

# Клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после трансплантации почки

И.В. Шевчук<sup>1</sup>, С.В. Байко<sup>2</sup>, А.В. Сукало<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение анестезиологии и реанимации 2-й городской детской клинической больницы, ул. Нарочанская 17, г. Минск, Беларусь, 220020

<sup>2</sup> 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, ул. Нарочанская 17, г. Минск, Беларусь, 220020

<sup>3</sup> Национальная академия Наук Беларуси, пр. Независимости 66, г. Минск, Беларусь 220072

## Clinical case of invasive aspergillosis in child after kidney transplantation

I.V. Sheuchuk<sup>1</sup>, S.V. Baiko<sup>2</sup>, A.V. Sukalo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Intensive Care Unit, 2<sup>nd</sup> City Children's Hospital, 17 Narochanskaya St., Minsk, Belarus, 220020

<sup>2</sup> 1<sup>st</sup> Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 17 Narochanskaya St., Minsk, Belarus, 220020

<sup>3</sup> National Academy of Sciences, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus, 220072

**Ключевые слова:** трансплантация почки, дети, аспергиллёз, вориконазол, исходы

### Резюме

Среди инфекционных осложнений после трансплантации почки на долю инфекций грибковой этиологии приходится 2,1% случаев. Инвазивный аспергиллёз занимает второе место после кандидозной инфекции по частоте выявляемости и первое место в структуре летальности среди грибковых осложнений. Более 80% случаев инвазивного аспергиллёза регистрируются в первый год после операции. Благодаря внедрению в широкую клиническую практику вориконазола летальность у данной группы пациентов снизилась с 40-70% до 19%.

В статье представлен клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после пересадки почки от умершего донора. Отобрана динамика клинического состояния пациента: развитие тяжелой лейкопении, присоединение обтурационной пневмонии, длительное персистирование трахеита с исходом в стеноз. Продемонстрированы изменения иммуносупрессивной терапии в зависимости от гематологических нарушений; существенное снижение дозы препаратов такролимуса (в 10 раз) на фоне длительного приема вориконазола.

Раннее проведение дифференциальной диагностики между воспалительными процессами вирусной, бактериальной и грибковой этиологии при развивающемся синдроме системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде позволяет своевременно диагностировать и лечить данную патологию. Существенное нарастание С-реактивного белка при нормальных или слегка повышенных значениях прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении инфекции грибковой этиологии.

### Abstract

Fungal infections occur in 2.1% of cases of infectious complications after kidney transplantation. Invasive aspergillosis is second in frequency among fungal infections and the most often reason of mortality

Адрес для переписки: Шевчук Иван Валерьевич  
e-mail: shevchuk2004@yandex.ru

Corresponding author: Ivan Sheuchuk  
e-mail: shevchuk2004@yandex.ru

caused by complications of fungal etiology after kidney transplantation. More than 80% of cases of invasive aspergillosis were diagnosed during the first year after surgery. Due to the use of voriconazole, the mortality of patients in this group decreased from 40-70% to 19%.

A clinical case of invasive aspergillosis in a child after kidney transplantation is presented. The time course of the patient's clinical condition is described: the development of severe leukopenia, the addition of obstructive pneumonia, the long-term persistence of tracheitis with outcome in stenosis. The immunosuppressive therapy was corrected depending on hematological disorders; tacrolimus dose was reduced significantly (in 10 times) while the patient was treated with voriconazole.

The early differential diagnosis between inflammatory processes of viral, bacterial and fungal etiology in developing the systemic inflammatory response syndrome in the postoperative period allowed us to diagnose and treat this disease. A significant increase in the level of C-reactive protein with normal or slightly elevated values of procalcitonin may indicate the accession of an infection of fungal etiology.

**Key words:** kidney transplantation, children, aspergillosis, voriconazole, outcomes

Среди инфекционных осложнений после трансплантации почки на долю инфекций грибковой этиологии приходится 2,1% случаев [1]. Инвазивный аспергиллёз занимает второе место после кандидозной инфекции по частоте выявляемости и первое место в структуре летальности среди грибковых осложнений [2, 3]. Более 80% случаев инвазивного аспергиллёза регистрируются в первый год после операции [4]. Благодаря внедрению в широкую клиническую практику вориконазола летальность у данной группы пациентов снизилась с 40-70% до 19% [5, 6].

Представляем клинический случай инвазивного аспергиллёза легких у 8 летнего мальчика после трансплантации почки. С ноября 2017 года ребенок получал гемодиализ по поводу развившейся терминальной почечной недостаточности на фоне гипопластической дисплазии почек. В мае 2018 года была проведена трансплантация почки от умершего

донора. Донором выступала женщина 45 лет с диагностированной смертью мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Длительность холодовой ишемии трансплантата составила 5,5 часов. Функция трансплантата была немедленной с нормализацией уровня сывороточного креатинина к 4 суткам после операции. Терапия проводилась согласно протоколу ведения пациентов после трансплантации почки у детей в Республике Беларусь [7]: в качестве иммуносупрессии в день трансплантации (День 0, D0 – назначалась индукционная терапия метилпреднизолоном 600 мг/м<sup>2</sup>, базиликсимабом 10 мг внутривенно, с D1 – поддерживающая терапия: метилпреднизолон по стандартной схеме снижения, базиликсимаб 10 мг (повторно на D4), микофенолат натрия 215 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки и такролимус 0,15 мг/кг 2 раза в сутки с контролем концентрации уровня такролимуса в крови и последующей коррек-

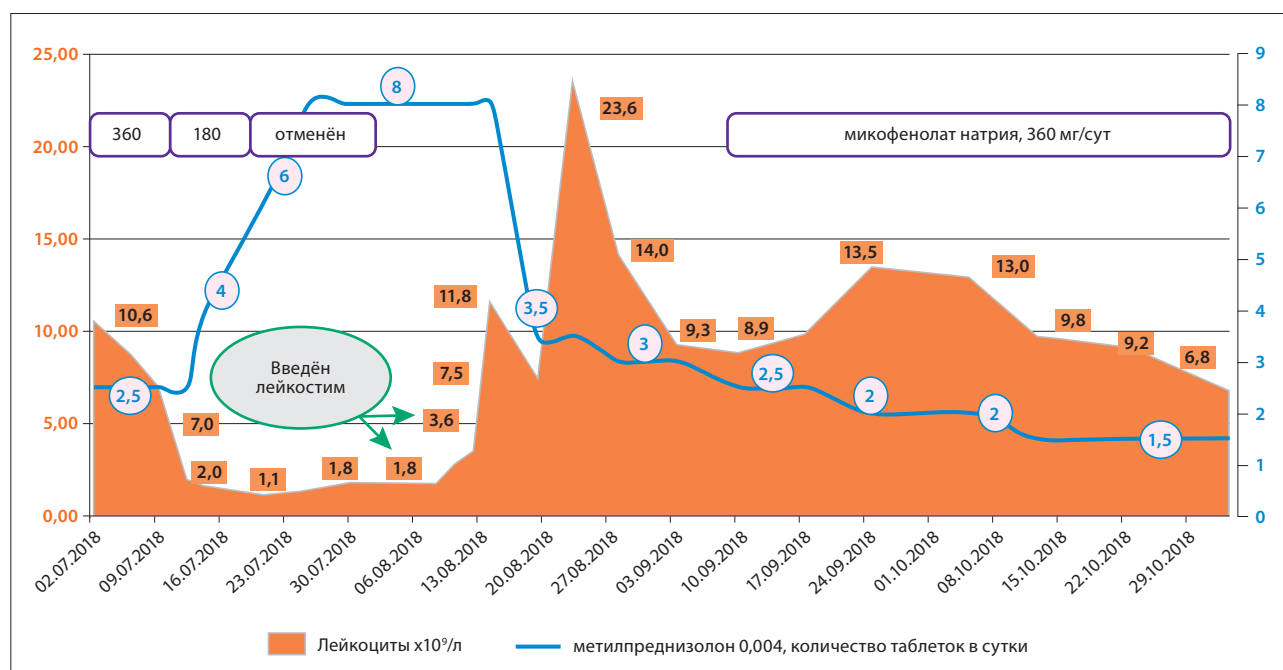


Рис. 1. Динамика изменения уровней лейкоцитов крови и иммуносупрессивной терапии

Fig. 1. Dynamics of changes in blood leukocyte levels and immunosuppressive therapy

цней дозы (в крови D9 – 12,9, D16 – 12,4, D30 – 7,7, D60 – 7,4 нг/мл). С D2 проводилась профилактика ЦМВ-инфекции – валганцикловиrom (по 450 мг через день) и пневмоцистной пневмонии – котримоксазолом (по 240 мг 1 раз в день).

По социальным показаниям ребёнок продолжал лечение в нефрологическом отделении УЗ "2-я городская детская клиническая больница" г. Минска. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей – функция трансплантата была удовлетворительной. 11 июня (D24) удалён стент мочеточника трансплантата. На фоне приема оксибутинина по поводу нейрогенной дисфункции мочевого пузыря не отмечалось эпизодов инфекции мочевых путей.

12 июля 2018 г. (D55) ребенок поступил в отделение анестезиологии и реанимации по поводу нарастания креатинина крови со 105 до 387 мкмоль/л в течение предыдущих 4-х дней, также выявлена лейкопения с нейтропенией. Объем суточного диуреза сохранялся в норме, при УЗИ трансплантата выявлена калликопиелoureтерэктазия. В мазке из глотки обнаружена *Candida alb.* 10<sup>5</sup>, что послужило поводом для назначения флюконазола. В динамике отмечалось увеличение размеров чашечно-лоханочной системы трансплантата (чашечки до 26,5 мм, лоханка до 34 мм), что потребовало 13 июля (D56) стентирования мочеточника пересаженной почки. В последующие 4 дня креатинин крови снизился до 87 мкмоль/л, а расширение чашечно-лоханочной системы не определялось. В дальнейшем уровень креатинина крови колебался в пределах 54-119 мкмоль/л.

Ввиду сохраняющейся лейкопении с нейтропенией после снижения дозы, а затем и полной отмены микрофенолата натрия, доза метилпреднизолонa по-



Рис. 2. Левосторонняя пневмония. Гиповентиляция верхних отделов слева

Fig. 2. Left lung pneumonia. Upper lobe hypoventilation of left lung

степенно увеличивалась (Рис. 1), проводилась коррекция дозы такролимуса с учетом целевого уровня такролимуса в плазме крови 4-7 нг/мл.

30 июля (D71) на фоне сохраняющейся лейкопении с нейтропенией, отрицательного С-реактивного белка (СРБ) у пациента появился нечастый сухой малопродуктивный кашель, наблюдался субфебрилитет, аускультативно хрипы не выслушивались. Рентгенологически пневмония не определялась. В рамках терапии бронхита был назначен азитромицин, с присоединением в последующем имипинема. В те-

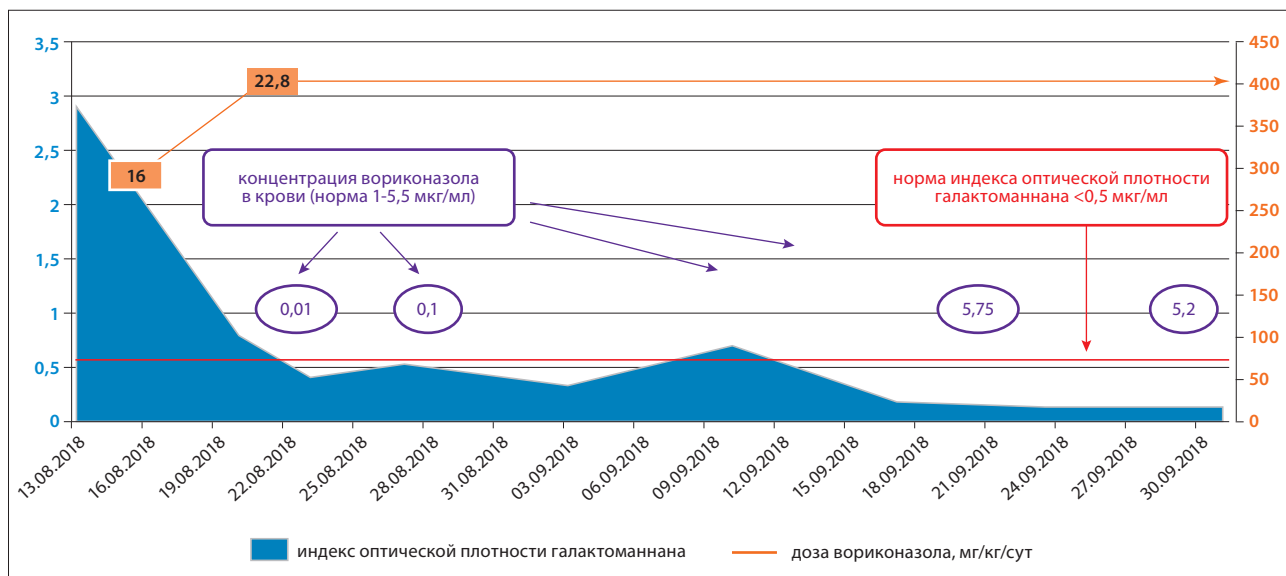


Рис. 3. Индекс оптической плотности галактоманнана, дозы и концентрации вориконазола в крови

Fig. 3. Optical density index of galactomannan, dose and concentration of voriconazole in the blood

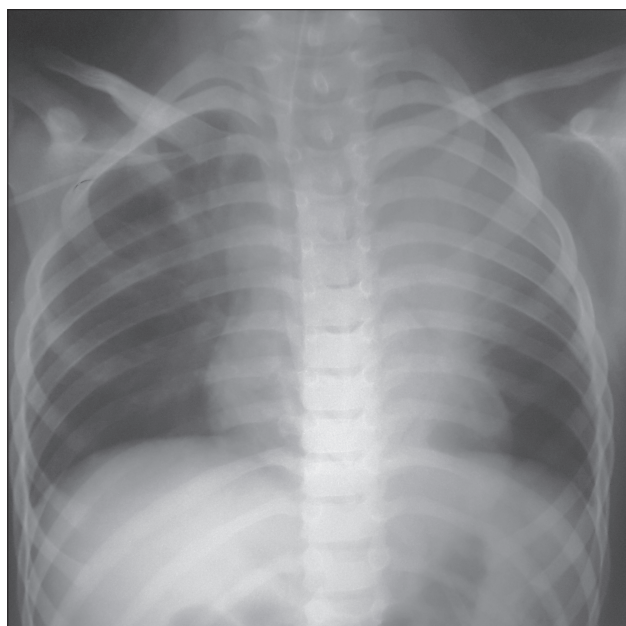


Рис. 4. Отрицательная динамика течения пневмонии

Fig. 4. Negative dynamic of pneumonia

чение нескольких дней отмечалась отрицательная динамика: кашель участился, сохранялся малопродуктивным, появилась вязкая, белесоватого цвета мокрота, аускультативно выслушивались сухие хрипы с обеих сторон, стала нарастать дыхательная недостаточность, сохранялся субфебрилитет. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, 6 августа (Д78) ребёнок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), произведена смена антибиотиков на ванкомицин и цефоперазон с сульбактамом. Рентгенологически выявлена левосторонняя пневмония с гиповентиляцией верхних отделов (Рис. 2).

11 августа (Д85) по результатам микробиологических исследований найдены плесневые грибы в мокроте из интубационной трубки, а также опре-

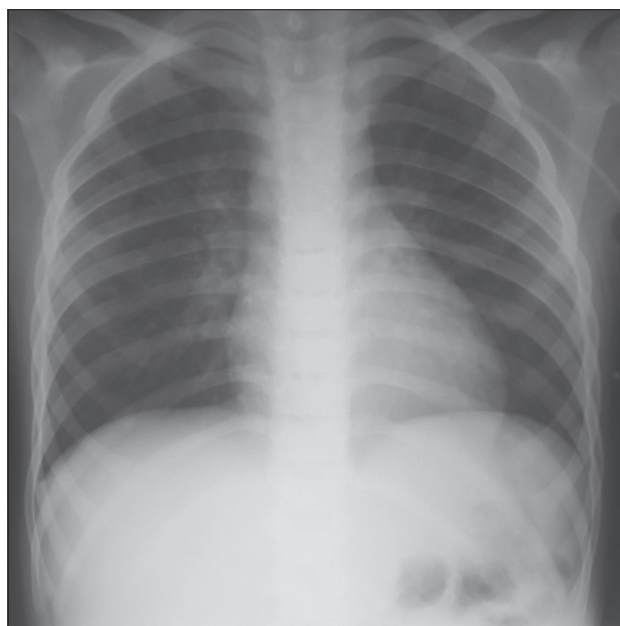


Рис. 6. Пневмония в стадии разрешения

Fig. 6. Recovery stage of pneumonia

делен индекс оптической плотности галактоманна *Aspergillus spp* в крови (Рис. 3). Назначен вориконазол в нагрузочной дозе 9 мг/кг 2 раза в сутки с переходом на поддерживающую дозу 8 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно, с дальнейшим переходом на пероральный прием и корректировкой дозы в зависимости от его концентрации в крови (Рис. 3). Методом ПЦР обнаружен вирус герпеса человека 6 типа в моче, вирусы 6 и 7 типов герпеса человека в смывах из зева, по поводу чего ранее назначенная доза валганцикловира увеличена с профилактической до терапевтической (450 мг ежедневно). На фоне длительной лейкопении с агранулоцитозом вводился рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (лейкостим) (Рис. 1).

С момента начала проведения искусственной вентиляции лёгких отмечалась выраженная отрицательная динамика: "ужесточались" параметры ИВЛ, нарастали признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), ребенок фебрильно температурил, лабораторно отмечалось нарастание СРБ до 132 мг/л, при не столь существенном росте уровня прокальцитонина крови – до 1,17 нг/мл, сохранялась лейкопения с нейтропенией. Рентгенологически также наблюдалась отрицательная динамика (Рис. 4).

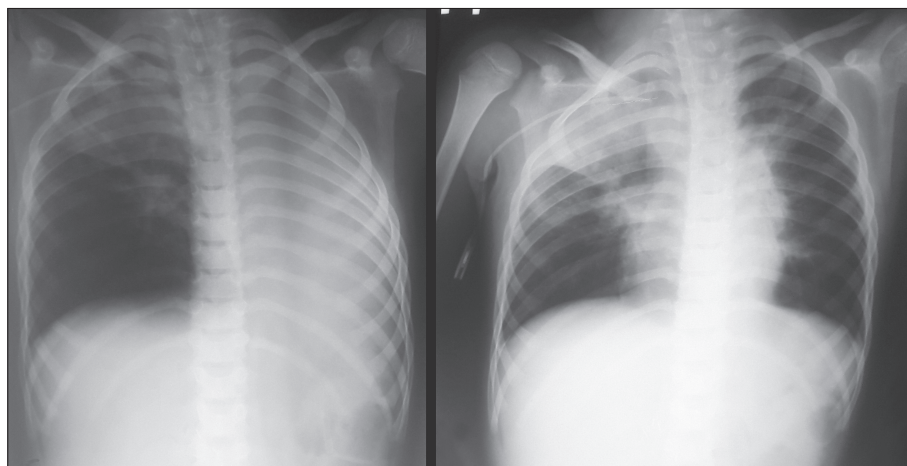


Рис. 5. Рентгенограммы до (слева) и после (справа) бронхоскопии.

Ателектаз слева, сохраняются признаки пневмонии

Fig. 5. X-ray picture before (left) and after (right) bronchoscopy.

Left atelectasis, pneumonia signs persist

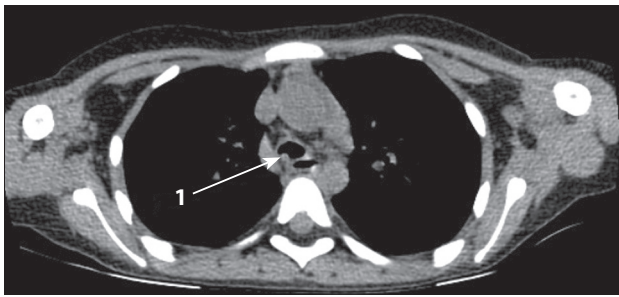


Рис. 7. Рентгеновская компьютерная томография. Стеноз трахеи в нижней трети

Fig. 7. X-ray computer tomography. Stenosis of the lower 3<sup>rd</sup> of the trachea

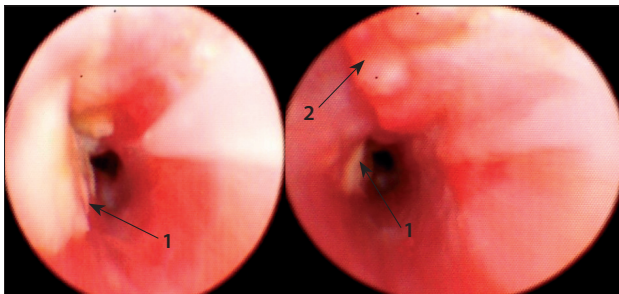


Рис. 8. Сужение трахеи в средней и нижней трети (по данным бронхоскопии)

- 1. Фибриновые и аспергиллезные наложения.
- 2. Гранулематозные разрастания

Fig. 8. Narrowing of the trachea in the middle and lower 3<sup>rd</sup> (according to bronchoscopy)

1. Fibrinous and aspergillous overlay. 2. Granulomatous overlay

14 августа (Δ86) во время санационно-диагностической бронхоскопии из трахеи и просвета бронхов извлечено большое количество плотных фибриновых масс "хрящевидной плотности" крупного калибра (1,5×0,5 см). По данным рентгенограммы восстановилась проходимость крупных бронхов с расправлением левого легкого (Рис. 5).

В течение следующих 2-х недель отмечалась положительная динамика: разрешение пневмонии (Рис. 6), исчезновение явлений ССВО. После эктубации у пациента имела место афония, а затем охриплость голоса. В дальнейшем ребёнок продолжал получать такролимус, метилпреднизолон, антибиотикотерапию и вориконазол внутрь. 15 сентября (Δ120) к терапии возвращен микрофенолат натрия в дозе 180 мг 2 раза в сутки (Рис. 1).

В середине сентября вновь стала нарастать дыхательная недостаточность за счёт инспираторной одышки. На бронхоскопии (Δ122) выявлены сужение трахеи за счет казеозных масс в её просвете. По результатам рентгеновской компьютерной томографии выявлены перибронхиальные узелки аспергиллезной этиологии, а также признаки стенозирующего трахеита в нижней трети трахеи (Рис. 7).

На протяжении месяца приступы инспираторной одышки участились. 25 октября (Δ160) повторно была выполнена бронхоскопия, на которой отмечалась отрицательная динамика: сужение трахеи в средней и нижней трети до 4,5-5 мм, в области сужения выявлены рубцовые деформации слизистой, гранулематозные разрастания (Рис. 8).

На 30 ноября (Δ196) у ребенка сохранялись периодические приступы инспираторной одышки,

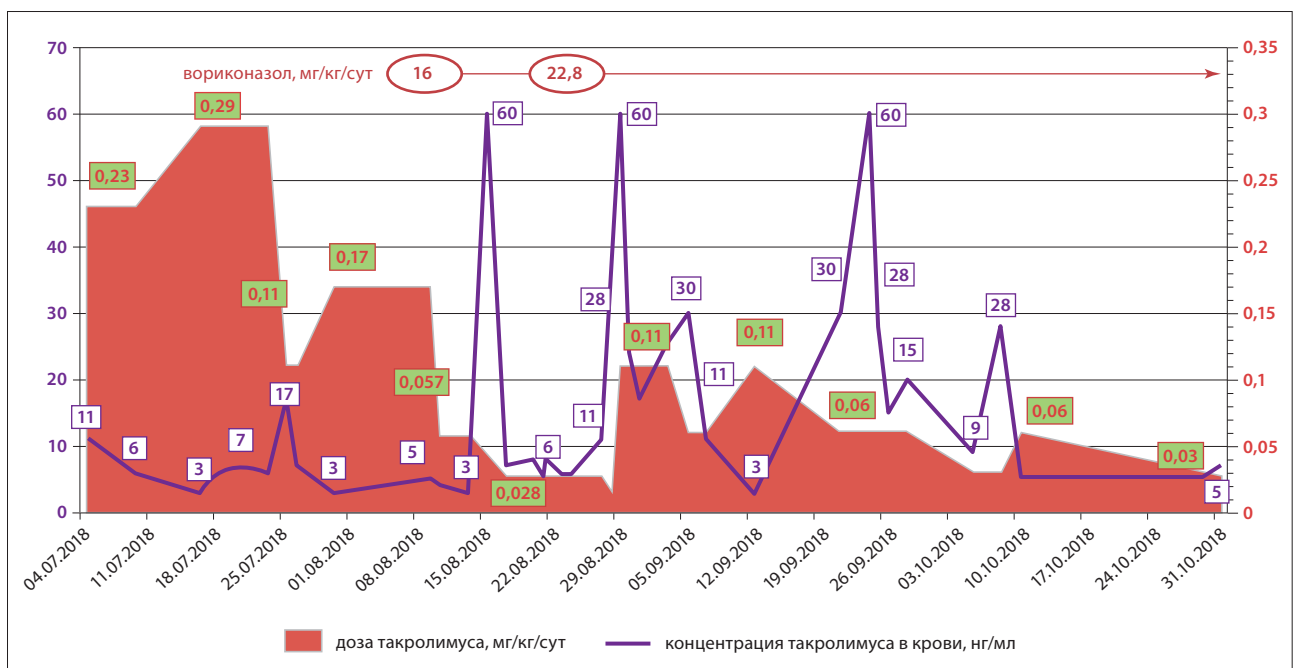


Рис. 9. Влияние приема вориконазола на соотношение дозы и концентрации такролимуса в крови

Fig. 9. The effect of voriconazole intake on dose-to-concentration ratio of tacrolimus in blood

сопровождающиеся психоэмоциональным возбуждением. Приступы купируются самостоятельно, медикаментозная терапия не влияла на их разрешение. Однократно наблюдалось длительное апное с переходом в гипоксическое синкопальное состояние. 2 января 2019 года (A229) проведена повторная бронхоскопия: получены отрицательные микробиологические и бактериоскопические результаты на аспергиллёз из слизистой трахеобронхиального дерева. Учитывая отрицательные данные посева трахеобронхиальных смывов и нормальные значения индекса оптической плотности галактоманна крови на протяжении 122 дней, решено было отменить вориконазол.

На момент написания данной статьи функция почечного трансплантата ребенка удовлетворительная (рСКФ по bedside формуле Шварца – 116 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Проведены 3 баллонные дилатации трахей (A256, A257, A261) с планированием повторения этой процедуры через 3–4 недели. При отсутствии эффекта от этих вмешательств будет решаться вопрос о стентировании трахей.

Инвазивный аспергиллёз – жизнеугрожающее осложнение у пациентов после трансплантации почки на фоне получаемой иммуносупрессивной терапии. При развивающемся синдроме системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между воспалительными процессами вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

В нашем случае отсутствие эффекта от снижения дозы, а потом и отмены микрофенолатов на фоне увеличения дозы метилпреднизолонa, повышенный уровень С-реактивного белка совместно с относительно нормальным уровнем прокальцитонина [8] должны были сориентировать врача на поиск грибковой инфекции. Назначение вориконазола сопряжено с ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 и замедлением метаболизма ингибиторов кальциневрина, что у нашего пациента потребовало снижения дозы такролимуса в 10 раз (с 0,3 до 0,03 мг/кг/сут, Рис. 9).

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Список литературы

1. Ezzatzadegan S., Chen S., Chapman J. R. Invasive Fungal Infections after Renal Transplantation. *International Journal Organ Transplant Med.* 2012; 3(1): 18-25.
2. Pappas P.G., Alexander B.D., Andes D.R. et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 50(8):1101-1111.
3. Singh N., Paterson D.L. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 228-241
4. Panackal A.A. Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis Revisited. *Medical Mycol Open Access* 2016; 2(2): 12.
5. Heylen L., Maertens J., Naesens M. et al. Invasive Aspergillosis after kidney transplantation: Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(10); 1505-1511.
6. Ju M. K., Joo D. J., Kim S. J. et al. Invasive pulmonary Aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience. *Transplantation Proceedings* 2009; 41(1): 375-378.
7. Байко С. В., Сукало А. В. Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки. *Нефрология СПб* 2013; 17(3): 26-32.  
Baiko S.V., Sukalo A.V. Pediatric living-related kidney transplantation protocol. *Nephrology* 2013; 17(3): 26-32. (Transl. from Russian).
8. Стома И.О., Карпов И.А., Усс А.А. и др. Клиническое значение биологических маркеров в диагностике инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. *Здравоохранение* 2018; 9: 57-62.  
Stoma I.O., Karpov I.A., Uss A.A. et al. Clinical value of biological markers for diagnosing invasive mycosis in patients suffering from tumorous diseases of hematopoietic tissues. *Healthcare* 2018; 9: 57-62. (Transl. from Russian).

Дата получения статьи: 13.02.2019

Дата принятия к печати: 11.03.2019

Submitted: 13.02.2019

Accepted: 11.03.2019