

## Клинический случай диссеминированного гистоплазмоза у реципиента почки

Г.П. Титова<sup>1</sup>, Н.В. Шмарина<sup>✉1,2</sup>, К.Е. Лазарева<sup>1,3</sup>, Г.А. Нефедова<sup>1</sup>,  
И.В. Дмитриев<sup>1,2</sup>, А.Г. Балкаров<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии искусственных органов  
ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института  
«Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко»  
ФГБУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,  
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

<sup>4</sup> ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»,  
115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

✉ Автор, ответственный за переписку: Нонна Валерьевна Шмарина, старший научный сотрудник, врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии искусственных органов РНИМУ им. Н.И. Пирогова, shmarinanv@sklif.mos.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Гистоплазмоз – неэндемичная форма грибковой инфекции для России, единичные случаи которой преимущественно связаны с завозом грибка из эндемичных стран. Необходимым считаем продемонстрировать редкий случай развития гистоплазмоза у пациентки с трансплантированной почкой, диагностированный у нас в клинике.

**Цель.** Демонстрация случая развития диссеминированного гистоплазмоза у реципиента почки.

**Результаты.** Представлена картина клинического течения заболевания, макроскопическое и гистологическое описание пораженных органов, позволившие диагностировать диссеминированный гистоплазмоз.

**Выводы.** Данный случай напоминает о необходимости повышенного внимания к грибковым инфекциям, в том числе неэндемичным, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** гистоплазмоз, трансплантация почки, грибковые инфекции у реципиентов почки

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов  
**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Титова Г.П., Шмарина Н.В., Лазарева К.Е., Нефедова Г.А., Дмитриев И.В., Балкаров А.Г. Клинический случай диссеминированного гистоплазмоза у реципиента почки. *Трансплантология*. 2024;16(2):197–208. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-197-208>

## Clinical case of disseminated histoplasmosis in a kidney graft recipient

G.P. Titova<sup>1</sup>, N.V. Shmarina<sup>✉1,2</sup>, K.E. Lazareva<sup>1,3</sup>, G.A. Nefedova<sup>1</sup>,  
I.V. Dmitriev<sup>1,2</sup>, A.G. Balkarov<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

<sup>2</sup> Department of Transplantology and Artificial Organs,  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

<sup>3</sup> Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute  
"N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine,  
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management,  
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia

✉Corresponding author: Nonna V. Shmarina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon, the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, shmarinanv@sklif.mos.ru

### Abstract

**Introduction.** Histoplasmosis is not an endemic form of fungal infection in Russia; its sporadic cases are mainly associated with the import of the fungus from endemic countries. We consider it necessary to demonstrate a rare case of the disseminated histoplasmosis development in a kidney transplant recipient.

**Objective.** Demonstration of a case of the disseminated histoplasmosis development in a kidney transplant recipient.

**Results.** The clinical manifestations of the disease were described; the affected organs were macroscopically and histologically studied, which made it possible to diagnose disseminated histoplasmosis.

**Conclusions.** This case prompts being on alert to potential occurrence of fungal infections, including non-endemic ones, in patients receiving immunosuppressive therapy.

**Keywords:** histoplasmosis, kidney transplantation, fungal infections in kidney graft recipients

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** The study was performed without external funding

**For citation:** Titova GP, Shmarina NV, Lazareva KE, Nefedova GA, Dmitriev IV, Balkarov A.G. Clinical case of disseminated histoplasmosis in a kidney graft recipient. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(2):197–208. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-197-208>

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИМТ – индекс массы тела  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАТ – почечный аллогенный трансплантат  
ПЦР – полимеразно-цепная реакция  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЭКМ – электрокардиомонитор

### Введение

Гистоплазмоз является одним из наиболее эндемичных микозов в регионах Северной, Центральной и Южной Америки, а также регистрируется в некоторых частях Азии и Африки [1]. Для Европы подобный вид грибковой инфекции неэндемичен, однако данное заболевание можно наблюдать во всем мире, и ряд авторов не рекомендуют упускать его из виду у пациен-

тов с необъяснимыми легочными или системными заболеваниями [2]. В результате изменения климата и антропогенного использования земель условия, подходящие для диморфного грибка *Histoplasma capsulatum*, меняются, что приводит к соответствующим изменениям в эпидемиологии [3]. С увеличением числа путешественников и пациентов с ослабленным иммунитетом гистоплазмоз, вызываемый этим видом, стал заболеванием национального масштаба в Америке [4].

Ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев инфицированных гистоплазмозом людей [2, 5]. В естественных условиях *Histoplasma capsulatum* обитает во влажной почве, обогащенной остатками растительного или животного происхождения. Болезнь возникает при ингаляции почвенной пыли, содержащей фрагменты мицелия или конидий, которые, попадая в легкие, через 5–7 дней превращаются в тканевую форму гриба [6]. Клинические проявления гистоплазмоза разнообразны и могут напоминать другие распространенные заболевания, такие как внебольничная пневмония, туберкулез, саркоидоз, болезнь Крона или злокачественные новообразования [3, 7]. Чаще всего гистоплазмоз протекает в форме острой респираторной инфекции с симптомами лихорадки, головной боли, кашлем, болями в груди, которые возникают через 1–3 недели после заражения и спонтанно регрессируют у людей с нормальным иммунитетом. Диссеминированная форма гистоплазмоза редка и встречается у иммунокомпromетированных индивидуумов [8]. Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз характеризуется генерализованным поражением ретикулоэндотелиальной системы, с гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, поражением костного мозга и иногда изъязвлениями в ротовой полости или в желудочно-кишечном тракте. Течение его обычно подострое или хроническое с неопределенными, часто едва различимыми признаками [9]. Наиболее высок риск гистоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно у пациентов с количеством CD4+ <200 клеток/мкл [10]. Так, в Африке на долю ВИЧ-инфицированных пациентов приходилось 38% случаев гистоплазмоза [11]. Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз представляет собой опасное для жизни заболевание и является оппортунистической инфекцией. Это заболевание часто недооценивают и ошибочно диагностируют как рак или туберкулез со смертельным исходом. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения отметила, что диссеминированный гистоплазмоз является значительной причиной смертности среди больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. В последние годы отмечено увеличение частоты данного заболевания в Северной и Южной Америке, Карибском бассейне, Юго-Восточной Азии и Латинской Америке [12], а также Африке [13]. Для России гистоплазмоз является не эндемичным, а крайне редким заболеванием, и его диагностика преимущественно осуществляется с помощью микро-

скопии, а тестирование на антигены и ПЦР не распространено. Однако следует помнить, что у пациентов с ослабленным иммунитетом может возникать инфекция, вызванная *Histoplasma capsulatum*.

**Цель.** Демонстрация случая развития диссеминированного гистоплазмоза у реципиента почки.

#### *Клиническое наблюдение*

Пациентка В., 36 лет, с известным клиническим диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1c <7,0%, неудовлетворительный гликемический контроль. Диабетическая микроангиопатия: диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) С5Д, заместительная почечная терапия (ЗПТ) программным гемодиализом с 2017 года; пролиферативная ретинопатия (лазерная коагуляция). Диабетическая нейропатия: дистальная форма – сенсомоторная, автономная форма – гастроинтестинальная, кардиоваскулярная. Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы. Нефрогенная анемия. Вторичная артериальная гипертензия. Минерально-костные нарушения при ХБП: Вторичный гиперпаратиреоз». В июне 2021 г. поступила в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского для проведения трансплантации почки.

Из анамнеза заболевания известно, что сахарный диабет 1-го типа диагностировали в трехлетнем возрасте, тогда же незамедлительно начали заместительную инсулинотерапию в фоновом режиме. Пациентка находилась под амбулаторным наблюдением эндокринолога, показатели гликемии были нестабильными, с колебаниями от 6 до 24 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина был высоким – HbA1c 12%. В 2000 г. выявили протеинурию, повышение уровня креатинина крови выше референтных значений, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), диагностировали диабетическую нефропатию. С 2011 г. была выявлена прогрессирующая диабетическая ретинопатия, в связи с чем неоднократно проводили лазерную коагуляцию сетчатки. С 2014 г. было отмечено появление и прогрессирование артериальной гипертензии (максимальные показатели артериального давления – 210/110 мм рт.ст). В динамике к 2017 г. отметили прогрессирование хронической почечной недостаточности до терминальной стадии, начата ЗПТ программным гемодиализом. В феврале 2021 г. пациентка обратилась в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, определены показания к трансплантации почки, и пациентка была внесена в лист ожидания трансплантации почки ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

**Трансплантация почки**

В связи с наличием совместимого по группе крови и антигенам HLA почечного аллогенного трансплантата (ПАТ) 24.06.2021 г. выполнили аллотрансплантацию почки от посмертного донора в правую подвздошную область по стандартной хирургической методике. Общая длительность операции составила 2 часа 45 минут. Срок холодовой ишемии трансплантата не превышал 14 часов. Известно, что посмертным донором был мужчина 41 года с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Смерть головного мозга». Согласно данным паспорта органа качество трансплантата почки было расценено как стандартное. Несовместимость по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» составила 5 антигенов.

Для предотвращения отторжения трансплантата пациентка получала индукционную иммуносупрессивную терапию в объеме: метилпреднизолон 500 мг внутривенно интраоперационно, затем по 250 мг внутривенно на первые и вторые послеоперационные сутки, а также базиликсимаб 20 мг внутривенно капельно интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки и поддерживающую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ): такролимус пролонгированного действия, микофеноловую кислоту и метилпреднизолон. Для профилактики инфекционных осложнений вводили цефтриаксон в дозе 2000 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 7 дней с момента операции. Проводили коррекцию инсулинотерапии. С целью профилактики тромботических осложнений проводили антикоагулянтную терапию в объеме – гепарин 10000 ЕД на 24 часа через инфузомат, на 11-е послеоперационные сутки выполнили конверсию с гепарина на подкожное введение низкомолекулярного гепарина.

