

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39



# Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза

**Г.А. Клясова***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4***Контакты:** Галина Александровна Клясова [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru)

Инвазивный аспергиллез является ведущей инфекцией, вызванной грибами, в онкогематологии. В обзоре представлены частота инвазивного аспергиллеза у разных категорий больных, факторы его развития, возможности терапии, включая новый препарат изавуконазол.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, инвазивный микоз, изавуконазол

**Для цитирования:** Клясова Г.А. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. Онкогематология 2021;16(4): 31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39.

## Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis

**G.A. Klyasova***National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Galina Aleksandrovna Klyasova [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru)

Invasive aspergillosis is the leading fungal infection in patients with hematological malignancies. The review represents the incidence of invasive aspergillosis in different groups of patients, risk factors for its development, treatment options, including the new drug isavuconazole.

**Key words:** invasive aspergillosis, invasive mycosis, isavuconazole

**For citation:** Klyasova G.A. Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39.

В настоящее время инвазивный аспергиллез (ИА) является ведущей инфекцией, вызванной грибами, у больных с опухолями системы крови. Объяснением этому может быть как увеличение числа иммунокомпрометированных больных, так и улучшение диагностики ИА. Расширение когорты иммунокомпрометированных больных происходит за счет как увеличения количества проводимых трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), включая аллогенные и повторные трансплантации, так и изменения противоопухолевой терапии, содержащей использование интенсивных программ, клеточных технологий и новых молекул в лечении.

Частота ИА является неоднородной не только при разных опухолях системы крови, но и в пределах одного нозологического заболевания и зависит от наличия ряда факторов, предрасполагающих к развитию инфекции (табл. 1). Наиболее высокая частота ИА регистрируется у больных острыми миелоидными лей-

козами (ОМЛ) и варьирует от 5 до 24 % [1]. При лимфобластных лейкозах частота ниже и в большинстве публикаций не превышает 10 % [1]. Основным фактором риска развития ИА у больных ОМЛ — нейтропения. Частота ИА при ОМЛ выше в индукции, чем в консолидации, но при интенсивных программах консолидации вероятность развития ИА существенно возрастает и бывает сопоставимой с индукцией. Больные с миелодиспластическим синдромом (МДС) при использовании в лечении интенсивных программ также имеют высокий риск развития ИА, сходный с таковым у больных ОМЛ, в то время как применение азациитидина в качестве препарата 1-й линии ассоциируется с редкими случаями ИА. Так, в ретроспективном анализе 948 курсов азациитидином у 121 больного ОМЛ/МДС частота инвазивных микозов составила 1,6 %, среди больных с выраженной нейтропенией — 4,1 % [2]. Вероятность развития ИА у больных с МДС возрастала, если азациитидин использовали после неэффективной

интенсивной полихимиотерапии. Так, ИА развился у 5 (25 %) из 20 больных, получавших азациитидин после интенсивных программ лечения МДС, и лишь у 1 (2,3 %) из 44 больных при инициальной терапии азациитидином (отношение шансов (ОШ) 12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,524–308,2;  $p = 0,015$ ) [3].

В ходе многоцентрового проспективного исследования (2012–2014 гг.), включившего 808 больных острыми лейкозами и после трансплантации из 19 гематологических центров/отделений России, также наиболее высокая частота инвазивных микозов была определена среди взрослых больных *de novo* ОМЛ и составила 16,4 %, прежде всего по причине ИА – 12,2 % [4]. Среди взрослых больных *de novo* острым лимфобластным лейкозом частота инвазивных микозов составила 9 % с сопоставимым распределением частоты ИА (4,5 %) и инфекции, вызванной дрожжевыми грибами (3,6 %) [4]. Основной фактор риска ИА у больных острым лимфобластным лейкозом – длительное применение кортикостероидов (см. табл. 1).

Другая группа высокого риска развития инвазивных микозов, конкурирующая с больными ОМЛ, – реципиенты аллогенной ТГСК. Частота ИА у них варьирует от 2,7 до 23 % по причине наличия множества

факторов риска на этапе как нейтропении, так и приживления гемопоэтических клеток (см. табл. 1) [1]. Частота инвазивных микозов в России у больных после аллогенной ТГСК занимала 2-е место после больных ОМЛ и составила 14,5 %, частота ИА – 11,6 % [4]. В одноцентровом исследовании (г. Санкт-Петербург, 2000–2010 гг.) частота инвазивных микозов после аллогенных ТГСК достигала 23,2 %, в основном за счет случаев ИА [5]. Необходимо отметить, что наиболее высокая частота ИА регистрируется у больных после ТГСК вне нейтропении, а именно в период реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Так, в период нейтропении частота инвазивных микозов составила 3,6 %, частота ИА – 2,9 %, а вне нейтропении преимущественно у больных с РТПХ эти показатели были достоверно выше – 12,8 и 10,3 % (ОШ 2,73; 95 % ДИ 0,97–7,76;  $p = 0,006$ ) соответственно [4].

К факторам риска возникновения ИА до ТГСК относят возраст больного, трансплантацию костного мозга, гематологическое заболевание вне ремиссии, назначение антилимфоцитарного глобулина, ТГСК от неродственного донора [6–9]. После проведения ТГСК значимыми факторами являются длительность нейтропении, возникновение острой РТПХ, использование

**Таблица 1.** Группы больных, предрасположенных к возникновению инвазивного аспергиллеза, частота заболеваемости и факторы риска [1]

**Table 1.** Groups of patients predisposed to invasive aspergillosis, incidence and risk factors [1]

Группа больных Group of patients	Частота, % Incidence, %	Факторы риска Risk factors
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	2,7–23	Позднее восстановление гранулопоэза Вторичная нейтропения, лимфоцитопения, моноцитопения Использование стволовых клеток пуповинной крови Т-клеточная деплеция или CD34-селекция трансплантата Неродственные или несовместимые по HLA (human leukocyte antigen) трансплантации Острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина» Применение глюкокортикостероидов Цитомегаловирусная инфекция Респираторные вирусные инфекции Почечная недостаточность Режимы кондиционирования пониженной интенсивности Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Инвазивный аспергиллез в анамнезе Перегрузка железом Пожилой возраст Полиморфизм toll-подобных рецепторов донора Delayed neutrophil engraftment Secondary neutropenia, lymphocytopenia, monocytopenia Umbilical cord blood transplantations T cell-depleted or CD34-selected stem cell products Transplantations from unrelated or mismatched donors Acute or chronic graft versus host disease Corticosteroids Cytomegalovirus infection Respiratory virus infections Renal failure Reduced-intensity conditioning regimen Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies History of invasive aspergillosis Iron overload Advanced age Donor toll-like receptor polymorphism

Окончание табл. 1

End of table 1

Группа больных Group of patients	Частота, % Incidence, %	Факторы риска Risk factors
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Autologous stem cell transplantation	0,5–6	Нейтропения Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Трансплантация при лимфопролиферативных заболеваниях Neutropenia Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Lymphoproliferative malignancy as indication for transplantation
Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	5–24	Нейтропения, моноцитопения Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Перегрузка железом Пожилый возраст Грипп, вызванный штаммом H1N1 Отсутствие ответа на индукционную терапию Neutropenia, monocytopenia Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Iron overload Advanced age Influenza H1N1 virus infection Lack of response to induction chemotherapy
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	3,8	Лимфоцитопения Применение глюкокортикостероидов Пожилый возраст Lymphocytopenia Corticosteroids Advanced age
Множественная миелома Multiple myeloma	2–3	Нейтропения Применение глюкокортикостероидов Пожилый возраст Neutropenia Corticosteroids Advanced age
Неходжкинские лимфомы Non-Hodgkin's lymphoma	0,8	Применение глюкокортикостероидов Терапия моноклональными антителами или пуриновыми аналогами Пожилый возраст Corticosteroids Therapy with purine analogs or monoclonal antibodies Advanced age
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	0,4	Не идентифицированы None identified
Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение) Chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation	1,9	Применение системных или ингаляционных глюкокортикостероидов Перевод в отделение реанимации Хроническая сердечная недостаточность Терапия антибиотиками в течение 3 мес до госпитализации Колонизация дыхательных путей Systemic or inhaled corticosteroids Admission to the intensive care unit Chronic heart failure Antibiotic treatment received in the 3 months prior to admission Airways colonization
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	0,5–2,1	Применение глюкокортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов Corticosteroids or other immunosuppressive drugs
Печеночная недостаточность Liver failure	5,4	Применение нескольких антибиотиков Частые инвазивные процедуры Multiple antibiotic use Frequent invasive procedures

глюкокортикоидов в лечении РТПХ, рецидив заболевания, возникновение вторичной нейтропении, развитие цитомегаловирусной инфекции.

В исследовании С. Robin и соавт. представлены различные факторы риска в разные периоды у больных после аллогенной ТГСК [9]. Статистически значимым фактором риска ИА в раннем периоде после ТГСК (первые 40 дней) была длительная нейтропения по причине неприживания трансплантата (ОШ 16,4; 95 % ДИ 2,9–92,6;  $p = 0,02$ ); в позднем периоде (от 40 до 100 дней) вероятность развития ИА была ассоциирована с острой РТПХ >II степени (ОШ 4,7; 95 % ДИ 1,8–12,0;  $p = 0,001$ ); в очень позднем периоде (более 100 дней) – с острой РТПХ >II степени (ОШ 6,9; 95 % ДИ 3,1–15,3;  $p < 0,001$ ), рецидивом гемобластоза после трансплантации (ОШ 24,1; 95 % ДИ 7,3–79,6;  $p < 0,001$ ), вторичной нейтропенией (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,1–4,1;  $p = 0,02$ ) [9]. В этом многоцентровом исследовании было диагностировано 185 случаев ИА, 35 (19 %) из них – в раннем периоде после ТГСК (первые 40 дней), 33 (18 %) – в позднем периоде (от 40 до 100 дней) и 177 (63 %) – в очень позднем периоде (более 100 дней). Медиана развития ИА после ТГСК составила 133 дня, после острой РТПХ – 158 (98–401) дней.

При других заболеваниях системы крови ИА констатируют реже, прежде всего по причине не столь длительной нейтропении по сравнению с больными острыми лейкозами. Тем не менее интенсификация программ противоопухолевой терапии, использование высоких доз кортикостероидов, применение нескольких линий терапии, резистентность заболевания приводят к увеличению числа случаев ИА, особенно у больных лимфомами и множественной миеломой (табл. 2) [10, 11]. Дополнительными новыми факторами риска ИА стали применение алемтузумаба (анти-CD-52 моно-

клонального антитела), ибрутиниба (ингибитора тирозинкиназы Брутона) в лечении хронического лимфолейкоза, лимфом [11, 12]. Частота ИА при лечении ибрутинибом не превышает 5 % [13]. Большинство случаев ИА были диагностированы в течение 3 мес после начала терапии ибрутинибом у больных с рецидивом или рефрактерным течением опухоли и совместным назначением с кортикостероидами.

Риск возникновения ИА увеличивается у больных, получающих другие иммуносупрессивные препараты, включая моноклональные антитела, такие как инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт, которые используют в терапии аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, при ТГСК, РТПХ [14].

Частота ИА у больных после аутологичной ТГСК варьирует от 0,5 до 6 % (см. табл. 1) [1]. По данным Российского многоцентрового исследования, частота инвазивных микозов после аутологичной ТГСК составила 4,2 % и все случаи принадлежали к ИА [4]. Основным фактором риска развития ИА является нейтропения. В этой группе больных диагностируют ИА чаще у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, при резистентности опухоли, использовании до ТГСК нескольких линий полихимиотерапии. Так, применение флударабина в течение 6 мес до аутологичной ТГСК было ассоциировано с увеличением частоты ИА после трансплантации у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (отношение рисков 6,5; 95 % ДИ 1,6–25;  $p = 0,008$ ) [15]. В этом исследовании при анализе аутологичных ТГСК у 109 пациентов с лимфомами, болезнью Ходжкина, множественной миеломой частота ИА составила 8 %. ИА развился у 3 из 9 больных, получавших флударабин до аутологичной ТГСК, и лишь у 6 из 100 больных, у которых терапия флударабином не использовалась ( $p = 0,025$ ).

Таблица 2. Частота инвазивных микозов при различных лимфопролиферативных заболеваниях [11]

Table 2. Incidence of invasive mycosis in different lymphoproliferative disorders [11]

Заболевание Underlying disease	Число больных, <i>n</i> Patients number, <i>n</i>	Общая частота инвазивных микозов, <i>n</i> (%) Overall invasive mycosis incidence, <i>n</i> (%)	Плесневые грибы (все <i>Aspergillus</i> spp.), <i>n</i> (%) Molds (all <i>Aspergillus</i> spp.), <i>n</i> (%)	Дрожжевые грибы, <i>n</i> (%) Yeasts, <i>n</i> (%)
Хронический лимфолейкоз Chronic lymphocytic leukemia	305	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1)
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	188	7 (3,7)	6 (3,2)	1 (0,5)
Агрессивная неходжкинская лимфома Aggressive non-Hodgkin's lymphoma	350	11 (3,1)	8 (2,3)	3 (0,8)
Индолентная неходжкинская лимфома Indolent non-Hodgkin's lymphoma	100	2 (2)	2 (2)	0 (0)
Множественная миелома Multiple myeloma	248	14 (5,6)	14 (5,6)	0 (0)
Всего Total	1191	38 (3,2)	31 (2,6)	7 (0,6)

При терапии CAR-T-клетками (Chimeric Antigen Receptor) тяжелые оппортунистические инфекции возникают во время продолжительной нейтропении и при цитокиновом шторме [16]. Частота ИА у этой категории больных составляет 1–8 %. Вероятность развития ИА возрастает при использовании кортикостероидов в лечении.

Следует отметить, что ИА возникает не только у больных с опухолями системы крови, но и при других заболеваниях при наличии факторов риска (см. табл. 1). В группу риска входят пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, печеночной недостаточностью, респираторной вирусной инфекцией, тяжелые больные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Частота ИА у них варьирует от 0,5 до 8,5 %, и ведущим фактором риска является применение глюкокортикоидов, особенно длительное [1, 17]. Наличие сопутствующей патологии у больных с опухолями системы крови или пребывание в ОРИТ существенно повышает вероятность развития у них ИА. Частота ИА у больных в ОРИТ варьирует от 0,3 до 19 % [18]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в отделениях реанимации Франции, ИА возник у 21 (5,7 %) из 366 больных с новой коронавирусной инфекцией в ОРИТ и у 21 (8,5 %) из 246, находившихся на искусственной вентиляции легких [17]. Интересен тот факт, что ИА достоверно чаще развивался у больных, применявших азитромицин в течение 3 дней и более в суммарной дозе 1500 мг и выше (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,1–8,5;  $p = 0,02$ ). Медиана времени от возникновения симптомов новой коронавирусной инфекции и до развития ИА составила 16 (10–23) дней, а от перевода в ОРИТ до диагностики ИА – всего 6 (1–15) дней. В этом исследовании назначение высоких доз кортикостероидов не было статистически значимо ассоциировано с развитием ИА ( $p = 0,08$ ), хотя кумулятивная доза  $\geq 100$  мг служила предиктором увеличения вероятности его возникновения (ОШ 3,7; 95 % ДИ 1,0–9,7) [17].

В 90-е годы прошлого века единственным препаратом, используемым в лечении ИА, был амфотерицин В дезоксихолат. Значимый прогресс в лечении ИА сделан за последние 20 лет. Благодаря улучшению сопроводительной терапии, включавшей введение в клиническую практику эффективных антимикотиков, атрибутивная летальность от ИА снизилась драматически, особенно у больных ОМЛ, с 60–70 до 20–30 % [1, 10, 19, 20].

Первым препаратом, существенно изменившим результаты лечения ИА, был вориконазол. По результатам многоцентрового проспективного исследования были получены достоверно значимые преимущества в показателях выживаемости (12 нед) при ИА среди больных, получавших лечение вориконазолом (70,8 %), по сравнению с пациентами, принимавшими амфотерицин В дезоксихолат (57,9 %;  $p = 0,02$ ) [21]. Это ис-

следование стало основанием для включения вориконазола в рекомендации как препарата 1-й линии терапии ИА.

Переносимость вориконазола была лучше, чем амфотерицина В. В группе больных, получавших вориконазол, достоверно реже возникали почечная недостаточность ( $p < 0,001$ ), гипокалиемия ( $p = 0,01$ ), повышение температуры тела или озноб ( $p = 0,03$ ). Основными нежелательными явлениями при использовании вориконазола были зрительные нарушения, повышение показателей функции печени, галлюцинации. Повторный анализ результатов данного исследования в соответствии с дефинициями 2008 г. EORTC/MSG (Европейская организация исследования и лечения рака/Группа исследований микозов) подтвердил превосходство вориконазола по показателям выживаемости при ИА (70,2 %) над амфотерицином В (54,9 %) [22]. Вориконазол метаболизируется в печени при участии энзимов системы ферментов цитохрома P450, и для него характерны лекарственные взаимодействия со многими препаратами, которые необходимо учитывать. При последующих наблюдениях длительного применения вориконазола (более 6 мес) была продемонстрирована его фототоксичность, потенциально приводящая к развитию плоскоклеточного рака кожи [23, 24].

В другом сравнительном рандомизированном исследовании была изучена эффективность разных доз (3 и 10 мг/кг) липосомального амфотерицина В в лечении ИА [25]. Выживаемость была ниже при использовании высокой дозы липосомального амфотерицина В (58 % против 71 %), но отличия не были статистически значимыми. Нефротоксичность, определяемая как повышение уровня креатинина в 2 раза от исходного, наблюдалась достоверно чаще при использовании высоких доз препарата (31 % против 14 %;  $p < 0,01$ ). Не было выявлено различий в обеих группах по нежелательным эффектам, связанным с введением препарата, таким как повышение температуры тела, озноб. Повторный анализ этого исследования с включением только случаев доказанного и вероятного ИА подтвердил ранее полученные результаты: выживаемость в течение 12 нед составила 58 % при использовании стандартной дозы (3 мг/кг) липосомального амфотерицина В и 50 % – высокой дозы [26].

Исследования по липидному комплексу амфотерицина В были в основном ретроспективными и касались использования его в качестве препарата 2-й линии терапии ИА [27, 28]. Р.Н. Chandrasekar и соавт. провели анализ применения липидного комплекса амфотерицина В у 398 больных, у 60 % из них назначение препарата было в качестве 2-й линии терапии ИА, преимущественно по причине неэффективного предшествующего лечения, у 40 % – в качестве 1-й линии терапии ИА [27]. Благоприятный эффект в лечении ИА был констатирован у 65 % больных, у 44 % из них достигнуто излечение или улучшение, у 21 % – стабилизация



инфекционного процесса. Клиническая эффективность была сопоставимой при использовании препарата в 1-й и 2-й линиях терапии ИА. Повышение уровня креатинина в 2 раза от исходных значений наблюдалось у 14 % больных [27]. Другой крупный анализ по оценке эффективности и токсичности применения липидного комплекса амфотерицина В был проведен по данным регистра у 548 взрослых и детей с инвазивным микозом [28]. Положительный эффект в лечении ИА, включавший излечение, улучшение и стабилизацию инфекционного процесса, был достигнут у 59,4 % больных. Повышение уровня креатинина от исходного более чем в 1,5 раза было отмечено у 24,8 % больных, более чем в 2,5 раза — у 8,8 %, у больных после трансплантации эти показатели составили 27,3 и 10 % соответственно. Частота побочных эффектов при использовании липидного комплекса была выше по сравнению с таковой при применении липосомального амфотерицина В [29].

Эхинокандины также проявляют активность в отношении грибов рода *Aspergillus*. Первые исследования касались применения каспофунгина во 2-й линии терапии ИА после неэффективного использования или токсичности амфотерицина В дезоксихолата. В исследование J. Maertens и соавт. были включены 83 больных ИА, выживаемость составила 52 %, и каспофунгин был рекомендован как препарат 2-й линии в лечении ИА [30]. В последующих исследованиях каспофунгин был использован как препарат 1-й линии терапии ИА у больных с нейтропенией и после аллогенной ТГСК [31, 32]. В обеих популяциях больных выживаемость была невысокой, составила 53 и 50 % соответственно. Полученные результаты не позволили рекомендовать каспофунгин в качестве препарата 1-й линии терапии ИА.

Только одно крупное сравнительное многоцентровое проспективное исследование было посвящено изучению комбинированной терапии ИА и касалось применения сочетания вориконазола с анидулафунгином, в группе сравнения лечение ИА проводилось вориконазолом с плацебо [33]. В исследование были включены 454 больных, анализ эффективности проведен у 142 больных, получающих монотерапию, и у 135 — комбинированное лечение. Не было получено преимуществ в показателях выживаемости в течение 6 нед при использовании сочетания антимикотиков по сравнению с монотерапией (80,5 % против 72,2 %;  $p = 0,087$ ). Анализ подгрупп продемонстрировал преимущество комбинированной терапии среди больных, имевших положительный антиген галактоманнан в сыворотке крови: летальность через 6 нед у них была ниже и составила 15,7 % против 27 % ( $p = 0,037$ ). Тем не менее полученные данные не позволили ввести в рекомендации сочетание антимикотиков в качестве 1-й линии лечения ИА.

Изавуконазол — новый противогрибковый препарат из группы триазолов с высокой активностью против грибов *Aspergillus* spp. представлен в форме как для внутривенного применения, так и перорально. Эффек-

тивность изавуконазола в сравнении с вориконазолом была оценена в двойном слепом рандомизированном исследовании терапии ИА [34]. Были рандомизированы 527 больных, изавуконазол и вориконазол получали по 258 больных в каждой группе. Выживаемость через 6 и 12 нед терапии ИА была сопоставимой в обеих группах. Летальность на 42-й день при лечении изавуконазолом составила 19 % ( $n = 48$ ), вориконазолом — 20 % ( $n = 52$ ). Переносимость изавуконазола была значимо лучше, чем вориконазола. В группе больных, получавших изавуконазол, по сравнению с пациентами, принимавшими вориконазол, достоверно реже возникали отклонения по показателям функции печени (9 % против 16 %;  $p = 0,016$ ), зрительные нарушения (15 % против 27 %;  $p = 0,002$ ). Данное исследование стало рекомендательным для использования изавуконазола в 1-й линии терапии ИА.

Следует отметить, что отличия между ИА и мукормикозом на начальном этапе развития инфекции практически отсутствуют у иммунокомпрометированных больных, а активность изавуконазола в отношении *Mucorales in vitro* и доказанная эффективность *in vivo* дают дополнительные преимущества в выборе изавуконазола перед вориконазолом в режиме превентивной терапии, когда нельзя исключить и мукормикоз в группе высокого риска [35]. В работе F.M. Marty и соавт. выживаемость больных с мукормикозом была сопоставимой при лечении изавуконазолом и амфотерицином В, при этом 79 % больных получали липидную форму. Летальность на 42-й день в группе больных, получавших изавуконазол, составила 33 %, в группе сравнения — 39 % [35]. Следует отметить, что изавуконазол является слабым ингибитором системы ферментов цитохрома P450 по сравнению с вориконазолом и позаконазолом, что приводит к минимальным взаимодействиям его с другими препаратами [36]. Изавуконазол, в отличие от вориконазола и позаконазола, не увеличивает интервал QT, но при длительном применении изавуконазола или совместном назначении его с препаратами, которые уменьшают интервал QT, может наблюдаться укорочение интервала [36, 37].

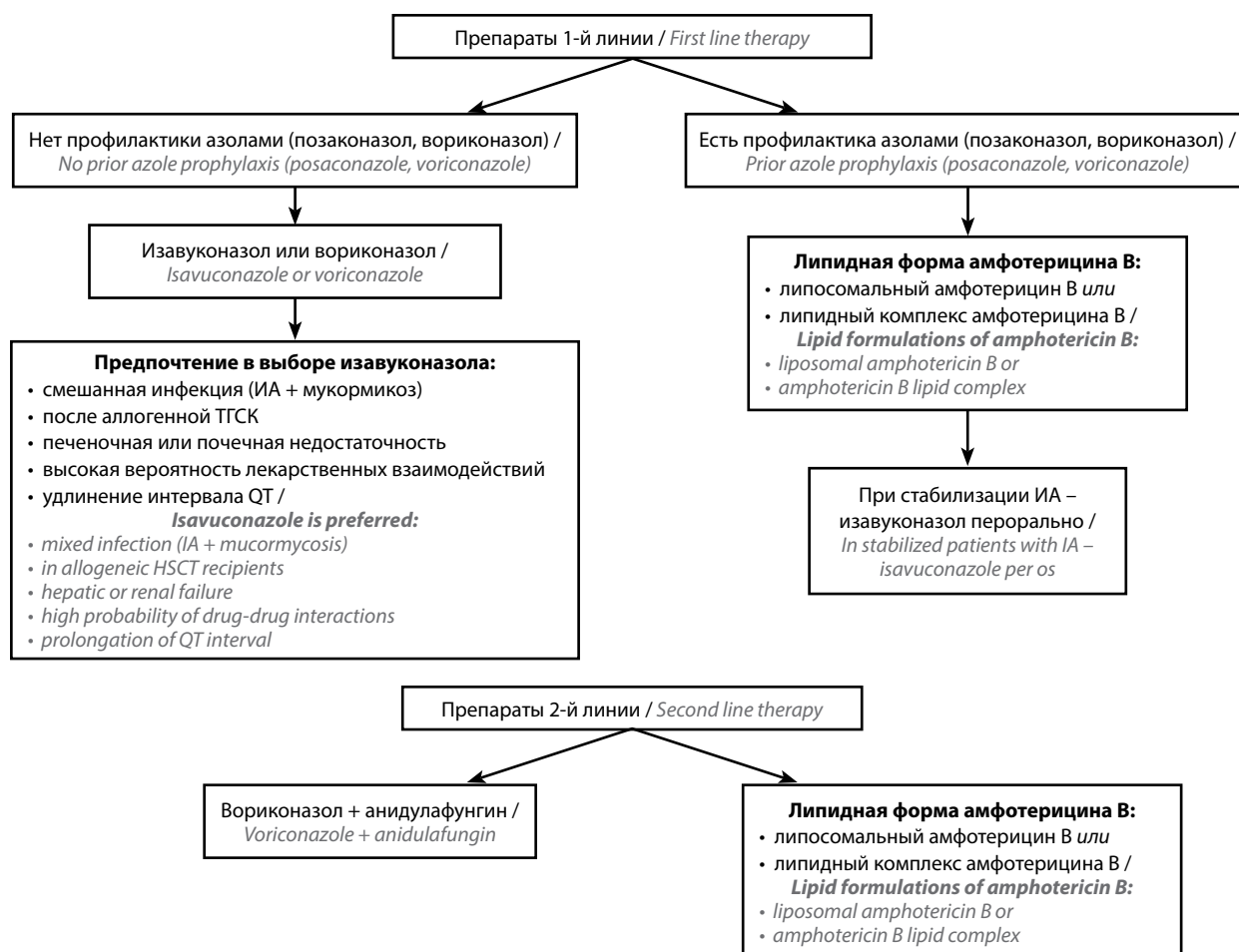
Согласно рекомендациями ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней) и ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia, Европейская конференция по инфекциям при лейкемии) препаратами выбора в лечении ИА являются изавуконазол и вориконазол с уровнем доказательства AI, к альтернативным отнесены липосомальный и липидный комплекс амфотерицина В [38, 39]. Дозирование антимикотиков при ИА представлено в табл. 3.

На рисунке представлен алгоритм применения антимикотиков в случаях диагностики ИА. Изавуконазол и вориконазол являются препаратами 1-й линии ИА, если инфекция возникает у больных без профилактики позаконазолом или вориконазолом. Предпочтение

Таблица 3. Дозирование антимикотиков при инвазивном аспергиллезе [38, 39]

Table 3. Dose of antifungal agents in invasive aspergillosis [38, 39]

Препарат Antifungal drug	Доза Dose
Изавуконазол Isavuconazole	В 1-й и 2-й дни по 200 мг 3 раза в день внутривенно, далее по 200 мг 1 раз в день внутривенно или перорально Loading dose during the first 2 days of treatment – 200 mg 3 times daily intravenously followed by 200 mg once per day intravenously or <i>per os</i>
Вориконазол Voriconazole	В 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в день внутривенно, далее по 4 мг/кг 2 раза в день. При стабилизации состояния по 200 мг 2 раза в день в таблетках Loading dose during the first day – 6 mg/kg twice daily intravenously followed by 4 mg/kg twice daily. If patient is stabilized – 200 mg twice daily <i>per os</i>
Липосомальный амфотерицин В Liposomal amphotericin B	3 мг/кг 1 раз в день внутривенно 3 mg/kg once per day intravenously
Липидный комплекс амфотерицина В Amphotericin B lipid complex	5 мг/кг 1 раз в день внутривенно 5 mg/kg once per day intravenously
Комбинация вориконазол + анидулафунгин Combination of voriconazole and anidulafungin	Дозирование вориконазола без изменений. Анидулафунгин в 1-й день 200 мг 1 раз в день внутривенно, далее по 100 мг 1 раз в день Standard dosing of voriconazole. Anidulafungin – loading dose on the first day 200 mg once per day intravenously followed by 100 mg once daily



Алгоритм терапии инвазивного аспергиллеза. ИА – инвазивный аспергиллез; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
Treatment algorithms of invasive aspergillosis. IA – invasive aspergillosis; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

в выборе изавуконазола должно быть сделано у больных с сочетанием ИА и мукормикоза, у больных после аллогенной ТГСК, у больных с отклонениями в показателях функции печени и почек, при удлинении интервала QT. В случаях развития ИА на фоне профилактики азолами (позаконазол или вориконазол) следует в качестве препарата 1-й линии использовать липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В), а при стабилизации ИА переходить на пероральный прием изавуконазола. При неэффективности применения триазолов следует провести замену на липидную форму амфотерицина В или добавить эхинокандин.

В заключение необходимо отметить, что в онкогематологии ИА является доминирующей инфекцией, вызванной грибами. Как правило, ИА возникает у тяжелой категории больных, имеющих в большинстве случаев сопутствующие инфекции другой этиологии и отклонения по функциям ряда органов и систем. Возможности терапии ИА стали шире, и при выборе антимикотика для лечения следует принимать во внимание как высокую клиническую эффективность препарата, так и низкую токсичность, минимальный потенциал лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений, а также возможность продолжения лечения вне стационара.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Herbrecht R., Bories P., Moulin J. et al. Risk stratification for invasive aspergillosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23–30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06829.x.
- Pomares H., Arnan M., Sánchez-Ortega I. et al. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses* 2016;59(8):516–9. DOI: 10.1111/myc.12500.
- Falantes J.F., Calderón C., Márquez-Malaver F.J. et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(1):80–6. DOI: 10.1016/j.clml.2013.09.014.
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1–S1):19. [Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1–S1):19. (In Russ.)].
- Попова М.О., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив* 2012;84(7):50–7. [Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N. et al. Invasive mycoses in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2012;84(7):50–7. (In Russ.)].
- García-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041–50. DOI: 10.1086/591969.
- Kontoyannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263.
- Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M. et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100(13):4358–66. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1496.
- Robin C., Cordonnier C., Sitbon K. et al. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: a study from the Surveillance des Aspergilloses Invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):354–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.028.
- Pagano L., Akova M., Dimopoulos G. et al. Risk assessment and prognosis factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(S1):i5–14. DOI: 10.1093/jac/dkq437.
- Tisi M., Hohaas S., Cuccaro A. et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. *Haematologica* 2017;102(3):e108–e11. DOI: 10.3324/haematol.2016.151837.
- Morrison V.A. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis* 2014;59(S5):S360–4. DOI: 10.1093/cid/ciu592.
- Maschmeyer G., De Greef J., Mellinghoff S. et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) *Leukemia* 2019;33(4):844–62. DOI: 10.1038/s41375-019-0388-x.
- Nedel W., Kontoyannis D., Pasqualotto A. Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(3):175–83. DOI: 10.1016/j.riam.2009.04.001.
- Gil L., Kozłowska-Skrzypczak M., Mol A. et al. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):121–6. DOI: 10.1038/bmt.2008.303.
- Girmeria C. New hematologic populations at risk of invasive aspergillosis: focus on new targeted, biological and cellular therapies. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1202. DOI: 10.12688/f1000research.17836.1.
- Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S. et al. Risk factors associated with Covid-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;27(5):790.e1–5. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.
- Dimopoulos G., Frantzeskaki F., Poulakou G., Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:31–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06805.x.
- Клясова Г.А., Петрова Н.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инвазивный аспергиллез легких. *Терапевтический архив* 2003;75(7):63–8. [Klyasova G.A., Petrova N.A., Parovichnikova E.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2003;75(7):63–8. (In Russ.)].
- Клясова Г.А., Петрова Н.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инвазивный аспергиллез легких. *Терапевтический архив* 2005;77(7):65–71. [Klyasova G.A.,



- Petrova N.A., Parovichnikova E.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2005;77(7):65–71. (In Russ.)].
21. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.
  22. Herbrecht R., Patterson T.F., Slavin M.A. et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole *versus* amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):713–20. DOI: 10.1093/cid/ciu911.
  23. Hansford J., Cole C., Blyth C., Gottardo N. Idiosyncratic nature of voriconazole photosensitivity in children undergoing cancer therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1807–9. DOI: 10.1093/jac/dks105.
  24. Williams K., Mansh M., Chin-Hong P. et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):997–1002. DOI: 10.1093/cid/cit940.
  25. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289–97. DOI: 10.1086/514341.
  26. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54(05):e449–55. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01947.x.
  27. Chandrasekar P.H., Ito J.I. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005;40(S6):S392–400. DOI: 10.1086/429333.
  28. Wiley J.M., Seibel N.L., Walsh T.J. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):167–74. DOI: 10.1097/01.inf.0000153183.51258.b8.
  29. Ledoux M.P., Guffroy B., Nivoix Y. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(1):80–98. DOI: 10.1055/s-0039-3401990.
  30. Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1563–71. DOI: 10.1086/423381.
  31. Herbrecht R., Maertens J., Baila L. et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1227–33. DOI: 10.1038/bmt.2009.334.
  32. Viscoli C., Herbrecht R., Akan H. et al. Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(6):1274–81. DOI: 10.1093/jac/dkp355.
  33. Marr K.A., Schlamm H.T., Herbrecht R. et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162(2):81–9. DOI: 10.7326/M13-2508.
  34. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A. et al. Isavuconazole *versus* voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.
  35. Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A. et al. VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):828–37. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
  36. Natesan K., Chandrasekar P. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist* 2016;9:291–300. DOI: 10.2147/IDR.S102207.
  37. Mellinghoff S., Bassetti M., Dörfel D. et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018;61(4):256–60. DOI: 10.1111/myc.12731.
  38. Ullmann A., Aguado J., Arikan-Akdoglu S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(S1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
  39. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.

#### ORCID автора / ORCID of author

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

**Конфликт интересов и финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

**Conflict of interest and financing.** This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer.