

ТРОМБОЦИТЫ ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЕ

Н.Б. Серебряная^{1,2,3}, П.П. Якуцени⁴, Н.Н. Климко¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Platelets in invasive aspergillosis: role in pathogenesis and immune defense

N.B. Serebryanaya^{1,2,3}, P.P. Yakutseni⁴, N.N. Klimko¹

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

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁴Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инвазивный аспергиллез — тяжелое заболевание, при котором летальность может достигать 80%. *Aspergillus fumigatus* — самый частый возбудитель заболевания, ангиоинвазивный патоген, фрагменты гифов которого могут циркулировать в кровотоке. Тромбоциты активируются поверхностными структурами, метаболитами и растворимыми грибковыми комплексами, после чего наблюдается их агрегация к конидиям и гифам гриба. Содержащиеся в конидиях меланин и гидрофобин, а также содержащийся в гифах галактозаминогалактан и секретируемый гифами глиотоксин подавляют фагоцитирующие клетки, но активируют тромбоциты. Активированные тромбоциты проявляют прямую противогрибковую активность путем высвобождения микробицидных белков и серотонина, а также формируют интерактивную сеть с клеточными компонентами иммунной системы и системой комплемента, увеличивая ответ нейтрофилов и моноцитов. В присутствии тромбоцитов существенно усиливается эффективность антимикотиков. Неблагоприятные эффекты активации тромбоцитов при инвазивном аспергиллезе связаны с развитием легочного кровотечения и инфарктов различных органов. Другой опасностью, связанной с инвазивным аспергиллезом, является развитие тромбоцитопении. Тромбоцитопения определена как независимый фактор риска летальности при инвазивном аспергиллезе у онкогематологических больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Изучение количества и функционального состояния тромбоцитов позволит создать новые методы прогнозирования и лечения инвазивного аспергиллеза.

Ключевые слова: тромбоциты, грибы, *Aspergillus fumigatus*, иммунные клетки, тромбоцитопения, тромбоз.

Abstract

Invasive aspergillosis (IA) is a serious disease, with mortality rate up to 80%. *A. fumigatus* is an angioinvasive pathogen, fragments of its hyphae can detach and circulate in the bloodstream. Platelets are activated by surface structures, metabolites and soluble fungal complexes, resulting in adhesion to conidia and fungal hyphae. The melanin and hydrophobin contained in the conidia, as well as the galactosaminogalactan contained in the hyphae and the glyphotoxin secreted by the hyphae, suppress phagocytic cells, but activate the platelets. Activated platelets show direct antifungal activity by releasing microbicidal proteins and serotonin. In addition to direct antifungal effect, platelets form an interactive network with cellular components of the immune system and a complement system, increasing the response of neutrophils and monocytes. In the presence of platelets, the efficacy of antimycotics is greatly enhanced. The adverse effects of platelet activation in IA are associated with clinical conditions such as hemoptysis, pulmonary hemorrhage and infarctions of various organs. Another danger associated with IA is the development of thrombocytopenia. Thrombocytopenia is defined as an independent risk factor of mortality in IA in oncohematological patients after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. Numerous evidences of the important role of platelets in protection from *A. fumigatus* suggest that the study of the number and functional state of platelets will provide a new data, which will help develop new methods for prediction and treatment of IA.

Key words: platelets, *Aspergillus fumigatus*, immune cells, thrombocytopenia, thrombosis.

Введение

Инвазивные микозы — тяжелые заболевания, при которых летальность может превышать 80% [1]. Важные возбудители инвазивных микозов — грибы рода *Aspergillus*, из них наиболее распространенный — *Aspergillus fumigatus* [2]. Другие частые возбудители инвазивного аспергиллеза (ИА) — *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* и *A. terreus* [3]. В последние десятилетия частота ИА увеличилась, что связывают с развитием медицинских технологий (химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и органов) и появлением вследствие этого большего числа лиц с ослабленным иммунитетом [4]. Другими группами пациентов, у которых имеется риск развития ИА, являются пациенты с приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ) / СПИД, а также первичными иммунодефицитами, такими как синдромом гипериммуноглобулина Е и хроническая гранулематозная болезнь [5].

Aspergillus spp. — сапрофитные грибы, которые растут на разлагающейся биомассе как многоклеточные ветвящиеся гифы и размножаются бесполом путем с помощью воздушных спор-конидий. Репродуктивные споры-конидии производятся в очень больших количествах и попадают в воздух, где сохраняются до несколько часов. Средняя концентрация конидий *Aspergillus* в воздухе составляет от 0,2 до 15 конидий/м³, а в некоторых сельскохозяйственных регионах она достигает 10⁶ конидий/м³ [6]. Несмотря на постоянное воздействие конидий *Aspergillus*, у большинства людей не развивается ни каких-либо заболеваний, связанных с этими грибами, ни сенсibilизации, проявляющейся образованием антител или клеток, специфичных к этому микроорганизму [7]. У большинства здоровых лиц выведение конидий из организма осуществляется реакциями врожденного иммунитета, что является достаточным для предотвращения заболевания.

Основные факторы защиты от аспергиллеза

Включение механизмов иммунной защиты к вдыхаемым конидиям начинается уже в верхних дыхательных путях и связано с тканевыми барьерами. За счет высокой турбулентности воздушных потоков в полостях носа и разветвлениях бронхов большинство вдыхаемых частиц осаждаются и удаляются клетками ресничного эпителия с задействованием механизмов мукоцилиарного клиренса [8]. Однако небольшой размер конидий *Aspergillus* (от 2 до 5 мкм в диаметре) позволяет некоторым из них избегать этого защитного механизма и поступать в дыхательную зону легких. Здесь они удаляются резидентными фагоцитами — альвеолярными макрофагами без привлечения воспалительных клеток.