**Особенности госпитального этапа лечения**

Немедленной функции трансплантата почки отмечено не было, что потребовало проведения ЗИП программным гемодиализом (№ 9). Восстановление диуреза наблюдали на 25-е послеоперационные сутки, нормализацию азотовыделительной функции трансплантата – на 42-е сутки – креатинин сыворотки крови снизился до 135 мкмоль/л. Ранний послеоперационный период был осложнен развитием хирургического осложнения – на 26-е сутки (через 5 суток после снятия швов) после трансплантации отметили несостоятельность послеоперационного шва. Ежедневные перевязки с мазью левомеколь и химотрипсином не показали эффекта, по причине чего, начиная с 34-х суток с момента оперативного вмешательства и на 8-е сутки от начала лечения раны стали использовать систему пролонгированной вакуумной аспирации. По результатам бактериологического исследования раневого отделяемого был выявлен рост *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, и начата этиотропная

антибактериальная терапия – амоксициллин 875 мг + клавулановая кислота 125 мг внутривенной 2 раза в сутки. Через 20 дней пролонгированной вакуумной аспирации (54-е сутки после трансплантации) отметили положительную динамику: рана очистилась, отека и гиперемии не наблюдали, в ране отмечали свежие грануляции. При контрольном бактериологическом исследовании послеоперационной раны роста микрофлоры выявлено не было. На 58-е сутки после трансплантации почки пациентка отказалась от дальнейшего лечения в стационаре, и была выписана под наблюдение нефролога Московского городского нефрологического центра, а также хирурга и эндокринолога по месту жительства. При выписке из стационара данных за инфекционный процесс по показателям лабораторных и инструментальных методов диагностики получено не было, функция трансплантата относительно удовлетворительная (креатинин крови – 169 мкмоль/л, мочевины – 19 ммоль/л). С целью профилактики пневмоцистной пневмонии и цитомегаловирусной инфекции пациентка продолжала получать ко-тримоксазол и валганцикловир в профилактической дозе.

**Повторная госпитализация**

На 74-е сутки после трансплантации (через 16 дней после выписки из стационара) пациентка отметила ухудшение состояния в виде снижения суточного диуреза до 600–800 мл, повышения температуры тела до 38°C. В течение 2 дней пациентка не обращалась к врачам, однако на 3-и сутки отметила появление боли в спине, нарастание общей слабости и самостоятельно обратилась в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. С указанными жалобами и подозрением на острую дисфункцию ПАТ она была госпитализирована в отделение трансплантации почки и поджелудочной железы.

При поступлении: выраженные периферические отеки нижних конечностей, снижение суточного диуреза до 100 мл/сут. В правой подвздошной области сохранялась рана размером 20x5 см с признаками вялых грануляций с незначительным налетом фибрина и скудным серозным отделяемым, дно раны было представлено апоневрозом наружной косой мышцы живота. В гипогастрии слева рана диаметром 0,5 см с налетом фибрина и умеренным количеством гнойного отделяемого с инфильтратом вокруг раны до 5 см в диаметре, кожа над ним умеренно отечна, незначительно гиперемирована. Выполнили обработку ран водными растворами антисептиков и мазью левомеколь.

По результатам анализов крови сохранялась анемия (гемоглобин 83 г/л, гематокрит 24%, эритроциты  $2,79 \times 10^{12}$ /л), лейкопения ( $1,5 \times 10^9$ /л), гипонатриемия (117 ммоль/л), гипопротейнемия (55,7 г/л), повышенный уровень лактата (3,4 ммоль/л), глюкозы (15,8 ммоль/л), азотистых шлаков (креатинин крови

268,5 мкмоль/л, мочевины крови 32,96 ммоль/л), метаболический ацидоз (АВЕ – 13,4 ммоль/л).

По данным рентгенографии органов грудной клетки были выявлены множественные очаги и инфильтраты средней интенсивности, сливающиеся между собой (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки. Многочисленные очаги и инфильтраты средней интенсивности, сливающиеся между собой

Fig. 1. Chest X-ray. Multiple foci and infiltrates of moderate intensity merging together

В течение первых 3 часов с момента госпитализации (с 19:40) состояние пациентки прогрессивно ухудшалось и в 22:45 в сопорозном состоянии она была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где в связи с тяжестью состояния, резким угнетением сознания (сопор) и дыхания была переведена на искусственную вентиляцию легких. При поступлении в ОРИТ были отмечены нестабильная гемодинамика с быстрым развитием артериальной гипотонии, потребовавшей введения вазопрессоров и инотропов, нарастание лактата (7 ммоль/л), гипергликемии (20,8 ммоль/л) и ацидоза (АВЕ – 19 ммоль/л).

В результате проведенного ультразвукового исследования органов брюшной полости и ПАТ были выявлены диффузные изменения печени, отсутствие возможности исключить наличие свободного газа в брюшной полости, диффузные изменения в паренхиме ПАТ, высокие индексы резистивности по дуговым и сегментарным артериям.

Через 1,5 часа с момента поступления в ОРИТ было отмечено резкое ухудшение состояния пациентки: на электрокардиомониторе (ЭКМ) отмечена асистолия, арефлексия. Проведенные в течение 17 минут реанимационные мероприятия с положительным эффектом – сердечный ритм восстанов-

лен. Через 2 часа повторное ухудшение состояния: на ЭКМ брадикардия, переходящая в асистолию, проведенные в полном объеме в течение 30 минут реанимационные мероприятия без эффекта, была констатирована биологическая смерть больной.

#### Посмертный (предварительный) диагноз

Основной: «Сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1c < 7,0%, неудовлетворительный гликемический контроль. Аллотрансплантация почки (левой) справа от посмертного донора». Медикаментозная иммуносупрессия.

Осложнения основного: Диабетическая микроангиопатия: диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С5Д, заместительная почечная терапия программным гемодиализом с 2017 года. Острая дисфункция трансплантата почки. Вялוגранулирующая послеоперационная рана правой подвздошной области. Пролiferативная ретинопатия (лазерная коагуляция). Диабетическая нейропатия: дистальная форма – сенсомоторная, автономная форма – гастроинтестинальная, кардиоваскулярная. Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы. Нефрогенная анемия. Лейкопения. Вторичная артериальная гипертензия. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек: Вторичный гиперпаратиреоз». Двусторонняя полисегментарная пневмония. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности. Реанимационные мероприятия.

Сопутствующие: Абсцедирующий фурункул передней брюшной стенки.

#### Из протокола патологоанатомического вскрытия

В правой подвздошной области был отмечен дефект кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (операционный разрез) размером 14x6 см и глубиной 1,2 см с диастазом краев раны, края раны ровные, розового цвета с единичными белесоватыми наложениями, дно дефекта – апоневроз. В левой паховой области был отмечен инфильтрат с абсцедированием и гнойным содержимым в просвете (рис. 2).

При вскрытии грудной полости в плевральных полостях жидкости и спаек отмечено не было, легкие полностью заполняют плевральные полости, правое легкое размером 25x12x7 см; левое – 25x16x10 см, массой 600 г и 500 г соответственно; на разрезе тестоватой консистенции, темно-красного цвета, с множественными плотноватыми, белесоватыми инфильтратами, расположенными как субплеврально, так и в толще паренхимы, без четких границ, размером от 0,7 см в диаметре до размеров 3x2x1,5 см (рис. 3). На поверхности разрезов отметили пенящуюся темно-красную жидкость.

В забрюшинной клетчатке в проекции правой подвздошной области располагался ПАТ размерами 12x6x5 см, массой 135 г, с тонкой капсулой, гладкой

блестящей поверхностью серо-красного цвета, на разрезе с синюшно-бордовыми пирамидами, бледноватой корой. Чашечки и лоханка не расширены, слизистая их гладкая, блестящая, мочеточник длиной 10 см свободно проходим, сформированный неоуретероцистоанастомоз состоятельный, свободно проходим. Паравезикальная и парауретральная жировая клетчатка тускловатого вида, с очагами зеленоватого прокрашивания, паранефральная жировая клетчатка развита умеренно, на разрезе желтого цвета дольчатого вида (рис. 4).

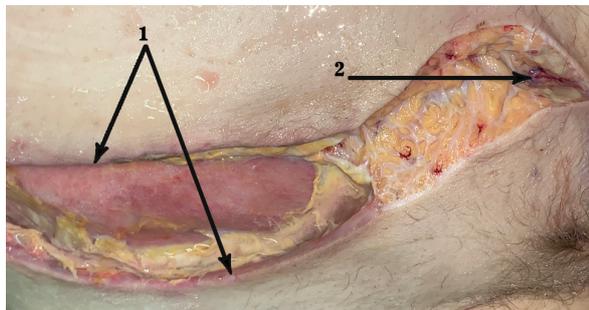


Рис. 2. Послеоперационная рана. Диастаз краев раны (1), абсцесс подкожно-жировой клетчатки левой паховой области (2)

Fig. 2. Postoperative wound. Diastasis of the wound edges (1), abscess of the subcutaneous fatty tissue in the left inguinal area (2)

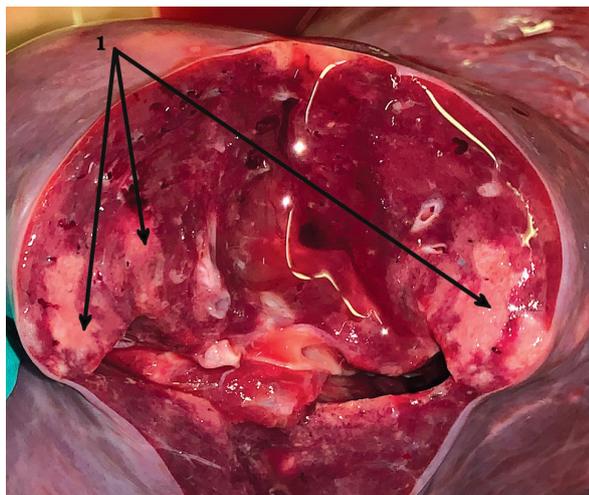


Рис. 3. Разномасштабные воспалительные инфильтраты в ткани легкого (1)

Fig. 3. Lung tissue inflammatory infiltrates of various dimensions (1)

Между правой наружной подвздошной артерией и аортальной площадкой ПАТ и между правой наружной подвздошной веной и веной ПАТ имеются наложенные конец в бок анастомозы, состоятельные.

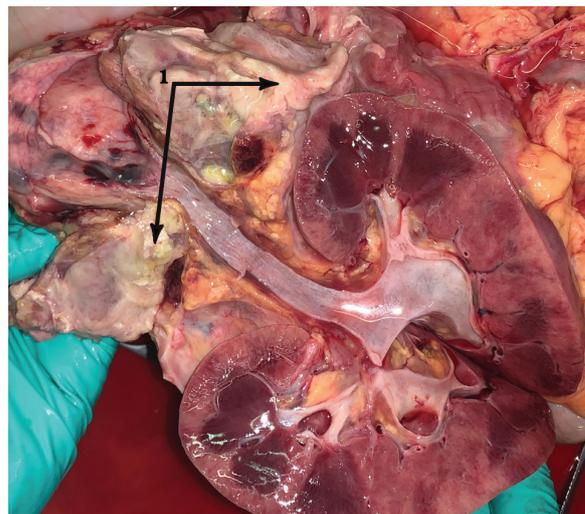


Рис. 4. Почечный аллогraft на разрезе. Нагноение и некроз паравезикальной клетчатки в зоне неоуретероцистоанастомоза (1)

Fig. 4. Kidney allograft in section. Suppuration and necrosis of paravesical tissue in the area of neoureterocystoanastomosis (1)

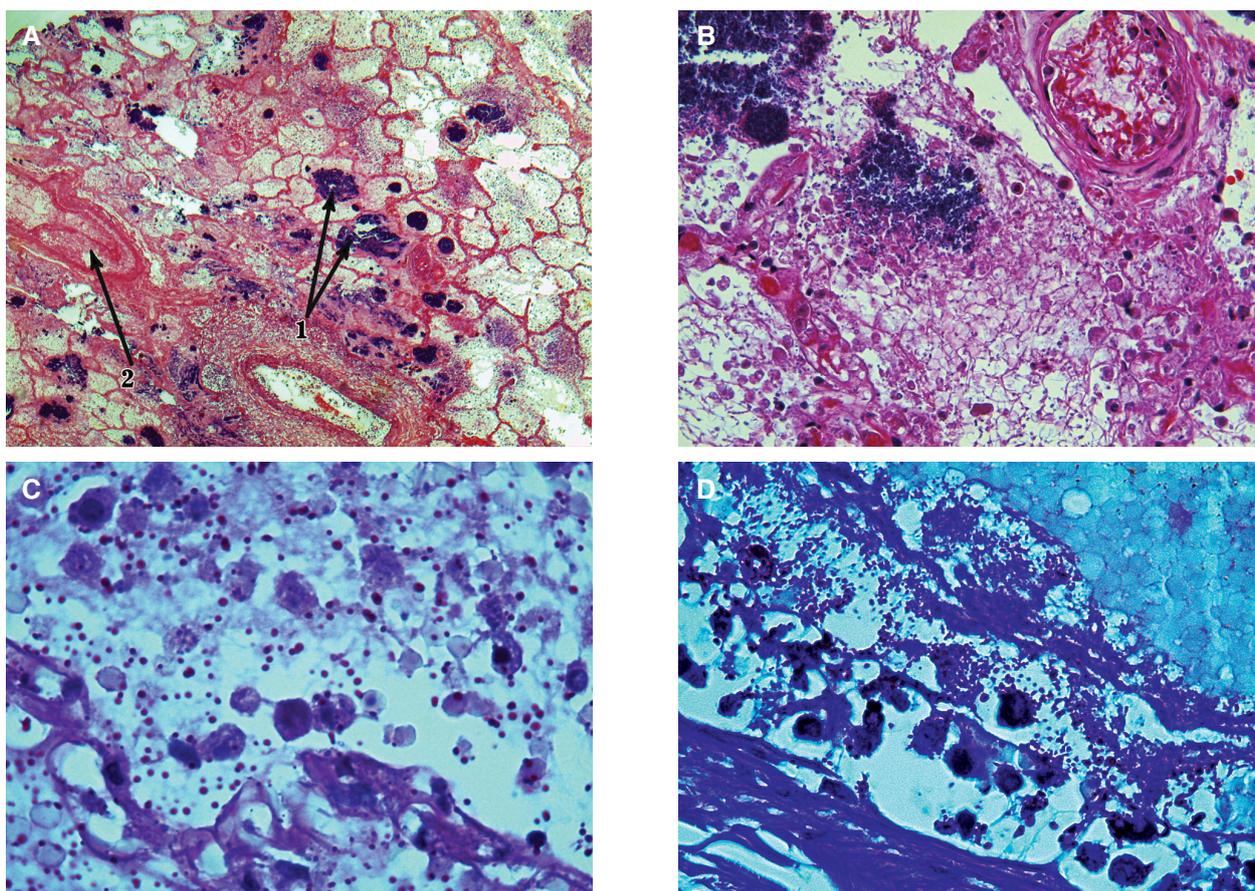
#### Гистологическое исследование

Для гистологического и гистохимического исследования тканей органов материал фиксировали в 4% нейтральном формалине, заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию. Микрофотосъемку проводили на цифровой камере Leica EC3.

Гистологически в ткани легких в зоне вышеописанных инфильтратов имели место разные по масштабу участки воспалительно-некротических изменений с сохранением контуров альвеол с некротизированными альвеолярными перегородками, с воспалительным инфильтратом в просвете альвеол из мононуклеарных клеток, гистиоцитов, альвеолоцитов, с диффузной и крупноочаговой грибковой инфильтрацией с четко различимыми конидиями грибка при PAS-реакции, грибковой инвазией альвеолярных перегородок, стенок кровеносных сосудов, с наличием свободно лежащих грибковых тел в просвете сосудов с вторичными пристеночными и обтурирующими тромбами (рис. 5 А–D).

Отсутствовала реактивная воспалительная инфильтрация в переходных зонах некробиотических и жизнеспособных участков легких, но сохранялась грибковая инвазия тканей этих зон.

Гистологически в подкожно-жировой клетчатке краев операционной раны, подкожного инфильтрата подвздошной области, забрюшинной паравезикальной клетчатки имели место крупномасштабные некротические изменения жировой ткани с лимфоцитарно-гистиоцитарной воспалительной инфильтрацией с диффузной четко различимой



**Рис. 5. Изменения в легких.** А – Крупноочаговые грибковые скопления (1), тромб в просвете легочной артерии (2), окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ). В – Крупноочаговые грибковые скопления, окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ). С – Крупные колонии и одиночные грибковые тела (*Histoplasma capsulatum*) в просвете альвеолы – PAS-реакция, ( $\times 1000$ ). D – скопление спор грибка в стенке и просвете легочной артерии – PAS-реакция, ( $\times 1000$ )

**Fig. 5. Abnormal lung findings.** A. Large-foci fungal clusters (1), thrombus in the pulmonary artery lumen (2); hematoxylin and eosin staining ( $\times 200$ ). B. Large-foci fungal clusters; hematoxylin and eosin staining ( $\times 400$ ). C. Large fungal colonies and single fungi (*Histoplasma capsulatum*) in the alveoli lumen; PAS staining,  $\times 1000$ . D. Fungal spore collections in the pulmonary artery wall and lumen; PAS staining, ( $\times 1000$ )

грибковой инвазией с формированием крупных колоний грибка, полнокровными капиллярами с наличием грибковых эмболов в просвете артерий и вен (рис. 6).

Гистологически в ПАТ были выявлены признаки острого полнокровия капилляров клубочков и междутубулярных сосудов, расширения просвета проксимальных канальцев с гидропическими изменениями цитоплазмы нефроцитов, нарушением целостности щеточной каемки, наличием конидий грибка в цитоплазме эпителия и в просвете канальцев (рис. 7).

В мозговом слое имели место крупноочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с наличием конидий грибка между клетками воспалительного инфильтрата и внутриклеточно.

*Патологоанатомический диагноз*

Сформулированный после гистологического и гистохимического исследования окончательный патологоанатомический диагноз: Сахарный диабет 1-го типа, инсулинозависимый, тяжелого течения, неудовлетворительный гликемический контроль: гипергликемия (уровень глюкозы крови 23 ммоль/л), диабетическая ретинопатия III ст. (лазерная коагуляция по данным истории болезни), полинейропатия, ангиопатия, диабетическая стопа, нейроишемическая форма (по данным истории болезни). Выраженный фиброз, гиалиноз и атрофия инсулярного аппарата и ткани поджелудочной железы; тяжелая микроангиопатия с диабетическим нефросклерозом (масса почек по 55 г), терминальная почечная недостаточность (СКФ < 15 (мл/мин/1,73 кв.м), ХБП: 5-я стадия), заместительная терапия программным гемодиализом с 2017 г.

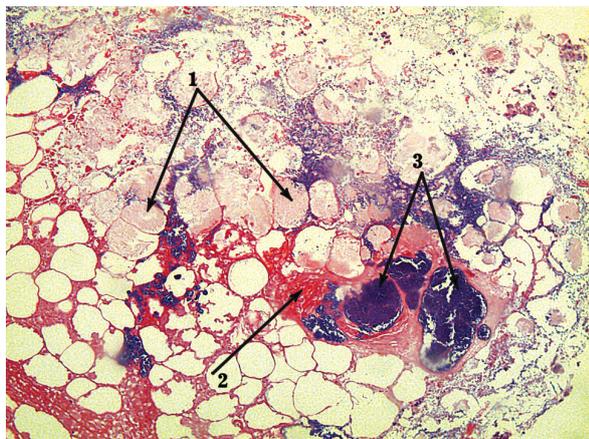


Рис. 6. Некроз жировой клетчатки (1), очаговые кровоизлияния (2), скопления колоний *Histoplasma capsulatum* (3). Окраска гематоксилином и эозином (×200)

Fig. 6. Fatty tissue necrosis (1), focal hemorrhages (2), clusters of *Histoplasma capsulatum* colonies (3). Hematoxylin and eosin staining (×200)

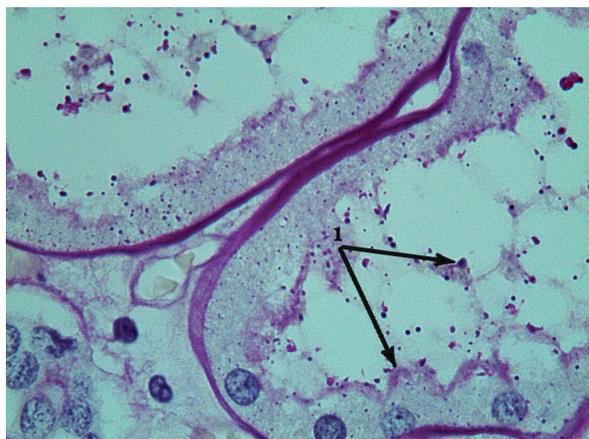


Рис. 7. Микроспоры *Histoplasma capsulatum* в цитоплазме нефроцитов и в просвете проксимальных канальцев почечного аллогенного трансплантата (1), PAS-реакция (×1000)

Fig. 7. *Histoplasma capsulatum* microspores in the cytoplasm of nephrocytes and in the lumen of the renal allograft proximal tubules (1), PAS staining (×1000)

Операция: «Алло-трансплантация почки (левой) справа от посмертного донора» от 24.06.2021 г.

Осложнения основного заболевания: Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*) на фоне иммуносупрессивной терапии: такролимус пролонгированного действия, микрофеноловая кислота, метилпреднизолон, базиликсимаб; диффузно-очаговая грибковая некротическая пневмония; воспалительно-некротические инфильтраты в почках с грибковой диссеминацией эпителия проксимальных канальцев трансплантата, в жировой ткани перивезикальной и парауретеральной клетчатки, подкожно-жировой клетчатки краев операционной раны и левой

паховой области с абсцедированием. Сепсис. Острая дисфункция нефротрансплантата (по клиническим данным). Острая почечная недостаточность: олигурия, гиперазотемия (креатинин 268,5 мкмоль/л, мочевины 32,9 ммоль/л). Отек и дислокация головного мозга. Нагноение послеоперационной раны по клиническим данным). Кахексия: ИМТ 16,8 кг/м<sup>2</sup>.

Операция: «Установка системы пролонгированной вакуумной аспирации раны».

Заключение. Смерть пациентки В., 36 лет, после трансплантации почки по поводу ХБП 5-й стадии в исходе диабетической нефропатии как осложнения поражения почек, наступила от диссеминированного гистоплазмоза с преимущественным поражением легких и прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью.

### Обсуждение

Трансплантация почки у пациентов с диабетической нефропатией представляет значительные трудности в связи с выраженной коморбидной патологией вследствие патологических изменений во многих органах и системах. Еще в конце XX века сахарный диабет являлся противопоказанием к трансплантации почки в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений и повышенной летальности, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями. В настоящее время аллотрансплантация почки является эффективным способом лечения больных с терминальной стадией диабетической нефропатии, так как выживаемость этих пациентов после трансплантации значительно выше по сравнению с выживаемостью пациентов, получающих диализные методы ЗПТ.

Исходно отягощенное соматическое состояние больных с ХБП 5-й стадии в исходе диабетической нефропатии, обусловленное метаболическими нарушениями и сопутствующими микро- и макрососудистыми осложнениями, высокий риск хирургического вмешательства, прием ИСТ способствуют развитию инфекционных осложнений и усугублению декомпенсации углеводного обмена после трансплантации, скорректировать который в этот период достаточно сложно в связи с многофакторностью неблагоприятных воздействий на него – все это усложняет восстановление в послеоперационном периоде. Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует редкое непрогнозируемое инфекционное осложнение послеоперационного периода.

Учитывая локализацию обнаруженных колоний грибов *Histoplasma capsulatum* в трансплантате, в области анастомоза, послеоперационной ране и в легких была заподозрена возможная исходная контаминация грибками донорского органа, не выявленная перед трансплантацией, полученного от донора страдавшего гистоплазмозом. С этой целью была отслежена судьба реципиента парной почки от того же донора. Реципиентом парной почки стала женщина 38 лет, которой была выполнена трансплантация в нашем стационаре в тот же день, что и пациентке В. За два прошедших года наблюдения у реципиента парной почки инфекционных осложнений не отмечено, функция трансплантата удовлетворительная.

Поэтому вероятнее всего изначально тяжелое соматическое состояние больной, наличие скрытого очага хронической инфекции, первичную локализацию которой выявить не удалось, усугубленное ИСТ, привело к замедлению процессов заживления, инфицированию раны, диссеминации, развитию сепсиса и смертельного исхода. Макроскопическое и гистологическое исследование тканей органов с использованием PAS-реакции на полимукосахариды при патологоанатомическом вскрытии позволило выявить грибковую инфекцию *Histoplasma capsulatum* с клетками грибка в виде одиночных дрожжевых форм, крупных колоний и инвазии в просвет кровеносных сосудов, приведших к генерализации инфекции.

При оппортунистических микозах развитие заболевания следует рассматривать в зависимости от внутренних иммунодефицитных состояний и приобретенного вторичного иммунодефицита, связанного с ИСТ после трансплантации органов. Синдром вторичного иммунодефицита определяет тяжесть течения грибковой инфекции, особенность морфологического ответа организма с превалированием поражения той или иной системы с их функциональной недостаточностью. Имеющий место тяжелый системный эндотоксикоз при генерализованной грибковой инфекции определяет полиорганную функциональную недостаточность с преобладанием поражения одной из систем. Так, легочно-сердечная недостаточность в данном наблюдении явилась непосредственной причиной смерти.

### Заключение

Результаты представленного наблюдения генерализованной грибковой инфекции условно-патогенным грибом *Histoplasma capsulatum*, развившейся у пациентки после трансплантации почки на фоне декомпенсированного течения сахарного диабета и иммуносупрессивной терапии, свидетельствуют о необходимости повышенной настороженности в отношении диагностики инфекций, вызванных грибками, в том числе неэндемичными, у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией и низким иммунным статусом.

## Список литературы/References

1. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):471–491. PMID: 34016287 <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011>
2. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):207–227. PMID: 26897068 <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>
3. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):13–30. PMID: 32000281 <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698429>
4. Azar MM, Hage CA. clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2017;38(3):403–415. PMID: 28797485 <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.004>
5. Липницкий А.В., Маркин А.М., Суркова Р.С., Викторов Д.В. Молекулярная диагностика гистоплазмоза. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019;(3):14–18. Lipnitsky AV, Markin AM, Surkova RS, Victorov DV, Toporkov AV. Molecular diagnostics of histoplasmosis. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2019;(3):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-3-14-18>
6. Прохвятилова Е.В., Ткаченко Г.А., Леденева М.Л., Половец Н.В., Белицкая Л.И., Плеханова Н.Г. и др. Перспектива применения в лабораторной практике наборов реагентов для диагностики гистоплазмоза с помощью полимеразной цепной реакции. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(7):426–431. Prokhvatilova EV, Tkachenko GA, Ledeneva ML, Polovetz NV, Belitskaya LI, Plekhanova NG, et al. The perspective of application of sets of reagents for diagnostic of histoplasmosis using polymerase chain reaction in laboratory practice. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(7):426–431. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-426-431>
7. Jawale PM, Gulwani HV. Histoplasmosis presenting as laryngeal ulcer in a post-renal transplant male: an unusual case from India. *Mycol Med.* 2017;27(4):573–576. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.06.003>
8. Попова А.Ю., Топорков А.В., Липницкий А.В., Половец Н.В., Викторов Д.В. Распространение в мире особо опасных микозов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016;(3):120–126. Popova AY, Toporkov AV, Lipnitsky AV, Polovets NV, Viktorov DV. Spread of especially dangerous mycoses in the world. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2016;(3):120–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-3-120-126>
9. Taylor M, Ghodasara A, Ismail A, Gauhar U, El-Kersh K. Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient after COVID-19 pneumonia. *Cureus.* 2021;13(8):e17269. PMID: 3454049 <https://doi.org/10.7759/cureus.17269>
10. Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary histoplasmosis. *Mycopathologia.* 2021;186(5):697–705. PMID: 34498137 <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00588-4>
11. Oladele RO, Ayanlowo OO, Richardson MD, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: an emerging or a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(1):e0006046. PMID: 29346384 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006046>
12. Bongomin F, Kwizera R, Denning DW. Getting histoplasmosis on the map of international recommendations for patients with advanced HIV disease. *J Fungi (Basel).* 2019;5(3):80. PMID: 31480775 <https://doi.org/10.3390/jof5030080>
13. Ocansey BK, Kosmidis C, Agyei M, Dorkenoo AM, Ayanlowo OO, Oladele RO, et al. Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010111. PMID: 35202403 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010111>

Информация об авторах

**Галина Павловна  
Титова**

проф., д-р мед. наук, заведующая научным отделом патологической анатомии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-7843-5782>, [titovagp@sklif.mos.ru](mailto:titovagp@sklif.mos.ru)  
30% – концепция, анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи, утверждение версии для публикации

**Нонна Валерьевна  
Шмарина**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>, [shmarinanv@sklif.mos.ru](mailto:shmarinanv@sklif.mos.ru)  
20% – дизайн работы, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи

**Ксения Евгеньевна  
Лазарева**

канд. мед. наук, врач-эндокринолог отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0473-9932>, [lazarevake2@sklif.mos.ru](mailto:lazarevake2@sklif.mos.ru)  
20% – дизайн работы, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи

**Галина Александровна  
Нефедова**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-8452-8499>, [nefedovaga@sklif.mos.ru](mailto:nefedovaga@sklif.mos.ru)  
10% – анализ данных для работы, написание статьи

**Илья Викторович  
Дмитриев**

д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры трансплантологии искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, [dmitrieviv@sklif.mos.ru](mailto:dmitrieviv@sklif.mos.ru)  
10% – анализ данных для работы, написание статьи

**Аслан Галиевич  
Балкаров**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением пересадки почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантации ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, [balkarovag@sklif.mos.ru](mailto:balkarovag@sklif.mos.ru)  
10% – анализ данных для работы, написание статьи

## Information about the authors

<b>Galina P. Titova</b>	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Pathological Anatomy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0001-7843-5782">https://orcid.org/0000-0001-7843-5782</a> , <a href="mailto:titovagp@sklif.mos.ru">titovagp@sklif.mos.ru</a> 30%, research concept, analysis and interpretation of the data obtained, writing the manuscript, approval of the version for publication
<b>Nonna V. Shmarina</b>	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon, the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <a href="https://orcid.org/0000-0002-8199-905X">https://orcid.org/0000-0002-8199-905X</a> , <a href="mailto:shmarinav@sklif.mos.ru">shmarinav@sklif.mos.ru</a> 20%, study design, collection of material for research, analysis and interpretation of the data obtained, writing the manuscript
<b>Kseniya E. Lazareva</b>	Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist at the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0473-9932">https://orcid.org/0000-0002-0473-9932</a> , <a href="mailto:lazarevake2@sklif.mos.ru">lazarevake2@sklif.mos.ru</a> 20%, study design, analysis and interpretation of data, writing the manuscript
<b>Galina A. Nefedova</b>	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pathological Anatomy Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-8452-8499">https://orcid.org/0000-0002-8452-8499</a> , <a href="mailto:nefedovaga@sklif.mos.ru">nefedovaga@sklif.mos.ru</a> 10%, data analysis, writing the manuscript
<b>Илья V. Dmitriev</b>	Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <a href="https://orcid.org/0000-0002-5731-3310">https://orcid.org/0000-0002-5731-3310</a> , <a href="mailto:dmitrieviv@sklif.mos.ru">dmitrieviv@sklif.mos.ru</a> 10%, data analysis, writing the manuscript
<b>Aslan G. Balkarov</b>	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1396-7048">https://orcid.org/0000-0002-1396-7048</a> , <a href="mailto:balkarovag@sklif.mos.ru">balkarovag@sklif.mos.ru</a> 10%, data analysis, writing the manuscript

Статья поступила в редакцию 05.02.2024;  
одобрена после рецензирования 05.03.2024;  
принята к публикации 27.03.2024

The article was received on February 5, 2024;  
approved after reviewing March 5, 2024;  
accepted for publication March 27, 2024