%
<i>A. niger</i>	11	55
<i>A. flavus</i>	3	15
<i>A. terreus</i>	2	10
<i>A. versicolor</i>	1	5
<i>A. spp</i>	1	5
<i>A. niger</i> + <i>A. flavus</i> + <i>A. fumigatus</i>	1	5
<i>A. niger</i> + <i>A. nidulans</i> + <i>A. fumigatus</i>	1	5

У 2 пациентов с *A. non-fumigatus* ИА выявили сочетание *A. fumigatus* и *A. non-fumigatus*. В единичных случаях в обеих когортах выявили сочетание *Aspergillus* с грибом другого рода — *A. fumigatus* + *Paecilomyces variotii* и *A. non-fumigatus* + *Lichtheimia ramosa* в группе.

В структуре фоновых заболеваний острый лимфобластный лейкоз преобладал в группе *A. fumigatus* — $n = 5$ (38%), а неходжкинские лимфомы в группе *A. non-fumigatus* — $n = 5$ (25%). Диагнозы заболеваний пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура фоновых заболеваний у пациентов с ИА

Диагноз	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. non-fumigatus</i> n = 20, n (%)
Острый миелоидный лейкоз	2 (15)	3 (15)
Острый лимфобластный лейкоз	5 (38)	3 (15)
Миелодиспластический синдром	2 (15)	1 (5)
Хронический миелоидный лейкоз	1 (8)	3 (15)
Хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание	1 (8)	3 (15)
Неходжкинская лимфома	1 (8)	5 (25)
Лимфома Ходжкина	1 (8)	—
Апластическая анемия	—	2 (10)

У пациентов с *A. fumigatus* и *A. non-fumigatus* ИА отсутствовали статистически значимые различия в оцениваемых пре- (пол, возраст, диагноз, статус заболевания на момент трансплантации, время от постановки диагноза до алло-ТГСК,

источник ГСК, режим кондиционирования, тип донора, номер алло-ТГСК) и посттрансплантационных (активная против плесневых грибов профилактика, реактивация цитомегаловируса, тяжелая острая и хроническая реакция «Трансплантат против хозяина» (РТПХ)) характеристиках (табл. 3).

Преобладающими препаратами для первичной антимикотической профилактики в группах *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus* ИА были флуконазол (54% и 40% соответственно) и эхинокандины (38% и 40% соответственно). Не было различий в частоте применения тех или иных режимов профилактики. Использованные для первичной противогрибковой профилактики ЛС представлены в таблице 4. Частота прорывного ИА в группе

A. fumigatus составила 33% (2/6), в группе *A. не-fumigatus* – 58% (7/12), $p=0,317$.

A. fumigatus ИА характеризовался тенденцией к более ранним срокам развития после алло-ТГСК по сравнению с *A. не-fumigatus*. Медиана срока диагностики ИА после ТГСК составила 46 (2 – 866) дней и 110 (17 – 2093) дней соответственно. Однако данное различие не было статистически значимым ($p=0,171$). Основным очагом поражения являлись легкие: *A. fumigatus* – 13 (100%) больных, *A. не-fumigatus* – 18 (90%), в 2 случаях (10%) был зарегистрирован диссеминированный *A. не-fumigatus* ИА ($p=0,239$).

Большинство пациентов в качестве стартовой противогрибковой терапии получали вориконазол: *A. fumigatus* – 77%, *A. не-fumigatus* – 80% (табл. 5).

Таблица 3

Характеристика пациентов

Параметр	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. non-fumigatus</i> n = 20, n (%)	p
Группа заболеваний			
Миелопролиферативное	6 (46)	10 (50)	0,829
Лимфопролиферативное	7 (54)	8 (40)	0,435
Мужской пол	8 (62)	12 (60)	0,930
Возраст на момент ТГСК (годы), медиана (диапазон)	38 (18 – 62)	37 (19 – 62)	0,868
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК (месяцы), медиана (диапазон)	18 (7 – 66)	20 (4 – 81)	0,754
Полная ремиссия фонового заболевания на момент ТГСК	9 (69)	11 (55)	0,414
Миелоаблативный режим кондиционирования	4 (31)	7 (35)	0,801
Тип донора			
Полностью совместимый родственный	3 (23)	7 (25)	0,466
Гаплоидентичный	4 (31)	8 (40)	0,590
Полностью совместимый неродственный	3 (23)	3 (15)	0,557
Не полностью совместимый неродственный	3 (23)	2 (10)	0,306
Источник ГСК			
Костный мозг (КМ)	5 (38)	6 (30)	0,614
Стволовые клетки периферической крови (СКПК)	8 (62)	13 (65)	0,840
КМ + СКПК	–	1 (5)	0,413
Повторная ТГСК	4 (31)	4 (40)	0,481
Реактивация цитомегаловируса	8 (62)	13 (65)	0,840
Острая РТПХ 3–4 степени	1 (8)	4 (20)	0,335
Тяжелая хроническая РТПХ	1 (8)	3 (15)	0,530
Первичная профилактика активная против плесневых грибов	6 (46)	12 (60)	0,435

Таблица 4

Первичная противогрибковая профилактика

Препарат	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. не-fumigatus</i> n = 20, n (%)	p
Флуконазол	7 (54)	8 (40)	0,435
Эхинокандин	5 (38)	8 (40)	–
Позаконазол	1 (8)	2 (10)	–
Вориконазол	–	2 (10)	–

Первая линия терапии инвазивного аспергиллёза

Препарат	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. non-fumigatus</i> n = 20, n (%)
Вориконазол	10 (77)	16 (80)
Вориконазол + эхинокандин	1 (8)	2 (10)
Изавуконазол	1(8)	—
Липосомальный амфотерицин В (л-АмВ)	—	1 (5)
л-АмВ + позаконазол	—	1 (5)
л-АмВ + вориконазол	1 (8)	—

Оперативное вмешательство в дополнение к терапии вориконазолом было проведено у 2 больных (10%) *A. ne-fumigatus* ИА с поражением ОНП. Эскалация антимикотической терапии потребовалась 4 пациентам. В группе *A. fumigatus* 2 пациента (15%) в качестве второй линии терапии получали л-АмВ и комбинацию вориконазола и эхинокандина. В группе *A. ne-fumigatus* 2 пациента (10%) получали комбинацию л-АмВ и эхинокандина с позаконазолом или без него. Общая выживаемость пациентов в течение 12 недель статистически не различалась между когортами ($p=0,617$) и составила в группе *A. ne-fumigatus* 55%, *A. fumigatus* — 59,2% (рис.).

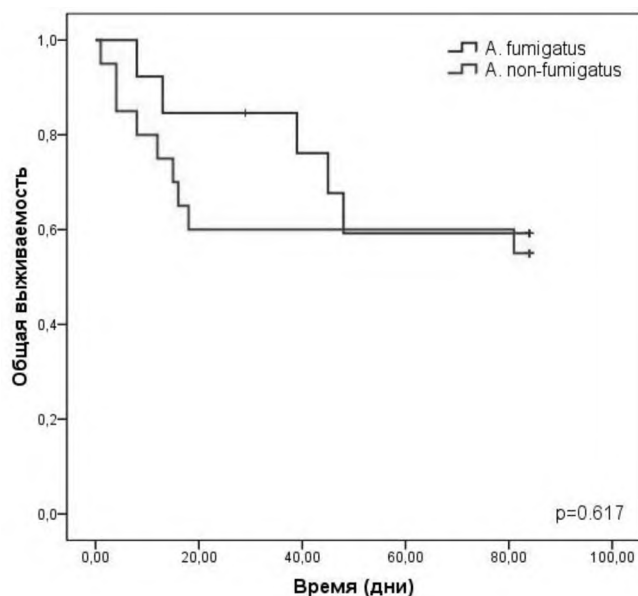


Рис. Общая выживаемость пациентов с инвазивным аспергиллёзом в течение 12 недель

Обсуждение

В настоящем ретроспективном одноцентровом исследовании впервые в РФ выполнен сравнительный анализ особенностей ИА у взрослых пациентов после алло-ТГСК, в зависимости от видовой принадлежности к *A. fumigatus* или *A. ne-*

fumigatus. В общей когорте пациентов *A. fumigatus* составил 39%, однако на *A. ne-fumigatus* приходился 61% случаев. Высокую долю *A. ne-fumigatus* можно объяснить особенностями локальной эпидемиологии, нежели селективным давлением антимикотических препаратов. В более раннем исследовании, проведённом в больницах Санкт-Петербурга, *A. ne-fumigatus* составили 58% всех возбудителей ИА [9].

Проведенный сравнительный анализ пациентов с *A. fumigatus* и *A. ne-fumigatus* ИА не показал достоверных различий ни в одном из оцениваемых параметров. Обусловленный *A. ne-fumigatus* ИА характеризовался более частым развитием в позднем посттрансплантационном периоде и имел тенденцию к диссеминированному течению. Тем не менее, ограниченный размер выборки не позволил выявить значимых различий. При сопоставимых режимах терапии в группах сравнения 12-недельной общая выживаемость пациентов в течение 12 недель также не различались.

Исследование Sung-Yeon Cho et al. — единственная опубликованная работа по данной проблеме у гематологических пациентов после противоопухолевой химиотерапии, включая пациентов после ТГСК. Не было выявлено различий в исходных характеристиках и результатах лечения пациентов с ИА, обусловленным *A. fumigatus* и *A. ne-fumigatus*. Однако поражение околоносовых пазух и диссеминированных ИА чаще наблюдали в группе *A. ne-fumigatus* [23]. Lass-Fll et al. отметили более частое диссеминированное поражение при ИА, обусловленном *A. terreus*, по сравнению с *A. non-terreus* [15].

Особенности патогенности и клинического течения различных *Aspergillus* spp. основываются, помимо несовпадающих профилей чувствительности к антимикотикам, на множестве факторов, включающих размер конидий, строение клеточной стенки, скорость инвазии, способность к адвентивной споруляции, взаимодействие с системой иммунитета хозяина. Размер конидий *A. fumigatus* варьирует от 2 до 3,5 мкм, а у *A. flavus* — от 3 до 6 мкм. Более мелкие конидии

A. fumigatus, по-видимому, позволяют эффективно достигать легочных альвеол. Этот факт объясняет причину того, что *A. fumigatus* является доминирующим возбудителем легочного ИА, в то время как *A. flavus* — распространённым этиологическим агентом ИА ОНП [14]. Способность *A. terreus* к адвентивной споруляции, т.е. к образованию спор в тканях и кровотоке, обуславливает высокий риск возникновения диссеминированного ИА [24]. Активность иммунной системы в отношении *Aspergillus* также неидентична. О. Akrogheneta et al. продемонстрировали, что макрофаги проявляют более низкую фагоцитарную активность против *A. не-fumigatus*, в особенности против *A. nidulans* и *A. niger* по сравнению с *A. fumigatus*. Кроме того, нейтрофилы вызывали меньшее повреждение гиф как у *A. flavus*, так и у *A. nidulans* в сравнении с *A. fumigatus* [25].

Заключение

В заключение следует отметить, что представленные результаты сравнительного анализа не выявили различий в характеристиках, клиническом течении и исходах ИА, обусловленного *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus*. Ограничениями исследования служили ретроспективный характер и небольшое число наблюдений. Поэтому целесообразно продолжение сбора и анализа данных с изучением новых параметров, в частности, профиля чувствительности к антимикотическим препаратам.

Литература

- Choi JK, Cho SY, Yoon SS, 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):1773-1779.
- Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):872-880.
- Kontoyiannis D., Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091-1100.
- 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.
- Shi JM, Pei XY, Luo Y, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(9):796-804.
- Попова, М.О. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых / М.О. Попова [и др.] // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2016. — Т.3, №1. — С. 44–51.
- Tsang C.C., Tang J.Y.M., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Taxonomy and evolution of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces* in the omics era — Past, present and future. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:197-210. DOI:10.1016/j.csbj.2018.05.003
- 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): 265-273.
- Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. / Н.Н. Климко [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2014. — Т.9, №2. — С. 13–19.
- Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433-444.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al; SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(4): 1032-1037.
- Pfaller M.A., Carvalhaes C.G., Rhomberg P., et al. Antifungal susceptibilities of opportunistic filamentous fungal pathogens from the Asia and Western Pacific Region: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2011-2019). *J Antibiot (Tokyo)*. 2021; 74(8): 519-527.
- Pasqualotto A.C. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol*. 2009; 47 Suppl 1:S261-S270.
- Lass-Flörl C., Griff K., Mayr A., et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol*. 2005; 131(2): 201-207.
- Gautier M., Normand A.C., Ranque S. Previously unknown species of *Aspergillus*. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(8): 662-669.
- Imbert S., Cassaing S., Bonnal C., et al. Invasive aspergillosis due to *Aspergillus* cryptic species: A prospective multicentre study. *Mycoses*. 2021; 64(11): 1346-1353.
- Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i5-i11.
- Seroy J., Antiporta P., Grim S.A., et al. *Aspergillus calidoustus* case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2017; 19(5): 10.1111/tid.12755.
- Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., et al. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(11): 1619-1621.
- Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1367-1376.
- Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3221-3230.

23. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K., et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: Comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96(49): e8841.

24. Steinbach W.J., Perfect J.R., Schell W.A., et al. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(9): 3217-3225.

25. Akpogheneta O., Gil-Lamaignere C., Maloukou A., et al. Antifungal activity of human polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Mycoses.* 2003; 46(3-4): 77-83.

References

1. Choi JK, Cho SY, Yoon SS, 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):1773-1779.

2. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):872-880.

3. Kontoyiannis D., Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1091-1100.

4. 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.

5. Shi JM, Pei XY, Luo Y, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(9):796-804.

6. Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzsilnieks O.V., et al. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(1):44-51. (in Russian)

7. Tsang C.C., Tang J.Y.M., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Taxonomy and evolution of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces* in the omics era – Past, present and future. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:197-210. DOI:10.1016/j.csbj.2018.05.003

8. 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):265-273. DOI: 10.1086/595846

9. Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. *Oncohematol.* 2014;9(2):13-19. (in Russian)

10. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arkan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002

11. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

12. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al; SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(4):1032-1037. DOI: 10.1128/AAC.46.4.1032-1037.2002

13. Pfaller M.A., Carvalhaes C.G., Rhomberg P., et al. Antifungal susceptibilities of opportunistic filamentous fungal pathogens from the Asia and Western Pacific Region: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2011-2019). *J Antibiot (Tokyo).* 2021;74(8):519-527. DOI: 10.1038/s41429-021-00431-4

14. Pasqualotto A.C. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol.* 2009;47 Suppl 1:S261-S270. DOI: 10.1080/13693780802247702

15. Lass-Flörl C., Griff K., Mayr A., et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol.* 2005;131(2):201-207. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05763.x

16. Gautier M., Normand A.C., Ranque S. Previously unknown species of *Aspergillus*. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):662-669. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.013

17. Imbert S., Cassaing S., Bonnal C., et al. Invasive aspergillosis due to *Aspergillus cryptic* species: A prospective multicentre study. *Mycoses.* 2021;64(11):1346-1353. DOI: 10.1111/myc.13348

18. Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(suppl_1):i5-i11. DOI: 10.1093/jac/dkx028

19. Seroy J., Antiporta P., Grim S.A., et al. *Aspergillus calidoustus* case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5):10.1111/tid.12755. DOI: 10.1111/tid.12755

20. Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., et al. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(11):1619-1621. DOI: 10.1093/cid/cix130

21. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008

22. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286

23. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K., et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: Comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(49):e8841. DOI: 10.1097/MD.0000000000008841

24. Steinbach W.J., Perfect J.R., Schell W.A., et al. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9):3217-3225. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3217-3225.2004

25. Akpogheneta O., Gil-Lamaignere C., Maloukou A., et al. Antifungal activity of human polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Mycoses.* 2003;46(3-4):77-83. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2003.00852.x

Авторский коллектив:

Маркелов Владислав Витальевич — студент 6 курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-398-96-69, e-mail: marckelov.vladislav5@mail.ru

Рогачева Юлия Александровна — аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-563-13-76, e-mail: juli_rogacheva@mail.ru

Попова Марина Олеговна — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-711-39-77, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Волкова Алиса Георгиевна — заведующая отделением восстановительной медицины, врач-эндоскопист Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-919-01-36, e-mail: alisa-md@infobox.ru

Николаев Илья Юрьевич — врач-рентгенолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-904-610-34-34, e-mail: ilya511@yandex.ru

Пинегина Ольга Николаевна — биолог отделения клинической микробиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-887-85-27, e-mail: olga@pinegin.com

Спиридонова Анна Анатольевна — заведующая отделением клинической микробиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-920-76-40, e-mail: annaasbac@mail.ru

Игнатьева Светлана Михайловна — заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярно-генетической микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: +7-921-319-72-02, e-mail: svetlana.ignatieva@szgmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая научно-исследовательской лабораторией микологического мониторинга и биологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Голощанов Олег Валерьевич — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-921-979-29-13, e-mail: golocht@yandex.ru

Власова Юлия Юрьевна — заведующая отделением трансплантации костного мозга для взрослых № 1, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-965-041-55-05, e-mail: jj_vlasova@mail.ru

Морозова Елена Владиславовна — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-927-82-29, e-mail: dr_morozova@mail.ru

Влаговская Мария Дмитриевна — заведующий отделением госпитальных регистров, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-919-70-96, e-mail: rus-bmt-reg@mail.ru

Бондаренко Сергей Николаевич — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Климко Николай Николаевич — профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)338-62-65, e-mail: bmt-director@1spbgmu.ru