Эпителий легких содержит богатый набор растворимых патоген-распознающих рецепторов и микробицидных пептидов, вступающих во взаимодействие с улавливаемыми грибковыми частицами. Распознавание *Aspergillus* spp. достигается с помощью как растворимых молекул (пентрасина-3, белков легочного белок сурфактанта SP-A и SP-D, моносвязывающего белка и активированных компонентов комплемента), так и связанных с клетками рецепторов. При недостаточной эффективности удаления спор механизмами мукоцилиарного клиренса включается следующий шаг в защите от *Aspergillus* spp. — поэтапная активация эффекторных механизмов врожденного иммунитета; к ним относятся противомикробные механизмы резидентных лейкоцитов легких, таких как макрофаги и дендритные клетки, а также привлечение других лейкоцитов и их активация в месте инфекции. Распознавание грибов идет через рецепторы распознавания образов, такие как Dectin-1, -2, и Toll-подобные [9].

Нарушение естественной защиты дыхательных путей может приводить к разнообразному набору заболеваний, вызываемых *Aspergillus* spp., большая часть которых начинается в дыхательном тракте. Восприимчивость организма к инфекции определяется различными (в том числе организменными) факторами, например, степень инвазивности *Aspergillus* увеличится по мере нарастания ишемии в тканях легких [10]. Важную роль играет состояние иммунной системы организма, которое определяет появление гифов и связанных с ними антигенов, а также участки закрепления гриба в легких. Проявление активности гриба варьирует от бессимптомной колонизации дыхательных путей до формирования аспергилломы в полостях легких. При нарушениях мукозального барьера (бронхоэктазы или полости в легких, выстланные метапластическими эпителиальными клетками) конидии не удаляются и через 4–5 ч после поступления в легкие они прорастают, образуя гифы в течение 12 ч. Гифы вторгаются в легочную ткань, что инициирует сильный воспалительный ответ. У лиц с aberrантным адаптивным иммунным ответом (например, у больных астмой и муковисцидозом) могут развиваться реакции гиперчувствительности, направленные к антигенам конидий *Aspergillus*, проявляющиеся как аллергический бронхолегочный аспергиллез [9].

Врожденный иммунитет определяют как первую линию защиты, способную противостоять развитию ИА [11]. Однако, если не происходит эффективного удаления клеток гриба механизмами врожденного иммунитета (например, при количественном или качественном дефекте нейтрофилов), инициируются адаптивные иммунные реакции. При этом защитный иммунитет против

Aspergillus зависит от высокосоординированного взаимодействия врожденных и адаптивных иммунных реакций. Антигены гриба представляются дендритными клетками, что приводит к развитию клонов *Aspergillus*-специфических Т-лимфоцитов. *Aspergillus*-специфичные Т-клетки – Th1 и Th17 – продуцируют цитокины, такие как интерферон гамма (IFN- γ) и IL-17, которые облегчают активацию макрофагов и привлечение нейтрофилов. Реакции Th2-типа, напротив, связаны с подавлением активности противогрибковых эффекторных клеток, снижением продукции IFN- γ и повышенными концентрациями IL-4 и IL-10, которые способствуют гуморальным (преимущественно IgE) ответам на *Aspergillus* [12, 13].

Как тромбоциты распознают *A. fumigatus*

A. fumigatus – ангионвазивный патоген, гифы которого могут проникать через эндотелий и оболочку кровеносных сосудов легкого; фрагменты гифов могут отделяться и циркулировать в кровотоке, приводя к дальнейшему распространению патогена [14]. Тромбоциты могут взаимодействовать с компонентами и клетками грибов на разных стадиях инфекции и в разных участках тела, но именно циркуляторное русло является основным пространством, в котором осуществляется распознавание и взаимодействие грибов и тромбоцитов. Тромбоциты активируются поверхностными структурами грибковой клетки, циркулирующими фрагментами клеточной стенки, а также метаболитами и растворимыми грибковыми комплексами [15, 16]. Тромбоциты прилипают и к конидиям, и к гифам гриба [17, 18], чему способствует опсонизация клеток гриба активированными компонентами комплемента и/или иммуноглобулинами [19].

Грибы – сложноорганизованные эукариоты, обладающие многообразными возможностями для противодействия иммунному распознаванию и удалению. Клеточная стенка конидии *A. fumigatus* содержит большие количества пигмента меланина [20], который определяет характерный цвет конидий и защищает их от ультрафиолетового облучения, окисления и высоких температур [21]. Меланин препятствует развитию иммунных реакций, ингибируя процессы окисления в фагосомах макрофагов и нейтрофилов [22, 23]. Интересно, что меланин по-разному воздействует на клетки врожденного иммунитета: он подавляет иммунную реакцию фагоцитов, но активирует тромбоциты и способствует их дегрануляции. Это различие подчеркивает уместность тромбоцитов, которые могут проявить противогрибковую реакцию в условиях, когда другие врожденные иммунные клетки подавляются.

Другой специфичный компонент конидий – гидрофобный RodA (гидрофобин), формирует поверх-

ностный слой, состоящий из цилиндрических стержней [23]. Этот слой гидрофобных стержней, в отличие от меланина, препятствует активации тромбоцитов. Гидрофобные компоненты конидий участвуют в маскировке и противодействуют иммунным реакциям, что было показано по отношению к дендритным клеткам и альвеолярным макрофагам [17].

Клеточная стенка гифов представляет собой сложную полисахаридную сеть, в которой преобладают хитин, β -глюкан и галактоманан, которые формируют твердый защитный слой грибковой клетки. Эти структуры могут распознаваться иммунными клетками [24, 25], они также являются возможными мишенями для взаимодействия с тромбоцитами. Другим полисахаридом клеточной стенки, который дополняет репертуар углеводов, является галактозаминогалактан (ГАГ), состоящий из галактозы, связанной с N-ацетилгалактозамином. ГАГ обнаружен не только в клеточной стенке *A. fumigatus*, но и в секретиреуемом геле, окружающем гифы [16]. ГАГ обладает иммуносупрессивными свойствами, уменьшает инфильтрацию нейтрофилов и способствует развитию и распространению грибов [26]. Таким образом, содержащиеся в конидиях меланин и гидрофобин, а также гифальный ГАГ представляют собой важные факторы патогенности, которые модулируют активность тромбоцитов [17]. Секреторные факторы гифов *A. fumigatus*, такие как сериновые протеазы и глиотоксин, также обладают иммуносупрессивной активностью [27]. Протеазы особенно интересны в этом грибковом секрете, так как тромбоциты экспрессируют активируемые протеазой рецепторы (PAR1 и 4), которые при протеолитическом расщеплении индуцируют активационный сигнальный каскад.

В легком при ИА гифы *A. fumigatus* окружены внеклеточным матриксом, который содержит меланин, гидрофобин, глюкан, галактоманан и ГАГ, которые могут вызвать активацию тромбоцита. Компоненты этого матрикса могут как стимулировать тромбоциты (например, меланин), так и маскировать поверхность конидий (как гидрофобин). В результате распознавания компонентов грибковых клеток и составов тромбоциты активируются, стимулируют противогрибковую иммунную реакцию и вовлекаются в патогенез ИА, как с благоприятными, так и с неблагоприятными последствиями. Об активации тромбоцитов можно судить по повышению ими экспрессии антигенов CD62P и CD63, маркеров активации тромбоцита, которые высвобождаются из α -гранул и δ -гранул, соответственно [18, 19].

Противогрибковая активность тромбоцитов

Прямую противогрибковую активность тромбоцитов связывают с высвобождением микро-

бицидных белков и серотонина (5-гидрокситриптамин; 5-НТ), которые обладают фунгистатической активностью в отношении нескольких видов *Aspergillus*, включая *A. fumigatus* [19]. Способ действия тромбоцитарных фунгицидных белков не известен, но предполагается, что он связан с нарушением целостности клеточной стенки. Активированные тромбоциты задерживают прорастание конидий и рост гифов, как минимум частично повреждая их клеточную стенку [27]. Тромбоциты подавляют экспрессию гена *Fks* *A. fumigatus*, который кодирует 1,3- β -глюкансинтазу, центральный фермент синтеза клеточной стенки [28]. Кроме того, при воздействии тромбоцитов значительно снижается рост гифов, о чем свидетельствует уменьшение выделения галактоманнана, который высвобождается только из растущих гифов [19].

Тромбоциты повышают эффективность противогрибковых препаратов

В присутствии тромбоцитов существенно усиливается эффективность противогрибковых веществ. Как указано выше, тромбоциты препятствуют прорастанию конидий и формированию гифов [19], а в сочетании с антимикотиками тромбоциты потенцируют эти эффекты по отношению к различным видам *Aspergillus* (в том числе *A. terreus*, который известен как резистентный к амфотерицину В [29]). Из антимикотиков были протестированы амфотерицин В, каспофунгин, позаконазол и вориконазол. Лучшие результаты были получены при сочетании амфотерицина В с тромбоцитами. Аналогичное усиление фунгицидной активности при добавлении тромбоцитов отмечено и для анидулафунгина, представителя класса эхинокандинов [30].

Точный механизм этого совместного действия тромбоцитов и антимикотиков неизвестен, возможно, что тромбоциты используют не тот механизм, которым действуют антимикотики. Такими механизмами могут быть упомянутые выше усиление проницаемости клеточной стенки гриба, высвобождение компонентов гранул, обладающих антимикотической активностью. Показано, что при совместном действии тромбоцитов и анидулафунгина (по сравнению грибами, обработанными только тромбоцитами или анидулафунгином) усиливается подавление экспрессии гена *FKS* и кодируемого им белка 1,3- β -D-глюкансинтазы. Интересно, что механизм устойчивости *A. fumigatus* к эхинокандину включает изменения аминокислот в горячей точке регионов субъединиц *Fks*, что приводит к снижению чувствительности фермента к этому классу антимикотиков [30].

Изменения функционального состояния клеток *A. fumigatus* при контакте с тромбоцитами

В экспериментах S. Perkhofer et al. (с использованием анализа микромножеств всего грибкового генома) убедительно показано, что совместное культивирование тромбоцитов и конидий *A. fumigatus* (при соотношении тромбоцитов к конидиям 100:1) приводит к изменению транскрипционного профиля *A. fumigatus* [31]. Через 15 мин совместного инкубирования в клетках гриба активировались механизмы детоксикации (активация генов мицелиальной каталазы и глутатион-S-трансферазы). Аналогичную реакцию клеток гриба наблюдали и при воздействии вориконазола и амфотерицина В [32, 33]. Воздействие тромбоцитов дополнительно привело к значительному уменьшению экспрессии супероксиддисмутазы (MnSOD), что указывает на то, что тромбоциты вызывают образование в грибковых клетках преимущественно перекиси водорода, а не супероксид-аниона.

Наиболее явные изменения генной экспрессии наблюдались через 30–60 мин совместной инкубации, они состояли в изменении 584 (!) генов *A. fumigatus*. В основном вовлекались гены, которые связаны с регулированием биологических процессов окислительного фосфорилирования и дыхания (процессов создания АТФ и реактивных радикалов кислорода), стресс-ответа, обработки РНК и метаболизма нуклеотидов и аминокислот.

При воздействии тромбоцитов в течение 1 ч в клетках гриба индуцировались различные транскрипционные факторы и цинксодержащие белки, что характерно для ответа на стресс и адаптацию к измененным экологическим условиям [32].

Тромбоциты стимулируют противогрибковые ответы других иммунных клеток

Помимо прямого противогрибкового эффекта, тромбоциты формируют интерактивную сеть с клеточным и растворимым компонентами иммунной системы, модулируя их реактивность [34]. К факторам врожденного иммунитета, способствующим противогрибковой активности тромбоцитов, относят систему комплемента и фагоциты. Активированные тромбоциты приводят в действие каскад комплемента с образованием опсоцинов (C3b), закрепляющихся на клетках гриба и облегчающих их устранение фагоцитами. Малые фрагменты активированных компонентов комплемента — анафилотоксины (C3a, C5a), привлекают фагоциты к месту инфекции [35]. Кроме того, активированные гифами *Aspergillus* тромбоциты выпускают из α -гранул белок DKK-1 (регулятор Wnt-сигнального пути при воспалительных реакциях), хемокины CCL5 и RANTES, растворимую форму

CD40L — регуляторы, которые опосредуют широкий диапазон иммунных реакций, включая хемотаксис и воспаление [18, 36].

Тромбоциты привлекают фагоциты и увеличивают ответ нейтрофилов и моноцитов [34]. Кроме активации фагоцитоза, тромбоциты способствуют устранению грибковых патогенов, индуцируя дегрануляцию нейтрофилов или формирование ими сетей-ловушек (NET) [37]. Взаимодействие активированных гифами тромбоцитов с моноцитами человека увеличивает экспрессию IL-8 [38]. То есть тромбоциты играют важную роль в формировании воспалительных реакций против *A. fumigatus*, которые разворачиваются во время инвазивных стадий заболевания [27].

Неблагоприятные эффекты активации тромбоцитов при инвазивном аспергиллезе

Патогенетически важной чертой инвазивного аспергиллеза является повышенное тромбообразование, что клинически часто проявляется кровохарканьем, легочными кровотечениями и инфарктами различных органов [18]. Ангиоинвазия гифов — один из ключевых процессов при ИА [38]. Если гифы проникли в циркуляторное русло, то далее они должны выйти через стенку сосуда в ткань органов. Выход из сосудистого русла клеток патогенных микроорганизмов зависит от сочетанной активации тромбоцитов и эндотелия [14]. Показано, что прорастание гифов *A. fumigatus* в кровеносные сосуды является фактором активации и тромбоцитов, и клеток эндотелия. Гифы *A. fumigatus* стимулируют эндотелиальные клетки к экспрессии активного тканевого фактора, мембранного белка, который служит кофактором для гемокоагуляции и тромбообразования [39]. Поддерживать тромбообразование может и последующая активация комплемента клетками гриба. Показано, что фиксация активированного комплемента на тромбоцитах коррелирует с развитием артериального тромбоза при различных заболеваниях, например при системной красной волчанке [40]. В свою очередь, активированный компонент комплемента C5a также усиливает экспрессию тканевого фактора [41], поддерживая каскад гемокоагуляции. Таким образом, механизмы инициации тромбоза, связанные с активацией тромбоцитов, эндотелия и комплемента, весьма многочисленны, и вероятно, многие из них задействованы у больных ИА.

Другой опасностью, связанной с ИА, является развитие тромбоцитопении. Активация комплемента может вызвать как опсонизацию поверхности тромбоцитов, так и их лизис. Как следствие, макрофаги, экспрессирующие соответствующие рецепторы для комплемента (например, CR3), могут фагоцитировать опсонизированные тромбоциты. Зависимая от комплемента потеря активиро-

ванных тромбоцитов путем лизиса или фагоцитарного клиренса показана при таком заболевании, как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, при котором фиксация комплемента на тромбоцитах коррелирует со степенью тромбоцитопении [40].

По аналогии с поведением тромбоцитов при других инфекциях, можно предположить, что тромбоциты могут эндоцитировать споры или мелкие фрагменты гифов и переносить их по организму. Распознавание таких «инфицированных» тромбоцитов, опсонизированных антителами и/или комплементом, происходит в селезенке, где макрофаги удаляют активированные тромбоциты из циркуляции. Появление большого количества активированных тромбоцитов может привести к их элиминации и, как следствие, — к тромбоцитопении, что является также весьма нежелательным патогенетическим сценарием. Отмечено, что тромбоцитопения часто сопровождается нейтропенией, которая является характерной чертой ИА [42].

Тромбоцитопения при инвазивном аспергиллезе

Ведущая роль нейтропении при развитии ИА общеизвестна, однако значение тромбоцитопении пока исследовано только фрагментарно. Показано, что тромбоцитопения ассоциируется с высоким риском инвазивных микозов после трансплантации печени [43] и у недоношенных детей с очень низким весом при рождении (<1500 г) [44, 45].

Тромбоцитопения определена как независимый фактор риска развития ИА и летального исхода у 306 онкогематологических больных, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [46]. Предпринимались многочисленные попытки определения прогностических факторов исхода ИА (среди которых степень и длительность нейтропении, показатели активности инфекции, использование системных кортикостероидов) [47, 48]. Однако нередко ответ на терапию остается неудовлетворительным даже после восстановления нормального уровня нейтрофилов у пациентов с ИА. Кроме того, такие величины, как сывороточный индекс галактоманнана, длительность и степень нейтропении, хотя и являются независимыми факторами прогноза ИА, доступны для анализа только после развития инвазивной инфекции и не могут быть использованы в ранние сроки для выбора оптимальной терапии [49].

Определению связи тромбоцитопении с течением и исходом ИА посвящены два клинических исследования в группах больных множественной миеломой [50, 51]. Согласно исследованию Wen et al., единственным значимым прогностическим

фактором неудовлетворительного ответа на лечение ИА было низкое количество тромбоцитов до начала лечения [50]. Результаты другого исследования показали, что для прогнозирования исхода ИА и стратификации пациентов по категориям низкого, среднего и высокого риска достаточно определить результаты 2 простых и недорогих тестов, а именно количество тромбоцитов и коэффициент клиренса креатинина, характеризующего функцию почек [51]. Авторы отмечают, что влияние количества тромбоцитов на исход ИА не должно удивлять. С одной стороны, уровень тромбоцитов, как и нейтрофилов, — хороший показатель костномозгового резерва, указывающий на гематологическое восстановление после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации ГСК [52, 53]. С другой стороны, защитный эффект увеличения количества тромбоцитов может быть и следствием способности тромбоцитов противостоять инвазии *Aspergillus* [19] и действовать синергично с противогрибковыми препаратами [54].

Традиционным методом коррекции тромбоцитопении у гематологических больных являются трансфузии тромбоцитов, а их проведение обычно обосновывают высоким риском кровотечения. Однако переливание тромбоцитов может также быть актуальным с учетом той роли, которую тромбоциты выполняют в регуляции воспаления и иммунных реакций.

При моделировании у мышей «цитокинового шторма», характерного для сепсиса, Xiang et al. показали, что животные с уровнями ИЛ-6 в плазме выше 14,0 нг/мл погибали, тогда как при концентрации ИЛ-6 в плазме менее 14,0 нг/мл — выжили. Интересно, что у мышей, у которых путем внутривенного введения бактерий индуцировали сепсис и тромбоцитопению, уровни ИЛ-6 в плазме повышались в 29 раз по сравнению с контрольными животными (до 176 нг/мл) [55]. Эксперименты показали, что после трансфузии тромбоцитов значительно снижалось высвобождение ИЛ-6 моноцитарными дендритными клетками человека и макрофагами, стимулированными *A. fumigatus*. По-видимому, тромбоциты могут способствовать реакциям раннего воспалительного ответа, но препятствуют позднему воспалению, развивающемуся на такие стимулы как бактериальный липополисахарид (ЛПС) или *A. fumigatus*, при котором ИЛ-6 достигает высоких концентраций в плазме крови [56]. В другом исследовании сообщалось о летальном кровоизлиянии в легкие при тромбоцитопении, вызванной введением высоких доз ЛПС [57]. Интересно, что геморрагический микроинфаркт легких также часто наблюдается как осложнение у больных ИА. Предполагают, что трансфузии тромбоцитов больным ИА могут предотвратить локальное кровоизлияние, инфаркт и некроз тканей [57].

Заключение

Инвазивный аспергиллез представляет собой серьезную клиническую проблему, однако возможности его прогнозирования, ранней диагностики и лечения все еще ограничены. Появившиеся в последние годы данные указывают на вовлечение тромбоцитов в организацию защиты от внедрившихся патогенов, активацию ими реакций врожденного иммунитета и разнонаправленную модуляцию воспаления, а также усиление тромбоцитами активности противогрибковых препаратов. Эти многочисленные свидетельства важной роли тромбоцитов в защите от *Aspergillus spp.* дают основание полагать, что изучение количества и функционального состояния тромбоцитов у больных с риском развития инвазивного аспергиллеза позволит создать новые методы прогнозирования течения и исхода этого заболевания. Возможно, предотвращение инвазивного аспергиллеза или его проявлений (таких как инфаркты и геморрагии) может быть предотвращено трансфузией тромбоцитов. Расширение фундаментальных и клинических исследований в этой области актуально, поскольку может привести к созданию новых эффективных лечебных технологий.

Литература

1. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):44-69.
2. Mayr A, Lass-Flörl C. Epidemiology and antifungal resistance in invasive aspergillosis according to primary disease: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16:153–7.
3. Клишко, Н.Н., Микозы легких / Н.Н. Клишко, Н.В. Васильева // Пульмонология: национальное руководство — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 282–301.
4. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26: 781–803.
5. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870-84.
6. Vandenberg MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34(3):221-7.
7. Forman SR, Fink JN, Moore VL, Wang J, Patterson R. Humoral and cellular immune responses in *Aspergillus fumigatus* pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1978; 62(3):131-6.
8. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest.* 2002;109(5):571-7.
9. Margalit A, Kavanagh K. The innate immune response to *Aspergillus fumigatus* at the alveolar surface. *FEMS Microbiol Rev.* 2015;39(5): 670-687.
10. Hsu JL, Khan MA, Sobel RA, Jiang X, Clemons KV, Nguyen TT, Stevens DA, Martinez M, Nicolls MR. *Aspergillus fumigatus* invasion increases with progressive airway ischemia. *PLoS One* 2013;8(10):e77136.
11. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(4):535-51.
12. Lass-Flörl C1, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defense in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013;56 (4):403-13.
13. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative

- skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429-38.
14. Kamai Y, Chiang LY, opes Bezerra LM, et al. Interaction of *Aspergillus fumigatus* with vascular endothelial cells. *Med Mycol*. 2006; 44 (suppl. 1): S115-117.
 15. Girard V, Dieryckx C, Job C, et al. Secretomes: the fungal strike force. *Proteomics* 2013; 13:597 – 608.
 16. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latgé JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of *Aspergillus fumigatus* cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275:27594 – 607.
 17. Rambach G, Blum G, Latgé JP, Fontaine T, Heinekamp T, Hagleitner M, Jeckström H, Weigel G, Würtinger P, Pfaller K, Krappmann S, Löffler J, Lass-Flörl C, Speth C. Identification of *Aspergillus fumigatus* Surface Components That Mediate Interaction of *Conidia* and *Hyphae* With Human Platelets. *J Infect Dis* 2015; 212 (7):1140-1149.
 18. Rodland EK, Ueland T, Pedersen TM, Halvorsen B, Muller F, Aukrust P, Frøland SS. Activation of platelets by *Aspergillus fumigatus* and potential role of platelets in the immunopathogenesis of aspergillosis. *Infect Immun* 2010;78:1269 – 75.
 19. Perkhofer S, Kehrel BE, Dierich MP, Donnelly JP, Nussbaumer W, Hofmann J, Voneiff C, Lass-Flörl C. Human platelets attenuate *Aspergillus* species via granule-dependent mechanisms. *J. Infect. Dis* 2008; 198:1243 – 1246.
 20. Latge JP, Mouyna I, Tekafia F, Beauvais A., Debeaupuis JP, Nierman W. Specific molecular features in the organization and biosynthesis of the cell wall of *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol*; 2005; 43 (suppl 1):S15 – 22.
 21. Gomez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:91 – 6.
 22. Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. *Front Microbiol* 2011; 2:96.
 23. Heinekamp T, Thywissen A, Macheleidt J, Keller S, Valiante V, Brakhage AA. *Aspergillus fumigatus* melanins: interference with the host endocytosis pathway and impact on virulence. *Front Microbiol* 2012; 3:440.
 24. Bernard M, Latge J. *Aspergillus fumigatus* cell wall: composition and biosynthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (suppl 1):9 – 17.
 25. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latge JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of *Aspergillus fumigatus* cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275(36):27594-607.
 26. Latge JP. Tasting the fungal cell wall. *Cell Microbiol* 2010; 12(7):863-72.
 27. Speth C, Hagleitner M, Ott HW, Wurzner R, Lass-Flörl C, Rambach G. *Aspergillus fumigatus* activates thrombocytes by secretion of soluble compounds. *J Infect Dis* 2013; 207:823 – 33.
 28. Perkhofer S, Striessnig B, Sartori B, Hausott B, Ott HW, Lass-Flörl C. Interaction of platelets and anidulafungin against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 626 – 628.
 29. Dannaoui E, Borel E, Persat F, Piens MA, Picot S. Amphotericin B resistance of *Aspergillus terreus* in a murine model of disseminated aspergillosis. *J Med Microbiol*. 1999; 49: 601-606.
 30. Schiefermeier-Mach N, Bellmann R, Frealle E and Perkhofer S. Combined Effect of Platelets and Anidulafungin against *Aspergillus fumigatus* Infections. *J Infect Dis Ther* 2017;5- 334.
 31. Perkhofer S, Zenzmaier C, Frealle E, Blatzer M, Hackl H, Sartori B, Lass-Flörl C. Differential gene expression in *Aspergillus fumigatus* induced by human platelets in vitro. *Int J Med Microbiol* 2015; 305(3): 327-38.
 32. da Silva Ferreira ME, Malavazi I, Savoldi M, Brakhage AA, Goldman MH, Kim HS, Nierman WC, Goldman GH. Transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to voriconazole. *Curr Genet* 2006; 50(1): 32-44.
 33. Gautam P, Shankar J, Madan T, Sirdeshmukh R, Sundaram CS, Gade WN, Basir SF, Sarma PU. Proteomic and transcriptomic analysis of *Aspergillus fumigatus* on exposure to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(12): 4220-7.
 34. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004; 25(4): 89-95.
 35. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, Lopez JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201: 871 – 879.
 36. Elgueta R, Benson MJ, De Vries VC, Wasiek A, Guo Y, Nolle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 52-72.
 37. McCormick A, Heesemann L, Wagener J, Marcos V, Hartl D, Loeffler J, Heesemann J, Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect*. 2010; 12: 928 – 936.
 38. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM. Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 4: 469-488.
 39. Lopes Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells: internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood* 2004; 103(6):2143-9.
 40. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010; 47: 2170 – 2175.
 41. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 394 – 398.
 42. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Restrepo A, Anaissie E. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.
 43. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Mitzner SM, Stout JE, Marino IR. Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation*. 2000; 69: 70-79.
 44. Guida L, Kunig AM, Leef KH, McKenzie S E., Paul D. A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-1415.
 45. Yang YC, Mao J. Value of platelet count in the early diagnosis of nosocomial invasive fungal infections in premature infants. *Platelets* 2017; 4:1-6.
 46. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, Ibatci A, Del Bono V, Bacigalupo A, Viscoli. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6):361-70.
 47. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531 – 40.
 48. Reuter S, Kern W, Zenz C, Kern P. Prognostic factors for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2009;41:483 – 90.
 49. Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1298 – 306.
 50. Wen Y, Zhao W, Graziutti M, Ling W, Lee J, Szmania S.M, van Rhee F, Barlogie B, Anaissie E.J. Pretreatment Platelet Count Predicts the Outcome of Invasive Aspergillosis among Myeloma Patients Undergoing Myelosuppressive Chemotherapy. *Blood* 2008; 112: 4353.

51. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, et al. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

52. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2010; 25: 280–6.

53. Nieboer P, de Vries EG, Vellenga E, et al. Factors influencing haematological recovery following high-dose chemotherapy and peripheral stem-cell transplantation for haematological malignancies: 1-year analysis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1199–207.

54. Perkhofer S., Trappl K., Striessnig B., Nussbaumer W., Lass-Flörl C. Platelets enhance activity of antimycotic substances against non-Aspergillus fumigatus Aspergillus species in vitro. *Med Mycol* 2011; 49(2): 157-166.

55. Xiang B, Zhang G, Guo L, Li X.-A, Morris AJ, Daugherty A, Whiteheart SW, Smyth SS, Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signaling pathway. *Nat. Commun* 2013; 4: 2657–2657.

56. Czakai K, Dittrich M, Kaldorf M, Müller T, Krappmann S, Schedler A, Bonin M, Dühring S, Schuster S, Speth C, Rambach G, Einsele H, Dandekar T, Löffler J. Influence of Platelet-rich Plasma on the immune response of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages stimulated with Aspergillus fumigatus. *Int J Med Microbiol* 2017; 307 (2): 95-107.

57. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao B.-Q, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008; 111: 4958–4964.

References

1. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(1):44-69.

2. Mayr A, Lass-Flörl C. Epidemiology and antifungal resistance in invasive aspergillosis according to primary disease: review of the literature. *Eur J Med Res*, 2011, 16:153–7.

3. Klimko NN, Vasilyeva N.V. Mycosis of Lung / Pulmonology: National Leadership – M: GEOTAR-Media, 2009. – P. 282-301.

4. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26: 781–803.

5. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870-84.

6. VandenBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34(3):221-7.

7. Forman SR, Fink JN, Moore VL, Wang J, Patterson R. Humoral and cellular immune responses in Aspergillus fumigatus pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1978; 62(3):131-6.

8. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest.* 2002;109(5):571-7.

9. Anate Margalit, Kevin Kavanagh. The innate immune response to Aspergillus fumigatus at the alveolar surface. *FEMS Microbiol Rev.* 2015; 39(5): 670-687.

10. Hsu JL, Khan MA, Sobel RA, Jiang X, Clemons KV, Nguyen TT, Stevens DA, Martinez M, Nicolls MR. Aspergillus fumigatus invasion increases with progressive airway ischemia. *PLoS One* 2013;8(10):e77136.

11. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to Aspergillus species. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(4):535-51.

12. Lass-Flörl C1, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013; 56 (4):403-13.

13. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1429-38.

14. Kamai Y, Chiang LY, Lopes Bezerra LM, et al. Interaction of Aspergillus fumigatus with vascular endothelial cells. *Med Mycol.* 2006; 44 (suppl. 1): S115-117.

15. Girard V, Dieryckx C, Job C, et al. Secretomes: the fungal strike force. *Proteomics* 2013; 13:597–608.

16. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latgé JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of Aspergillus fumigatus cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275:27594–607.

17. Rambach G, Blum G, Latgé JP, Fontaine T, Heinekamp T, Hagleitner M, Jeckström H, Weigel G, Würtinger P, Pfaller K, Krappmann S, Löffler J, Lass-Flörl C, Speth C. Identification of Aspergillus fumigatus Surface Components That Mediate Interaction of Conidia and Hyphae With Human Platelets. *J Infect Dis* 2015; 212 (7):1140-1149.

18. Rodland EK, Ueland T, Pedersen TM, Halvorsen B, Muller F, Aukrust P, Frøland SS. Activation of platelets by Aspergillus fumigatus and potential role of platelets in the immunopathogenesis of aspergillosis. *Infect Immun* 2010; 78:1269–75.

19. Perkhofer S, Kehrel BE, Dierich MP, Donnelly JP, Nussbaumer W, Hofmann J, Voneiff C, Lass-Flörl C. Human platelets attenuate Aspergillus species via granule-dependent mechanisms. *J. Infect. Dis* 2008; 198:1243–1246.

20. Latge JP, Mouyna I, Tekaia F, Beauvais A, Debeaupuis JP, Nierman W. Specific molecular features in the organization and biosynthesis of the cell wall of Aspergillus fumigatus. *Med Mycol;* 2005; 43 (suppl 1):S15–22.

21. Gomez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:91–6.

22. Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus Aspergillus fumigatus interferes with the host endocytosis pathway. *Front Microbiol* 2011; 2:96.

23. Heinekamp T, Thywissen A, Macheleidt J, Keller S, Valiante V, Brakhage AA. Aspergillus fumigatus melanins: interference with the host endocytosis pathway and impact on virulence. *Front Microbiol* 2012; 3:440.

24. Bernard M, Latge J. Aspergillus fumigatus cell wall: composition and biosynthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (suppl 1):9–17.

25. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepiere M, Lemoine J, Vorgias CE, Diaquin M, Latge JP. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of Aspergillus fumigatus cell wall. *J Biol Chem* 2000; 275(36):27594-607.

26. Latge JP. Tasting the fungal cell wall. *Cell Microbiol* 2010; 12(7):863-72.

27. Speth C, Hagleitner M, Ott HW, Wurzner R, Lass-Flörl C, Rambach G. Aspergillus fumigatus activates thrombocytes by secretion of soluble compounds. *J Infect Dis* 2013; 207:823–33.

28. Perkhofer S, Striessnig B, Sartori B, Hausott B, Ott HW, Lass-Flörl C. Interaction of platelets and anidulafungin against Aspergillus fumigatus. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 626–628.

29. Dannaoui E, Borel E, Persat F, Piens MA, Picot S. Amphotericin B resistance of Aspergillus terreus in a murine model of disseminated aspergillosis. *J Med Microbiol.* 1999; 49: 601-606.

30. Schiefermeier-Mach N, Bellmann R, Frealle E and Perkhofer S. Combined Effect of Platelets and Anidulafungin against Aspergillus fumigatus Infections. *J Infect Dis Ther* 2017;5- 334.

31. Perkhofer S, Zenzmaier C, Frealle E, Blatzer M, Hackl H, Sartori B, Lass-Flörl C. Differential gene expression in Aspergillus

lus fumigatus induced by human platelets in vitro. *Int J Med Microbiol* 2015; 305(3): 327-38.

32. da Silva Ferreira ME, Malavazi I, Savoldi M, Brakhage AA, Goldman MH, Kim HS, Nierman WC, Goldman GH. Transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to voriconazole. *Curr Genet* 2006; 50(1): 32-44.

33. Gautam P, Shankar J, Madan T, Sirdeshmukh R, Sundaram CS, Gade WN, Basir SF, Sarma PU. Proteomic and transcriptomic analysis of *Aspergillus fumigatus* on exposure to amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(12): 4220-7.

34. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004; 25(4): 89-95.

35. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, López JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201: 871 – 879.

36. Elgueta R, Benson MJ, De Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 52-72.

37. McCormick A, Heesemann L, Wagener J, Marcos V, Hartl D, Loeffler J, Heesemann J, Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.* 2010; 12: 928 – 936.

38. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM. Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 4: 469-488.

39. Lopes Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells: internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood* 2004; 103(6):2143-9

40. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010; 47: 2170 – 2175.

41. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997; 77: 394 – 398.

42. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Restrepo A, Anaissie E. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

43. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Metzner SM, Stout JE, Marino IR. Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. *Transplantation.* 2000; 69: 70-79.

44. Guida L, Kunig AM, Leef KH, McKenzie S E., Paul D. A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-1415.

45. Yang YC, Mao J. Value of platelet count in the early diagnosis of nosocomial invasive fungal infections in premature infants. *Platelets* 2017; 4:1-6.

46. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, Ibatci A, Del Bono V, Bacigalupo A, Viscoli.

Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6):361-70.

47. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531 – 40.

48. Reuter S, Kern W, Zenz C, Kern P. Prognostic factors for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2009;41:483 – 90.

49. Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1298 – 306.

50. Wen Y, Zhao W, Graziutti M, Ling W, Lee J, Szmania S.M, van Rhee F, Barlogie B, Anaissie E.J. Pretreatment Platelet Count Predicts the Outcome of Invasive Aspergillosis among Myeloma Patients Undergoing Myelosuppressive Chemotherapy. *Blood* 2008; 112: 4353.

51. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, et al. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e173-e183.

52. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2010; 25: 280 – 6.

53. Nieboer P, de Vries EG, Vellenga E, et al. Factors influencing haematological recovery following high-dose chemotherapy and peripheral stem-cell transplantation for haematological malignancies: 1-year analysis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1199 – 207.

54. Perkhofer S., Trappl K., Striessnig B., Nussbaumer W., Lass-Flörl C. Platelets enhance activity of antimycotic substances against non-*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus* species in vitro. *Med Mycol* 2011; 49(2): 157-166.

55. Xiang B, Zhang G, Guo L, Li X.-A, Morris AJ, Daugherty A, Whiteheart SW, Smyth SS, Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signaling pathway. *Nat. Commun* 2013; 4: 2657 – 2657.

56. Czakai K, Dittrich M, Kaltdorf M, Müller T, Krappmann S, Schedler A, Bonin M, Dühring S, Schuster S, Speth C, Rambach G, Einsele H, Dandekar T, Löffler J. Influence of Platelet-rich Plasma on the immune response of human monocyte-derived dendritic cells and macrophages stimulated with *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol* 2017; 307 (2): 95-107.

57. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao B.-Q, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008; 111: 4958 – 4964.

Авторский коллектив:

Серебряная Наталья Борисовна – профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологический физиолог Института экспериментальной медицины, профессор кафедры гистологии и цитологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: serebr@gmail.com

Якуцени Павел Павлович – главный научный сотрудник Центра перспективных исследований Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: 8(812)596-28-31, e-mail: ypp@csa.ru

Климко Николай Николаевич – заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru.