



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А, www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена:

Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II
- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.
- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации
- Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошквич И.Р., Игнатьева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.
- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)
- Лукашик С.П., Карпов И.А.
- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов
- Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федяшев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.
- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.
- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

Антибиотикорезистентность

- Гультяева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения
- Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.
- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом
- Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.
- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности
- Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.
- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.
- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы
- Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.
- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.
- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)

Хостелиди С.Н.^{1,2}, Зайцев М.А.¹, Семенова Е.В.², Побоева А.В.², Печерская Е.А.², Владимиров П.А.², Мошкевич И.Р.^{1,2}, Игнатьева С.М.¹, Фролова Е.В.¹, Богомолова Т.С.¹, Васильева Н.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Софья Николаевна Хостелиди

Эл. почта: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru

Ключевые слова: *Aspergillus* spp., аспергиллез, вориконазол, инвазивный аспергиллез, иммуносупрессивная терапия, трансплантация почки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Инвазивный аспергиллез – тяжелое заболевание, которое может возникнуть у реципиентов трансплантатов внутренних органов. Наиболее часто данное осложнение развивается у реципиентов трансплантатов легких, сердца и печени. У реципиентов трансплантатов почки заболевание развивается реже. Однако с учетом того, что трансплантация почки наиболее частый вид трансплантации, число больных инвазивным аспергиллезом у этой категории пациентов сопоставимо с другими видами трансплантаций внутренних органов. В статье представлен случай инвазивного аспергиллеза у реципиента трансплантата почки и проведен анализ литературы, отражающий особенности терапии инвазивного аспергиллеза у данной категории пациентов.

Review

Treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients (a clinical case and a literature review)

Khostelidi S.N.^{1,2}, Zaytsev M.A.¹, Semenova E.V.^{1,2}, Poboeva A.V.², Pecherskaya E.A.², Vladimirov P.A.², Moshkevich I.R.^{1,2}, Ignatyeva S.M.¹, Frolova E.V.¹, Bogomolova T.S.¹, Vasilyeva N.V.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Sofya N. Khostelidi

E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru

Key words: *Aspergillus* spp., aspergillosis, invasive aspergillosis, immunosuppressive therapy, kidney transplantation, voriconazole.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Invasive aspergillosis is a serious disease that can occur in organ transplant recipients. Most often, this complication develops in recipients of lung, heart, and liver transplants. Kidney transplant recipients are less likely to develop the disease. However, given that kidney transplantation is the most common type of transplantation, the number of patients with invasive aspergillosis in this category of patients is comparable to other types of internal organ transplantation. The article presents one case of invasive aspergillosis in kidney transplant recipient. An analysis of the literature was carried out, reflecting the features of the treatment of invasive aspergillosis in this category of patients.

Введение

Трансплантация почки – высокотехнологичный метод лечения, который сохраняет жизнь пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности. Согласно данным НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, в России в 2023 г. выполнили более 1700 трансплантаций почки, а в 2024 г. – более 2000. Суммарное количество трансплантаций

почки, выполненных за последние 20 лет, превысило 20 тыс. [1].

Пациентам, перенесшим трансплантацию почки, требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) для предотвращения отторжения трансплантата, что повышает риск развития у них оппортунистических инфекций [2–4]. Согласно международным данным, наиболее

часто инвазивные микозы (ИМ) развиваются у реципиентов трансплантатов легких (8,6%), печени (4,7%), сердца (4%), поджелудочной железы (3,4%) и почки (1,3–6,3%) [3, 5, 6]. С учетом того, что трансплантация почки представляет собой наиболее часто выполняемое оперативное вмешательство среди трансплантаций во всем мире, общее число случаев инвазивного аспергиллеза (ИА) у реципиентов трансплантатов легких и почек практически сопоставимо [7].

ИА – тяжелая оппортунистическая инфекция, развивающаяся преимущественно при ингаляционном попадании спор *Aspergillus* spp. и сопровождающаяся в более чем 80% случаев поражением легких. К основным состояниям, на фоне которых развивается ИА, относят: агранулоцитоз (нейтропения тяжелой степени < 500 кл/мкл) длительностью ≥ 10 дней; активное гематологическое заболевание; аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток; длительное применение кортикостероидов ≥ 0,3 мг/кг/сут (по преднизолону) > 3 нед. в предыдущие 60 дней; лечение супрессорами Т-клеток и В-клеток в течение последних 90 дней. Также к значимым факторам риска относят реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) 3–4 степени с поражением кишечника, легких или печени, резистентную к терапии первой линии стероидами [8–10]. Таким образом, после трансплантации органов пациенты могут иметь несколько факторов риска развития ИА. Восприимчивость реципиентов трансплантатов почки к инфекциям зависит чаще от посттрансплантационных факторов: степени иммуносупрессии, наличия цитомегаловирусной инфекции, степени и вида РТПХ [3]. Средняя выживаемость реципиентов трансплантатов почки с ИА составляет 56–70% [2–4]. Длительная ИСТ, а также возможные лекарственные взаимодействия осложняют проведение таргетной антимикотической терапии при ИА у реципиентов почечных трансплантатов.

Мы представляем клинический случай и обзор литературы, отражающий сложности подбора противогрибковых лекарственных средств у данной группы пациентов.

Клинический случай

Пациент В., 62 года, поступил в отделение сосудистой хирургии областной больницы в марте 2024 г. в связи с подозрением на нарушение функции трансплантата почки.

Из анамнеза заболевания известно, что у пациента в 1985 г. была диагностирована мочекаменная болезнь. Неоднократно проводили пиелолитотомии, без значимого клинического эффекта. В 2022 г. была рекомендована трансплантация почки в связи с тяжелой хронической почечной недостаточностью. В течение двух лет пациент находился на хроническом гемодиализе. В феврале 2024 г. была выполнена аллогенная трансплантация трупной почки.

Для профилактики РТПХ инициирована ИСТ в стандартных дозах: базиликсимаб, такролимус, метилпреднизолон, микофеноловая кислота. В качестве профилактики оппортунистических инфекций пациент получал ко-тримоксазол, флуконазол, валганцикловир. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан из стационара через 1 месяц после трансплантации в удовлетворительном состоянии.

При поступлении обращала на себя внимание выраженная одышка, отеки нижних конечностей. По результатам обследования в клиническом анализе крови: лейкоциты – $8,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $7,04 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $0,49 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: креатинин – 293 мкмоль/л, мочевины – 24 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) – 42,3 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) – 0,29 нг/мл. Скорость клубочковой фильтрации – 17 мл/мин/1,73 м².

На компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (ОГК) обнаружены очагово-инфильтративные изменения в обоих (преимущественно в левом) легких, интерстициальные изменения по типу «матового стекла» (Рисунок 1).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ): в левой подвздошной области идентифицируется трансплантат почки размером $12,3 \times 4,8$ см, контур ровный, четкий. У верхнего полюса по наружному контуру обнаружено жидкостное образование размером $7,3 \times 1,9$ см. В связи с сохраняющейся лимфореей из области послеоперационной раны был установлен дренаж в ложе трансплантата.

При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости: признаки гемосидероза печени; атрофические изменения и кисты нативных почек; асцит; признаки диффузных воспалительных изменений паренхимы трансплантата; скопление свободной жидкости в полости малого таза и ложе трансплантата.

С учетом возможной ранней посттрансплантационной инфекции начата антибактериальная терапия: меропенем 2 г внутривенно капельно и моксифлоксацин 400 мг/сут. Дополнительно проводилась симптоматическая терапия. С учетом наличия лимфоцитопении для профилактики вторичных инфекций на фоне ИСТ пациент получал ко-тримоксазол 480 мг/сут, валганцикловир 450 мг/сут, флуконазол 50 мг/сут.

На момент поступления пациент продолжал получать ИСТ: такролимус 6 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг, микофеноловая кислота 720 мг/сут. Уровень такролимуса в крови – 8,2 нг/мл.

На 3-и сутки госпитализации на КТ ОГК: нарастание инфильтративных изменений в S1/2, S6, S4, S8 левого легкого и S4, S8 правого легкого; жидкость в полости перикарда до 13 мм; жидкость в плевральных полостях до 7 мм (Рисунок 2).

При посеве мокроты выявлена *Klebsiella pneumoniae* (10^6 КОЕ/мл). С учетом результатов чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам терапия была изменена: фосфомицин 4 г/сут, азтреонам

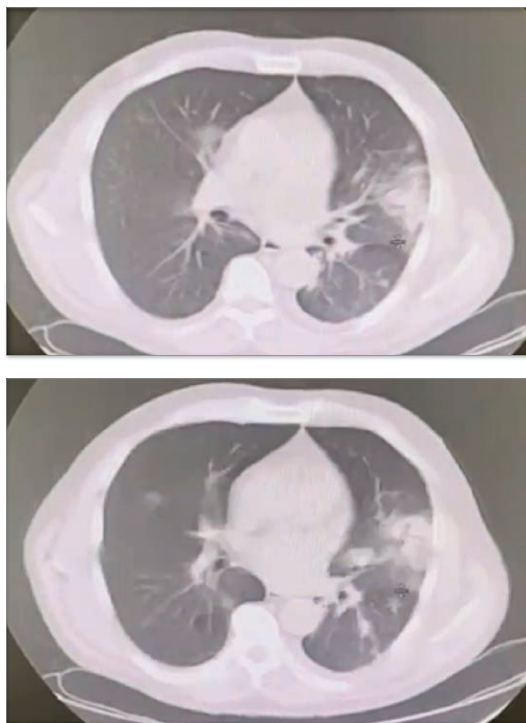


Рисунок 1. КТ ОГК на 1-е сутки госпитализации: очагово-инфильтративные изменения в обоих легких (преимущественно в левом), интерстициальные изменения по типу «матового стекла»

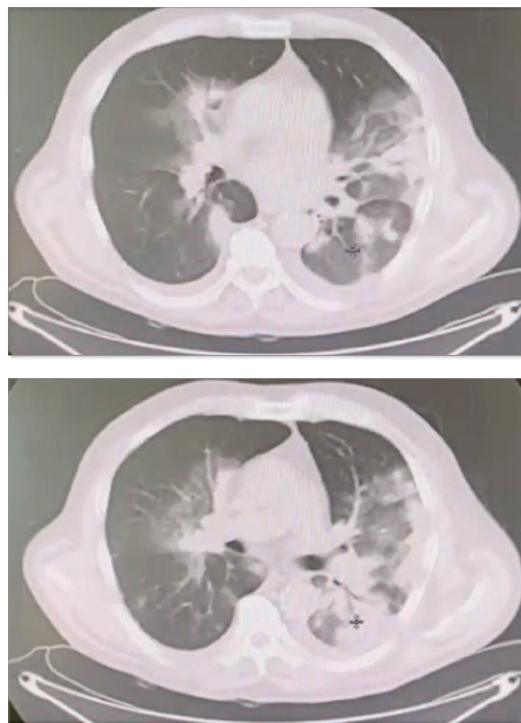


Рисунок 2. КТ ОГК на 3-и сутки госпитализации: нарастание инфильтративных изменений в S1/2, S6, S4, S8 левого легкого и S4, S8 правого легкого

3 г/сут, цефепим/сульбактам 2 г/сут, линезолид 600 мг 2 р/сут. Была отмечена положительная лабораторная динамика в виде снижения воспалительных маркеров: СРБ до 40,5–31,9 мг/л, ПКТ до 0,29–0,17 нг/мл.

При обследовании на 5-е сутки госпитализации было отмечено нарастание воспалительных маркеров: СРБ до 170,8 мг/л, ПКТ до 3,2 нг/мл. В клиническом анализе крови: лейкопения $3,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитопения $0,35 \times 10^9/\text{л}$. Проведена смена антибактериальной терапии: добавлен цефтазидим-авибактам 2,5 г – по 1/2 флакона 3 р/сут, азтреонам 1 г 3 р/сут, тигециклин 50 мг 2 р/сут. Доза такролимуса была снижена в 2 раза.

На 7-е сутки отмечено ухудшение состояния пациента: нарастание дыхательной недостаточности (SpO_2 95% → 89%), в связи с чем пациент был переведен для дальнейшего наблюдения в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В биохимическом анализе крови: СРБ – 225,8 мг/л, ПКТ – 1,45 нг/мл, креатинин – 229 мкмоль/л, мочевины – 14 ммоль/л. В клиническом анализе крови: лейкоциты – $3,4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $0,31 \times 10^9/\text{л}$. Выполнена коррекция ИСТ – полная отмена такролимуса и микофеноловой кислоты.

Выполнена КТ ОГК: отрицательная динамика в виде нарастания выраженности инфильтративных изменений в обоих легких, двустороннего гидроторакса; гидропектида, расхождение листков до 15 мм (Рисунок 3).

Пациент обсужден с сотрудниками кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ

им. И.И. Мечникова. Рекомендовано микологическое обследование: фибробронхоскопия, микроскопия и микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для выявления грибов, определение галактоманна и ПЦР к *Pneumocystis jirovecii*. Начата эмпирическая терапия вориконазолом 200 мг 2 р/сут с предварительной нагрузочной дозой. Также изменена ингаляционная терапия: пульмикбуд 500 мкг 2 р/сут через небулайзер 10 дней. Выполнена пункция плевральной полости.

На 3-и сутки пребывания в ОРИТ (10-е сутки госпитализации) по данным КТ ОГК: отрицательная динамика в виде нарастания очагов инфильтрации. По результатам теста на галактоманн индекс оптической плотности (ИОП) – 4,24 (положительный). ДНК *Pneumocystis jirovecii* методом ПЦР не обнаружена.

В связи с ухудшением клинических данных и данных КТ ОГК изменена антимикотическая терапия: липосомальный амфотерицин В 5 мг/кг/сут (при прогрессировании признаков почечной недостаточности рекомендован гемодиализ). Вориконазол отменен.

На 5-е сутки пребывания в ОРИТ диагностировано острое повреждение почечного трансплантата III ст., преимущественно ренального генеза за счет активного воспалительного процесса. В биохимическом анализе крови в динамике: СРБ – 226–224 мг/л, ПКТ – 2,5 нг/мл, креатинин – 269 мкмоль/л, мочевины – 16,8 ммоль/л. В клиническом анализе крови лейкопения – $2,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения – $0,2 \times 10^9/\text{л}$.

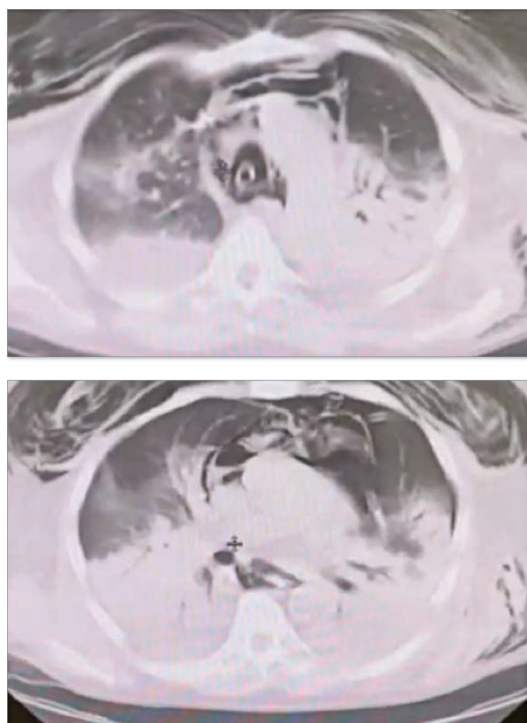


Рисунок 3. КТ ОГК на 7-е сутки госпитализации (1-е сутки в ОРИТ): нарастание выраженности инфильтративных изменений в обоих легких, двусторонний гидроторакс; левосторонний пневмоторакс, гидроперикард, расхождение листков до 15 мм

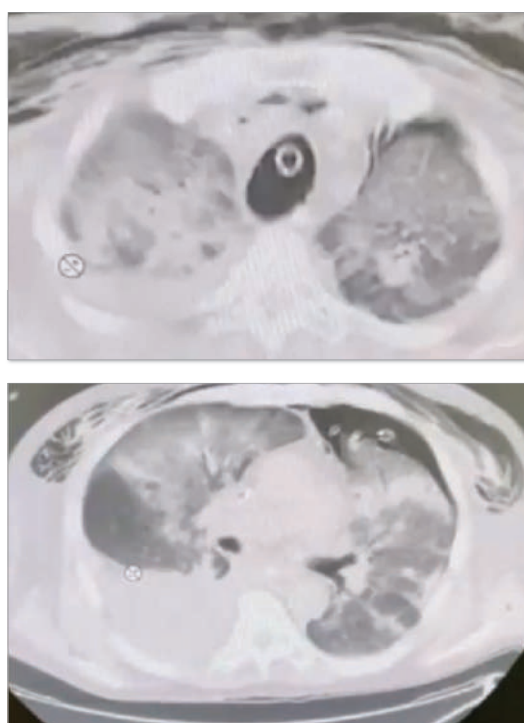


Рисунок 4. КТ ОГК на 15-е сутки госпитализации (8-е сутки в ОРИТ): выраженное нарастание инфильтративных изменений; скопление жидкости в полости перикарда, скопление жидкости в плевральной полости толщиной до 9 мм справа, слева достоверно не дифференцируется, ранее до 16 мм

На 8-е сутки пребывания в ОРИТ отмечено резкое прогрессирование дыхательной недостаточности, в связи с чем пациент переведен на искусственную вентиляцию легких с частичной компенсацией (SpO_2 70%). Антимикотическая терапия: комбинация липосомального амфотерицина В 5 мг/кг/сут с каспофунгином 70 мг в первые сутки, далее 50 мг/сут. Ввиду нарастания показателей азотемии и воспалительных маркеров начата заместительная почечная терапия (СРБ – 286 мг/л, ПКТ – 6,13 нг/мл, креатинин – 425 мкмоль/л, мочевины – 26,7 ммоль/л). С учетом уровня лимфопении и острого нарастания дыхательной недостаточности рекомендовано увеличение дозы ко-тримоксазола до терапевтической (10 мг/кг/сут по триметоприму, в связи с почечной недостаточностью), так как была заподозрена сочетанная микотическая инфекция (ИА и пневмоцистная пневмония).

На следующие сутки провели гемофильтрацию. По данным КТ ОГК в динамике: выраженное нарастание инфильтративных изменений; скопление жидкости в полости перикарда, скопление жидкости в плевральной полости толщиной до 9 мм справа, слева достоверно не дифференцируется, ранее до 16 мм (Рисунок 4).

Продолжена коррекция антибактериальной терапии: полимиксин 50 мг 2 р/сут; цефтазидим-авибактам 2,5 г – по 1/2 флакона 3 р/сут; азтреонам 1 г 3 р/сут. В связи с

прогрессированием дисфункции аллотрансплантата начата заместительная почечная терапия в режиме продленной гемодиализации, продолжительность терапии составила 29 часов, объем ультрафильтрата составил 9800 мл. Стимуляция кроветворения колони-стимулирующим фактором, на фоне которого отмечено увеличение содержания лейкоцитов в периферической крови до $5,9 \times 10^9$ /л. Однако на фоне увеличения дозы ко-тримоксазола вновь было отмечено снижение количества клеток в периферической крови до $3,7 \times 10^9$ /л за сутки, в связи с чем доза препарата снижена до 1/4 от терапевтической, продолжена текущая антимикробная и антимикотическая терапия.

На 13-е сутки в ОРИТ выполнена чреспищеводная эхокардиография: локальное осумкованное расхождение листков перикарда за верхушкой правого желудочка, нельзя исключить формирование микотического перикардита на фоне гематогенной диссеминации. На контрольной КТ ОГК в динамике отмечается выраженное нарастание воспалительных изменений в легких (Рисунок 5).

Проведена продленная гемодиализация. Выполнены контрольные микробиологические исследования БАЛ и крови для выявления грибов: роста микробиоты нет. Результаты ПЦР тестов на выявление микоплазмы, микобактерий туберкулеза, COVID-19, пневмоцист,

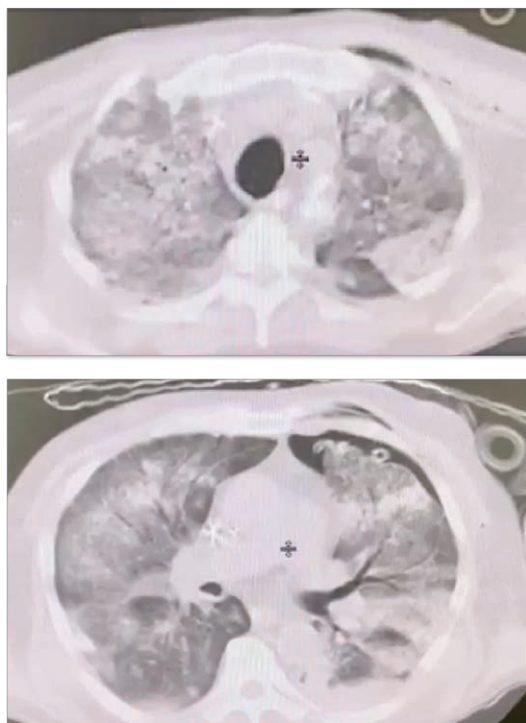


Рисунок 5. КТ ОГК: очагово-инфильтративные изменения в обоих легких

легионелл отрицательные. Тест на галактоманнан отрицательный (ИОП 0,29).

На 20-е сутки в ОРИТ (27-е сутки госпитализации) в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью добавлен к терапии преднизолон 90 мг/сут, однако несмотря на проводимое лечение состояние пациента прогрессивно ухудшалось: нарастали признаки сепсиса и полиорганной недостаточности. Проводимые реанимационные мероприятия были неэффективными и на 29-е сутки госпитализации констатирована смерть пациента.

Цель исследования

Провести анализ лечения клинического случая и опубликованных данных для определения возможностей терапии ИА у реципиентов трансплантата почки с учетом возможных лекарственных взаимодействий.

Материалы и методы

Авторы публикации для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 [9]. Для анализа литературных данных использовали поисковые базы PubMed (на декабрь 2024 г.), ClinicalKey (на декабрь 2024 г.) и e-library (на декабрь 2024 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus* spp., антимикотическая терапия, аспергиллез, инвазивные микозы, инвазивный аспергиллез, иммуносупрессивная терапия, трансплантация внутренних органов, трансплантация почки.

Обсуждение

ИА представляет собой опасное для жизни осложнение у пациентов, перенесших трансплантацию почки, с высокой летальностью достигающей 70% [3–6]. Риск ИА после трансплантации почки составляет от 0,1% до 4% [12,13]. Риск развития ИА наиболее высок в течение первых 6 месяцев после трансплантации. В многонациональном ретроспективном исследовании, проведенном в Европе у 112 реципиентов почечного трансплантата, почти половина (43%) случаев ИА была диагностирована в течение первых 6 месяцев после трансплантации [4]. Ретроспективное исследование, проведенное в многопрофильной специализированной клинике в Корее, показало, что среднее время постановки диагноза ИА составляет 161 день после трансплантации почки [11]. В исследовании, в котором наблюдали 120 реципиентов почек в течение одного года в Центре трансплантации органов в Африке с марта 2016 по октябрь 2019 г., ИА чаще всего наблюдался в период от 3 до 6 месяцев после трансплантации [14]. В одноцентровом ретроспективном анализе случаев ИА после трансплантации почки наибольшую частоту заболевания наблюдали в первые 3 месяца после трансплантации [7].

Исход развития заболевания у данной категории больных неблагоприятен. Согласно международным данным, летальность от ИА у реципиентов трансплантатов почки более 50% (40–60%) [15]. В некоторых исследованиях этот показатель достигает от 67% до 92%, но что может быть связано с небольшим количеством случаев этих исследований [16–18]. Лечение ИА значительно удлиняет период госпитализации, что способствует увеличению экономических затрат. Кроме того, развитие ИА, как и других ИМ, часто приводит к отторжению трансплантата (25% выживших пациентов) [7].

Схемы ИСТ у реципиентов трансплантатов внутренних органов включают:

1. ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус);
2. ингибиторы рапамицина млекопитающих (сиролимус и эверолимус);
3. антипролиферативные препараты (азатиоприн и производные микофеноловой кислоты);
4. глюкокортикостероиды;
5. биологические иммунодепрессанты [19].

В метаболизме многих из этих препаратов участвует ферментная система цитохрома P(CYP)450A3 [19, 20], что ведет к развитию лекарственных взаимодействий с триазолами, являющимися препаратами выбора для лечения ИА [12, 22].

Основной локализацией ИА являются легкие (до 90%) и околоносовые пазухи (5–10%) [8]. На фоне сохраняющейся иммуносупрессии ИА может быстро прогрессировать, приводя к некротической пневмонии с кавитацией, сосудистой инвазией и геморрагическими инфарктами [12, 13]. У реципиентов трансплантатов почки с ИА наиболее часто отмечают лихорадку, одышку, кашель и кровохарканье. Однако иногда ИА у реципиентов почеч-

ного трансплантата может быть случайно обнаруженным при проведении диагностической КТ. Например, многонациональное ретроспективное исследование в Европе показало, что у 20% пациентов с ИА отсутствовали типичные симптомы легочной инфекции [7].

Диагноз ИА основывается на совокупности клинических, микробиологических и радиологических данных [8, 10]. Диагностика ИА у данной когорты пациентов затруднена и часто запаздывает [16]. Поздняя диагностика любого ИМ связана с высоким уровнем летальности [7, 16].

При подозрении на инфекционный процесс у реципиентов трансплантатов почки, необходимо выполнить фибробронхоскопию с исследованием БАЛ на наличие патогенных микроорганизмов, в том числе микромицетов и теста на галактоманан (антиген *Aspergillus* spp.). Определение галактоманана (ГМ) остается основным диагностическим тестом для ИА. ГМ представляет собой углевод клеточной стенки грибов [23]. Чувствительность и специфичность ГМ сыворотки крови у пациентов с трансплантированными паренхиматозными органами составляют 22% и 84% соответственно [24]. Heylen L. и соавт. в одноцентровом исследовании пациентов с ИА после лучевой терапии наблюдали положительный тест на ГМ только у одной трети пациентов с ИА и трансплантатом почки [13]; в исследовании López-Medrano F. и соавт. – у 60% пациентов [7].

Обязательно выполнение микроскопического и культурального исследований биобразцов из очага поражения (БАЛ, аспират из околоносовых пазух, биоптаты и т.д.). При микроскопии используют калькофлюор белый, для лучшей визуализации микромицетов [8]. Получение культуры грибов (в случае положительного результата)

позволяет идентифицировать виды *Aspergillus* и провести тестирование на чувствительность к противогрибковым препаратам [24]. Основным возбудителем у реципиентов трансплантатов почки является *A. fumigatus* (более 70%) [25].

Микологические исследования включают биопсию с гистологическим исследованием и использованием окрасок по Гомори и реактивом Шиффа (PAS) [8]. Согласно международным данным у реципиентов трансплантатов легких и почки данные микроскопии и культурального исследований чаще положительные, чем при трансплантации других органов [26].

Международные рекомендации по лечению ИА разработанные для онкогематологических пациентов применяют и для реципиентов трансплантатов почки из-за отсутствия сравнительных, плацебо-контролируемых клинических исследований, у данной когорты больных. Терапия ИА после трансплантации почки требует мультидисциплинарного подхода, включающего выбор таргетного препарата, рассмотрение возможностей хирургического лечения и коррекцию факторов риска. Ключевым решением, в лечении ИА у реципиентов трансплантата почки, является прекращение или значительное снижение дозы ИСТ, которая обычно приводит к потере трансплантата [27]. В международных исследованиях продемонстрировано, что использование высоких доз ИСТ связано с высоким риском смерти [28], а применение кортикостероидов после диагностики ИА увеличивает летальность в 2,5 раза (во всех группах пациентов) [29].

Согласно современным рекомендациям антимикотическую терапию следует назначать в первые 24 часа после постановки диагноза. Отсроченная на более дли-

Таблица 1. Таргетная терапия ИА

Группа пациентов	Вмешательство	Уровень рекомендаций
Нейтропения (реципиенты, не являющиеся алло-ТГСК)	Изавуконазол 200 мг внутривенно 3 р/сут 1–2 дня, затем 200 мг 4 р/сут перорально	A I
	Вориконазол 2 × 6 мг/кг внутривенно (перорально 400 мг 2 р/сут) в первый день, затем 2–4 мг/кг внутривенно (перорально 200–300 мг)	A I
Алло-ТГСК (во время нейтропении)	Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг	B II
	Комбинация вориконазола 6/4 мг/кг 2 р/сут (возможен пероральный прием через 1 неделю (300 мг 2 р/сут) + анидулафунгин 200/100 мг	C I
Алло-ТГСК (без нейтропении) или другие пациенты без нейтропении	Каспофунгин 70 мг 1 р/сут в первый день, затем 50 мг 1 р/сут (если масса тела < 80 кг)	C II
	Итраконазол 200 мг каждые 12 часов внутривенно в первый день, затем 200 мг/каждый день	C III
	Липидный комплекс АмВ 5 мг/кг/сут	C III
	Микафунгин 100 мг	C III
	АмВ 1–1,5 мг/кг/сут	D I
	Другие комбинации	D I
Угрожающее жизни кровохарканье	Артериальная эмболизация, экстренное хирургическое вмешательство	B III

тельные сроки таргетная терапия связана с худшим прогнозом [16]. Основными антимикотическими препаратами для лечения ИА у всех категорий больных являются вориконазол, изавуконазол, липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В, микафунгин и каспофунгин [8] (Таблица 1).

Вориконазол и изавуконазол являются препаратами выбора для лечения ИА с уровнем рекомендаций А1. В международных исследованиях вориконазол также оказался более эффективным, чем эхинокандины и препараты амфотерицина В [12, 30, 31]. Однако применение вориконазола не лишено нежелательных лекарственных реакций. Примерно у 30% пациентов, принимающих вориконазол, развиваются обратимые нарушения зрения и/или повышение активности печеночных ферментов [24]. Концентрацию ферментов печени пациента следует контролировать перед началом терапии, а затем каждые 2–4 нед. во время терапии [24]. Поскольку длительная терапия вориконазолом связана с развитием плоскоклеточного рака кожи у людей со светлой кожей, пациентам следует рекомендовать избегать пребывания на солнце [24]. Кроме того, длительное применение вориконазола приводит к накоплению фторида и связано с болезненным периоститом у реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов [24]. Накопление циклодекстрина при внутривенном введении вориконазола может привести к значимому нарушению функции почек. При пероральном приеме вориконазол быстро и почти полностью абсорбируется с биодоступностью 96%. Системный метаболизм вориконазола в основном опосредован CYP2C19, 2C9, 3A4 и флавиносодержащими монооксигеназами. Период полувыведения вориконазола обычно составляет около 6 часов. С учетом того, что вориконазол является ингибитором CYP3A4, у него присутствуют лекарственные взаимодействия с препаратами, имеющие сходные пути метаболизма [32, 33]. Вориконазол метаболизирует под действием изоферментов цитохрома P450 CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызывать соответственно повышение или снижение концентраций вориконазола в плазме. Противопоказано одновременно использование вориконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, хинидином, сиролimusом, алкалоидами спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин). Также не рекомендовано применение с индукторами CYP450 – рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (фенобарбитал), ритонавиром, эфавирензом.

Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) при одновременном применении вориконазола и такролимуса рекомендует снизить дозу такролимуса на 66% [33]. Однако степень лекарственного взаимодействия (DDI) между такролимусом и вориконазолом сильно варьирует. С учетом особенностей метаболизма обоих препаратов необходим терапевтический лекарственный мониторинг вориконазола и такролимуса для определения оптимальной дозы при лечении ИА и эффективной иммуно-

супрессии у реципиентов трансплантатов почки [34]. Метаболизм вориконазола опосредуется ферментами цитохрома 450 (CYP2C19, -2C9, -3A4 и -3A5), которые демонстрируют генетическую гетерогенность. Высокие концентрации в сыворотке наблюдаются у медленных метаболизаторов CYP2C19, к которым относят около 3% людей европеоидной расы и 15% азиатов. Его значительная вариабельность фармакокинетики также связана с дисфункцией печени, взаимодействием лекарств и возрастом пациента [33].

Циклоспорин А (ЦсА) биохимически представляет собой циклический пептид, состоящий из одиннадцати аминокислот. Его метаболизм в основном происходит через ферментную систему цитохрома P(CYP)450A3 [34]. Ингибирование кальциневрина происходит путем создания комплекса с иммуофилином FK 506, который, в свою очередь, препятствует транслокации NF-AT, в конечном итоге подавляя пролиферацию Т-хелперов, опосредованную IL-2 [34]. У пациентов, перенесших трансплантацию почки и находящихся в стабильном состоянии, вориконазол повышает C_{max} и ПФК_t циклоспорина, как минимум, на 13% и 70% соответственно. При назначении вориконазола больным, получающим циклоспорин, рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина вдвое и контролировать его уровни в плазме [34].

В группу ингибиторов-мишеней рапамицина (mTOR) входят сиролimus и эверолимус. Эти препараты препятствуют пролиферации и дифференцировке Т- и В-клеток, выработке антител, а также пролиферации неиммунных клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и гладкомышечные клетки [28]. Эти препараты, противопоказаны при применении вориконазола [34]. Кроме того, вориконазол взаимодействует с преднизолоном увеличивая его период полувыведения, поэтому необходимо снижение дозы стероида. В Таблице 2 указаны основные возможные взаимодействия вориконазола, изавуконазола, амфотерицина В и препаратов, используемых для ИСТ у реципиентов трансплантатов почки.

Изавуконазол и позаконазол при ИА являются эффективными и безопасными противогрибковыми средствами из группы триазолов. Изавуконазол демонстрирует аналогичную вориконазолу эффективность с меньшей токсичностью для печени и меньшим количеством лекарственных взаимодействий в сравнении с вориконазолом, как показано в недавнем рандомизированном проспективном двойном слепом двойном плацебо-контролируемом исследовании [36]. Хотя изавуконазол является лишь умеренным ингибитором CYP3A4, необходимо учитывать некоторые ключевые лекарственные взаимодействия, особенно в отношении такролимуса и сиролимуса [37, 38].

Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут внутривенно рекомендуется в качестве альтернативного препарата. Возможно применение и липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут внутривенно [8]. Амфотерицин В дезоксихолат в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут может быть использован в качестве терапии спасе-

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия препаратов первой линии терапии ИА у реципиентов трансплантатов почки

Препарат	Сила рекомендации	Потенциальные нежелательные явления	Лекарственные взаимодействия	Метаболизм	Мониторинг
Вориконазол	A I	Гепатотоксичность Нарушения зрения, визуальные эффекты Нейротоксичность Сыпь и фотосенсибилизация Удлинение интервала QTc	Сиролимус Такролимус Циклоспорин	Нелинейная фармакокинетика Сильный ингибитор CYP3A4 Умеренный ингибитор CYP2C19 и 2C9 Метаболизируется через CYP2C19, 2C9 и 3A4. < 2% вориконазола выводится с мочой.	Анализы для оценки функции печени ЭКГ в 12 отведениях Вориконазол ТЛМ Сиролимус, такролимус и циклоспорин ТЛМ – коррекция дозы
Изавуконазол	A I	Гепатотоксичность	Сиролимус Такролимус Циклоспорин	Линейная фармакокинетика Умеренный ингибитор CYP3A4 Метаболизируется через CYP3A4 Изавуконазол может вызвать укорочение интервала QTc.	Анализы для оценки функции печени Сиролимус, такролимус и циклоспорин ТЛМ – коррекция дозы
Липосомальный амфотерицин В	B II	Нефротоксичность			Функция почек и электролиты

ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг.

ния. Успешный терапевтический результат обычно требует прекращения ИСТ и резекции трансплантированной почки [33].

Эхинокандины показали эффективность и безопасность при терапии рефрактерного ИА [15]. Микафунгин и каспофунгин считаются препаратами второй линии терапии ИА [8, 33]. Они имеют минимальный профиль токсичности и незначительное число лекарственных взаимодействий. Коррекция дозы эхинокандинов при почечной недостаточности не требуется. Эхинокандины часто используются в качестве комбинированной терапии при рефрактерном ИА [8, 33]. Основные комбинации препаратов, которые были эффективны при ИА: триазолы и эхинокандин или липосомальный амфотерицин В и эхинокандин [8, 33, 39].

Оптимальная продолжительность противогрибковой терапии ИА у реципиентов трансплантата почки не установлена и должна определяться тяжестью заболевания, ответом на терапию и необходимостью проведения ИСТ [33]. Согласно международным рекомендациям, средняя продолжительность лечения составляет около 12 нед. [24]. Некоторые авторы рекомендуют 6-месячный курс терапии вориконазолом после хирургического лечения ИА [12]. Международные клинические рекомендации подразумевают применение таргетных противогрибковых препаратов до полного клинического

излечения с полной лабораторной санацией и последующей вторичной профилактикой [8, 33]. Хирургическое лечение рекомендуется при локализованных поражениях легких без внелегочной диссеминации [8, 33].

Профилактическое использование противогрибковых препаратов у реципиентов почечного трансплантата остается спорным, что объясняется его низкой частотой, значительными лекарственными взаимодействиями, недостаточно убедительными доказательными данными, риском резистентности и развития прорывной инфекции [40].

Заключение

ИА часто является фатальным осложнением у реципиентов трансплантатов почки и других внутренних органов. Ранняя диагностика заболевания, назначение таргетной терапии в первые 24 ч. от постановки диагноза, коррекция иммуносупрессии являются залогом успешного лечения. Сложность ведения таких пациентов заключается в большом числе потенциальных лекарственных взаимодействий, что существенно осложняет подбор эффективного противогрибкового препарата. В случаях, когда пациент вынужден пожизненно получать ИСТ, необходима повышенная настороженность врачей в отношении ИМ.

Литература

1. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov". Available at: www.transpl.ru/about/statistics/. Accessed December 2024. Russian. (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова». Доступно по адресу: www.transpl.ru/about/statistics/. Ссылка доступна на декабрь 2024 г.)
2. Gavalda J., Meije Y., Fortún J., Roilides E., Saliba F., Lortholary O., Muñoz P., Grossi P., Cuenca-Estrella M.; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl. 7):27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660
3. Khostelidi S.N. Invasive mycoses in recipients of internal organ transplants (literature review). *Problems of medical mycology.* 2023;25(4):3-14. Russian. (Хостелиди С.Н. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии.* 2023;25(4):3-14.) DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-3-14
4. Pata R., Kristeva J., Kosuru B. Pneumonia in transplant recipients: a comprehensive review of diagnosis and management. *Cureus.* 2024;16(11):e73669. DOI: 10.7759/cureus.73669
5. Elhaj Mahmoud D., Hérivaux A., Morio F. The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. *Biomed J.* 2024;47(3):100719. DOI: 10.1016/j.bj.2024.100719
6. Patel M.H., Patel R.D., Vanikar A.V., Kanodia K.V. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study. *Ren Fail.* 2017;39(1):294-298. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1268537
7. López-Medrano F., Silva J.T., Fernández-Ruiz M., Carver P.L., van Delden C., Merino E., et al. Risk factors associated with early invasive pulmonary aspergillosis in kidney transplant recipients: results from a multinational matched case-control study. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2148-2157. DOI: 10.1111/ajt.13735
8. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdogan S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:e1-38. DOI: 10.1016/J.CMI.2018.01.002
9. Andreev S.S., Bronin G.O., Epifanova E.Yu. Advantages of early administration of antimycotic therapy in hematological patients. *Oncohematology.* 2024;19:99-112. Russian. (Андреев С.С., Бронин Г.О., Епифанова Е.Ю. Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. *Онкогематология.* 2024;19:99-112.) DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112
10. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
11. Seok H., Huh K., Cho S.Y., Kang C.I., Chung D.R., Huh W.S., et al. Risk factors for development and mortality of invasive pulmonary Aspergillosis in kidney transplantation recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(8):1543-1550. DOI: 10.1007/s10096-020-03871-2
12. Trnacevic S., Mujkanovic A., Nislic E., Begic E., Karasaliho-vic Z., Cickusic A., et al. Invasive aspergillosis after kidney transplant-treatment approach. *Med Arch.* 2018;72(6):456-458. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.456-458
13. Heylen L., Maertens J., Naesens M., Van Wijngaerden E., Lagrou K., Bammens B., et al. Invasive aspergillosis after kidney transplant: case-control study. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1505-1511. DOI: 10.1093/cid/civ103
14. Sadon A.A., Al Otaibi T., Nair P. Pulmonary complications within the first year after renal transplantation. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2020;69:739-746. DOI: 10.4103/ejcdt.ejcdt_220_19
15. Li Z.W., Peng F.H., Yan M., Liang W., Liu X.L., Wu Y.Q., et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2017;39:422-428. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000425
16. Balcan B., Ozcelik U., Ugurlu A.O., Aydin M., Nalcaci S., Yarbuc Karakayali F. Increased mortality among renal transplant patients with invasive pulmonary aspergillus infection. *Prog Transplant.* 2018;28:349-353. DOI: 10.1177/1526924818800044
17. Luong M.L., Chaparro C., Stephenson A., Rotstein C., Singer L.G., Waters V., et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2014;97(3):351-357. DOI: 10.1097/01.TP.0000437434.42851.d4
18. Wójciewicz A., Gresnigt M.S., Lecompte T., Bibert S., Manuel O., Joosten L.A., et al. IL1B and DEFB1 polymorphisms increase susceptibility to invasive mold infection after solid-organ transplantation. *J Infect Dis.* 2015;211(10):1646. DOI: 10.1093/infdis/jiu636
19. Favi E., Molinari P., Alfieri C., Castellano G., Ferraresso M., Cresseri D. Case report: eculizumab plus obinutuzumab induction in a deceased donor kidney transplant recipient with DEAP-hus. *Front Immunol.* 2022;13:1073808. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1073808
20. Yu M., Liu M., Zhang W., Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19:513-522. DOI: 10.2174/1389200219666180129151948
21. Kajiwaru M., Masuda S. Role of mtor inhibitors in kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17:975. DOI: 10.3390/ijms17060975
22. Meneghini M., Bestard O., Grinyo J.M. Immunosuppressive

- drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101757. DOI: 10.1016/j.bpg.2021.101757
23. Muthu V., Gandra R.R., Dhooria S., Sehgal I.S. Prasad K.T., Kaur H., et al. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of invasive fungal infections. *Mycoses.* 2021;64:668-677. DOI: 10.1111/myc.13263
 24. Kabir V., Maertens J., Kuypers D. Fungal infections in solid organ transplantation: an update on diagnosis and treatment. *Transplant Rev.* 2019;33:77-86. DOI: 10.1016/j.ttre.2018.12.001
 25. Denning D.W. Diagnosing pulmonary aspergillosis is much easier than it used to be: a new diagnostic landscape. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:525-536. DOI: 10.5588/ijtld.21.0053
 26. Gioia F., Filigheddu E., Corbella L., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Pérez-Ayala A., et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses.* 2021;64(11):1334-1345. DOI: 10.1111/myc.13298
 27. Hoyo I., Sanclemente G., de la Bellacasa J.P., Cofán F., Ricart M.J., Cardona M., et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:951-957. DOI: 10.1111/tid.12301
 28. Fernando M.E., Praveen R.V., Ishwarya A. Modulation of maintenance immunosuppression during infection in renal transplant recipients. *Indian J Transplant.* 2018;12:236-242. DOI: 10.4103/ijot.ijot_25_18
 29. Li Z., Denning D.W. The impact of corticosteroids on the outcome of fungal disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2023;17(1):54-70. DOI: 10.1007/s12281-023-00456-2
 30. Raad I.I., El Zakhem A., El Helou G., Jiang Y., Kontoyannis D.P., Hachem R. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:283-288. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.012
 31. Barchiesi F., Mazzocato S., Mazzanti S., Gesuita R., Skrami E., Fiorentini A., Singh N. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transplant.* 2015;21:204-212. DOI: 10.1002/lt.24032
 32. Zhao Y.C., Sun Z.H., Li J.K., Liu H.Y., Zhang B.K., Xie X.B., et al. Individualized dosing parameters for tacrolimus in the presence of voriconazole: a real-world PopPK study. *Front Pharmacol.* 2024;15:1439232. DOI: 10.3389/fphar.2024.1439232
 33. Husain S., Camargo J.F. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544
 34. Groll A.H., Townsend R., Desai A., Azie N., Jones M., Engelhardt M., et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5):e12751. DOI: 10.1111/tid.12751
 35. Bauer A.C., Franco R.F., Manfro R.C. Immunosuppression in kidney transplantation: State of the art and current protocols. *Curr Pharm Des.* 2020;26:3440-3450. DOI: 10.2174/1381612826666200521142448
 36. Fernández-Ruiz M., Gioia F., Bodro M., Gutiérrez Martín I., Sabé N., Rodríguez-Álvarez R., et al. Isavuconazole versus voriconazole as the first-line therapy for solid organ transplant recipients with invasive aspergillosis: comparative analysis of 2 multicenter cohort studies. *Transplantation.* 2024;108(11):2260-2269. DOI: 10.1097/TP.0000000000005082
 37. Maertens J.A., Rahav G., Lee D.G., Ponce-de-León A., Ramírez Sánchez I.C., Klimko N., et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397:499-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1
 38. Veselov A.V. Clinical pharmacology and practical aspects of the use of isavuconazole. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2023;25(4):379-394. Russian. (Веселов А.В. Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола. *Клиническая микробиология и антимикробная химioterapia.* 2023;25(4):379-394.) DOI: 10.36488/смас.2023.4.379-394
 39. Ganesh K., Abraham M. Abi, Kumar J.S., Simon S. Invasive fungal diseases in renal transplantation – case series. *Indian J Transplant.* 2021;15:169-175. DOI: 10.4103/ijot.ijot_28_20
 40. Neofytos D., Garcia-Vidal C., Lamoth F., Lichtenstern C., Perrella A., Vehreschild J.J. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis.* 2021;21:296. DOI: 10.1186/s12879-021-05958-3