

# ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.Н. Климко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Грибы рода *Aspergillus* были впервые описаны Micheli в 1729 г., однако только в 1953 г. Rankin опубликовал описание инвазивного аспергиллеза (ИА) у больного апластической анемией, возникшей в результате применения флорамфеникола. С тех пор актуальность ИА неуклонно нарастает. Применение новых медицинских технологий (высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации кроветворных стволовых клеток – ТКСК – и пр.), успехи в лечении бактериальной инфекции, эффективная профилактика вирусных инфекций и инвазивного кандидоза привели к значительному увеличению когорты больных с высоким риском развития ИА. Это заболевание отличается тяжестью клинических проявлений и чрезвычайно высокой летальностью. У некоторых категорий пациентов, например, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и реципиентов алло-ТКСК, именно ИА является основной причиной летальных исходов [1, 2].

В данной статье обсуждаются диагностика и лечение ИА у взрослых больных, особенности ИА у детей с онкогематологическими заболеваниями исчерпывающе описаны А.А. Масчаном в недавно опубликованном пособии для врачей [3].

## Этиология

Из известных более чем 150 *Aspergillus* spp. основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (≈70–90%), *A. flavus* (≈10–15%) и *A. niger* (≈2–6%), другие [*A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidullellus*) и пр.] встречаются реже. При этом соотношение различных видов возбудителей зависит от популяции пациентов. Определение вида возбудителя ИА имеет важное клиническое значение в связи с их различной чувствительностью к антимикотикам. Например, *A. terreus* отличается низкой чувствительностью к амфотерицину В [1].

*Aspergillus* spp. могут вызывать различные заболевания легких: ИА, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллому и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Они различаются по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу, возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Следует отметить, что клинический вариант и тяжесть заболевания определяются преимущественно состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя [4].

**Факторами патогенности *Aspergillus* spp.** являются способность к росту при 37°C, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксина, фумагиллина и пр.) и ингибиторов функций компонентов иммунной системы (например, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов глиотоксина), а также выраженная ангиоинвазивность [5].

*Aspergillus* spp. широко распространены в природе, они обитают в почве и гниющих растениях. Грибы рода *Aspergillus* часто выявляют в различных компонентах зда-

ний (ремонт в больнице может сопровождаться вспышками ИА), системе вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специях, кофе, чае, фруктах и пр.), домашних растениях и цветах, мягких игрушках, а также на медицинских инструментах (системах ИВЛ, небулайзерах и пр.). Следует учитывать, что длительное пребывание в жилых или производственных помещениях, пораженных *Aspergillus* spp., может привести к развитию ИА даже у иммунокомпетентных людей [4].

Роль контаминации *Aspergillus* spp. больничных помещений продолжают активно изучать. С одной стороны, хорошо известно увеличение частоты возникновения или развитие вспышек внутрибольничного ИА при проведении ремонта больничных помещений, сопровождающегося значительным увеличением числа конидий (спор) *Aspergillus* spp. в воздухе. Разработаны мероприятия, позволяющие уменьшить вероятность развития нозокомиального ИА при проведении ремонта. Вместе с тем следует учитывать возможность колонизации дыхательных путей больного *Aspergillus* spp. еще до поступления в стационар. В этих случаях роль контаминирующих больничные помещения *Aspergillus* spp. менее очевидна [6, 7].

Например, Н.А. Петрова и Г.А. Клясова [8] опубликовали опыт четырехлетнего микологического контроля воздуха палат для выявления возможных источников инфицирования у пациентов гематологических отделений. По мнению авторов, несмотря на широкую распространенность *Aspergillus* spp. в воздухе стационаров, совпадение контаминантов воздуха и возбудителей инвазивного аспергиллеза встречается редко и возможно инфицирование иммунокомпрометированных больных из других источников.

Вместе с тем доказана эффективность мероприятий, направленных на предупреждение контакта больных с *Aspergillus* spp., в предотвращении развития ИА у больных с длительным агранулоцитозом (НЕРА-фильтрация и пр.). Не подлежит сомнению, что во всех случаях внутрибольничного ИА необходимо проводить мероприятия, направленные на выявление и устранение источников *Aspergillus* spp. Кроме того, больных с высоким риском развития ИА следует размещать в палатах, оборудованных системой очистки воздуха, способной фильтровать конидии *Aspergillus* spp. [9].

## Патогенез

Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом; другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются [4].

Человеческий организм очень хорошо защищен от возбудителей оппортунистических микозов, поэтому, несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus* spp., у иммунокомпетентных людей ИА обычно не возникает. Цилиарный клиренс препятствует попаданию конидий

Таблица 1. Группы риска развития инвазивных микозов у гематологических больных [10]

Низкий риск	Промежуточный / низкий риск	Промежуточный / высокий риск	Высокий риск
Ауто-ТКСК	Нейтропения $0,1-0,5 \times 10^9$ менее 3 нед	ОМЛ – индукция ремиссии	Нейтропения $<0,1 \times 10^9$ более 3 нед
Острый лимфобластный лейкоз у детей (кроме <i>P. jiroveci</i> )	Лимфоциты $<0,5 \times 10^9$ + антибиотики	Нейтропения $0,1-0,5 \times 10^9$ 3–5 нед	Алло-ТКСК неродственная, частично совместимая
Злокачественная неходжкинская лимфома	Пожилой возраст + центральный венозный катетер	Лимфопения $0,1-0,5 \times 10^9$ 3–5 нед	РТПХ
		Алло-ТКСК родственная	Нейтропения $<0,5 \times 10^9$ более 5 нед
		Тотальное облучение тела	Стероиды $>1$ мг/кг + нейтропения $<1 \times 10^9$ более 1 нед
		Колонизация <i>Candida sp.</i> 2 локусов	Стероиды $>2$ мг/кг более 2 нед
			Высокие дозы цитозина-арабинозида
			Колонизация <i>C. tropicalis</i>
			Флударабин?

*Aspergillus spp.* в альвеолы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожать их. После герминации конидий и формирования гиф уничтожение возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-клеток и системы комплемента [5].

Основные факторы риска развития ИА представлены в табл. 1. Наиболее часто ИА развивается у больных с длительным агранулоцитозом, обусловленным массивной цитостатической терапией или основным заболеванием; реципиентов алло-ТКСК при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и цитомегаловирусной инфекции и пациентов длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры [2, 10].

У пациентов с выраженной нейтропенией ИА является частым осложнением. Например, у больных острыми лейкозами частота ИА составляет 5–24%. Вероятность развития ИА определяется не только продолжительностью и выраженностью нейтропении, но и некоторыми другими факторами: возрастом, применением кортикостероидов, предшествующими заболеваниями легких, а также большим количеством конидий *Aspergillus spp.* в окружающей среде. При продолжительности нейтропении менее 10 дней ИА возникает редко, более 30 сут – очень часто (до 70%). У детей с нейтропенией ИА возникает несколько реже, чем у взрослых. Выраженная нейтропения не только является фактором риска развития ИА, но и в значительной степени определяет исход заболевания. При сохраняющейся выраженной нейтропении успех даже интенсивной антифунгальной терапии маловероятен [10, 11].

У реципиентов алло-ТКСК частота ИА составляет от 5 до 26%, у реципиентов ауто-ТКСК – менее 5%. Для реципиентов алло-ТКСК характерно бимодальное распределение развития ИА. У части больных ИА возникает в периоде постцитостатической аплазии кроветворения, особенно при отсутствии палат с высокоэффективной очисткой воздуха. Более распространенным является развитие ИА во время выраженной иммуносупрессии, обусловленной РТПХ и применением стероидов и иммуносупрессоров. Медиана этих двух периодов высокого

риска развития ИА, по данным разных исследователей, варьирует от 25 до 67 дней и от 100 до 136 дней после трансплантации. Основными возбудителями ИА у реципиентов алло-ТКСК являются *A. fumigatus* (56%), *A. flavus* (18%), *A. terreus* (16%), *A. niger* (8%) и *A. versicolor* (1%). Факторами риска развития ИА у этих больных являются длительная миелосупрессия вследствие позднего приживания трансплантата или малого количества ( $< 3 \times 10^6$ /кг) трансплантируемых стволовых клеток, иммуносупрессия в связи с применением трансплантатов с селекцией CD34+ клеток или деплецией Т-клеток, острая и хроническая РТПХ при использовании неродственных или частично совместимых трансплантатов, иммуносупрессивное лечение РТПХ, применение немиелоаблативных режимов кондиционирования, а также цитомегаловирусная инфекция. Летальность в течение 3 мес после развития ИА варьирует от 48–57% у реципиентов ауто-ТКСК до 78–92% у реципиентов алло-ТКСК [12, 13].

Следует отметить, что ИА может возникать у больных и без указанных факторов риска. Например, частота ИА у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет 2–4%. Основным фактором риска у таких пациентов является длительное или высокодозное применение системных стероидов. *A. fumigatus* составляет 96% возбудителей ИА у больных в ОРИТ, *A. flavus* и *A. niger* встречаются редко. Летальность при ИА у иммунокомпетентных больных в ОРИТ составляет 80–97% и достоверно не отличается от показателей пациентов в ОРИТ с известными факторами риска, например, нейтропенией [14, 15].

Кроме того, вспышки внутрибольничного ИА у иммунокомпетентных больных в других отделениях могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus spp.* в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции, водоснабжения и пр. [16].

#### Клинические признаки

Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих пациентов поверхностную коло-

низацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа выявляют до госпитализации и ятрогенной иммуносупрессии. При ИА первичное поражение легких выявляют у 80–90% больных, придаточных пазух носа — у 5–10%. *Aspergillus spp.* ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (~ 3–30%), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек и пр. Следует подчеркнуть, что у иммуноскомпрометированных больных выраженность симптомов не отражает тяжесть заболевания, поэтому у пациентов с факторами риска обязательными являются раннее выявление клинических признаков и незамедлительные диагностические мероприятия [8, 20].

**ИА легких.** Наиболее частыми клиническими признаками ИА легких у больных с нейтропенией являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38°C длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. Клинические признаки обычно появляются после 10–12 дней агранулоцитоза. У 10–15% больных повышения температуры тела не отмечают. Иногда проявления ИА легких напоминают признаки тромбоза ветвей легочной артерии: внезапно возникшие боли в груди и одышка. Летальность при ИА легких у больных с нейтропенией составляет от 35 до 60% и зависит от времени начала лечения и восстановления нейтрофилопоза [4].

Особенностями клинических проявлений ИА легких у реципиентов алло-ТКСК по сравнению с больными с нейтропенией являются развитие клинических симптомов в поздние сроки после трансплантации, очень быстрое прогрессирование, нередко отсутствие лихорадки у получающих стероиды больных, а также очень высокая (>50%) частота поражения экстрапульмональных органов, особенно ЦНС. Кроме того, летальность при ИА у реципиентов алло-ТКСК существенно выше, чем у больных с нейтропенией, и составляет от 80 до 90% [2].

У больных в ОРИТ клинические признаки ИА легких чрезвычайно неспецифичны. Рефрактерная к антибиотикам лихорадка отмечается лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно [14, 15].

**Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит** составляет ~ 5–10% всех случаев ИА. Этот вариант инфекции развивается преимущественно у больных гемобластозами с длительной постцитостатической нейтропенией и апластической анемией, а также у реципиентов алло-ТКСК. У других категорий иммуноскомпрометированных больных этот вариант инфекции возникает редко, чаще развивается хронический аспергиллезный риносинусит. Основным возбудителем острого инвазивного аспергиллезного риносинусита является *A. flavus*, в отличие от пульмонального или диссеминированного ИА, где преобладает *A. fumigatus*. Кроме *Aspergillus spp.* возбудителями микотического риносинусита могут быть зигомикеты, *Fusarium* и *Scedosporium spp.* Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их ча-

сто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струбьев. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания [1, 5].

**Диссеминированный ИА.** Гематогенная диссеминация является частым осложнением прогрессирующего ИА легких или придаточных пазух носа у больных с тяжелой иммуносупрессией, в том числе с длительным агранулоцитозом, РТПХ III–IV степени, высокодозной терапией стероидами и пр. У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро, при этом могут поражаться буквально все органы и ткани, наиболее часто — головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр. Летальность при диссеминированном ИА достигает 90% [2].

**Аспергиллез ЦНС** характеризуется очень высокой летальностью (80–99%) и нередко выявляется лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС широко варьирует (3–30%) у разных категорий больных и зависит от степени иммуносупрессии. Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с ИА другой локализации. Дифференциальную диагностику следует проводить с бактериальными абсцессами, туберкулезом, токсоплазмозом, лимфомой, а также другими микотическими поражениями ЦНС [17].

**Диссеминация с поражением кожи** (5–20%) проявляется быстро увеличивающимися макуло-папулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре.

При поражении щитовидной железы (3–15%) обычно возникают локализованные абсцессы либо диффузное увеличение органа.

**Аспергиллезный остеомиелит** может возникать вследствие гематогенной диссеминации (позвонки, череп, длинные кости), а также распространения инфекции из придаточной пазухи (мастоидит, поражение орбиты). Клинические проявления неспецифичны и неотличимы от бактериального остеомиелита.

**Аспергиллезный перикардит** может возникать при распространении инфекции из легкого, а также вследствие гематогенной диссеминации. У большинства больных развиваются симптомы инфекционного перикардита, у 30% — тампонады перикарда. Аспергиллезный перикардит обычно заканчивается летальным исходом. Диагноз подтверждается выявлением возбудителя или специфического антигена при исследовании перикардиальной жидкости.

**Поражение желудка и кишечника** обычно появляется в терминальном периоде ИА у больных гемобластозами, апластической анемией и реципиентов алло-ТКСК. Основным проявлением являются тяжелые кровотечения, обычно заканчивающиеся летальным исходом [18].

Таблица 2. Частота (в %) выявления различных признаков ИА при КТ и рентгенографии легких у 55 больных [20]

Признак	КТ	Рентгенография
Округлые фокусы уплотнения легочной ткани	75	47
Субплевральные очаги с нечеткими контурами	75	40
Инфильтрация по типу «матового стекла»	65	—
Связь изменений с сосудами	50	10
Симптом «ореола»	40	—
Альвеолярная инфильтрация	35	25
Симптом «полумесяца»	9	3

### Диагностика

Важнейшее условие успешного лечения ИА — ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Клинические признаки заболевания неспецифичны, радиологические — недостаточно специфичны, полученные материалы для микробиологического подтверждения диагноза часто затруднено в связи с тяжестью состояния больных и высоким риском тяжелых кровотечений. Основными методами выявления очагов поражения являются компьютерная томография, микробиологического подтверждения диагноза — микроскопия и посев материала из очага поражения, серологической диагностики — определение галактоманна в сыворотке крови [1, 2].

#### Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), спинномозговой жидкости — СМЖ (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Основным методом радиологической диагностики ИА легких является КТ в режиме высокого разрешения. В отличие от КТ результаты рентгенографии легких при ИА обычно неспецифичны, раннее выявление признаков заболевания с помощью этого метода часто невозможно. Установлено, что систематическое применение КТ у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии факторов риска и предполагаемых клинических признаков у иммунокомпрометированного больного показано проведение КТ грудной полости в режиме высокого разрешения в течение 48 ч [19].

«Ранними» КТ-признаками ИА легких являются: мелкие (< 2 см) связанные с сосудами округлые очаги, расположенные субплеврально; симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют «поздние» признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Признаки плеврита обычно отсутствуют.

Симптом «ореола», характерный признак ИА, является изображением зоны кровоизлияния и некроза вокруг очага микотического поражения легких. Симптом «ореола» обычно возникает в течение первых 3–7 дней ИА у больных с агранулоцитозом. Следует отметить, что симптом «ореола» нельзя расценивать как патогномичный признак ИА, он описан при поражениях легких, вызванных другими микотическими (*Fusarium spp.*, зигомицеты и др.) или бактериальными (*Pseudomonas spp.*) патогенами. Симптом «ореола» наиболее часто выявляют у больных с агранулоцитозом, реже — у других

категорий иммунокомпрометированных пациентов, например, реципиентов алло-ТКСК. Симптом «полумесяца» или «погремушки» является проявлением образования полости в легких. У гематологических пациентов этот симптом обычно выявляют после завершения периода нейтропении. Симптом «полумесяца» также не является патогномичным, но у больных с нейтропенией он с высокой вероятностью свидетельствует об ИА [1, 4, 5].

Частота выявления указанных симптомов различна. По данным разных авторов, одиночные фокусы поражения с симптомом «ореола» определяют у 30–60% больных ИА легких, симптом «полумесяца» — у 2–10%, а неспецифические признаки (очаги с неровными контурами, инфильтрация, центрлобулярные узелки, полости, изменения по типу матового стекла, плевриты) — у 30–80% [2]. М.В. Самохвалова [20] при обследовании 55 больных ИА установила, что наиболее часто при КТ легких выявляют округлые фокусы уплотнения легочной ткани и субплевральные очаги с нечеткими контурами, в то время как симптом «ореола» и симптом «полумесяца» определяют реже (табл. 2). Кроме того, исследование подтвердило, что КТ — более эффективный метод диагностики ИА легких, чем рентгенография [20].

Наконец, следует учитывать динамику КТ-признаков ИА легких. Наиболее характерный признак, симптом «ореола», обычно выявляют на 1-й неделе заболевания, «неспецифические» изменения — на 2-й, симптом «полумесяца» — на 3-й. Поэтому КТ-исследование следует проводить рано, в течение 48 ч после появления первых признаков ИА легких [19].

Эффективность КТ в диагностике ИА легких весьма велика. Например, у реципиентов ТКСК прогностическое значение отрицательного результата КТ легких с высоким разрешением составляет 97%, т.е. отсутствие КТ-признаков практически исключает возможность ИА легких у таких пациентов. Если же у больных с высоким риском ИА сохраняются необъясненные признаки инфекции, то показана повторная КТ легких через 5–7 дней. С другой стороны, у больных без типичных факторов риска, например, пациентов ОРИТ, симптомы «ореола» и «полумесяца» при КТ легких обычно не выявляют, а отмечают «неспецифические» изменения [1, 15].

При ИА придаточных пазух носа обычная рентгенография неэффективна и не позволяет провести дифференциальную диагностику с бактериальным синуситом. При КТ обычно определяют локальную деструкцию

костей придаточных пазух носа и вовлечение в патологический процесс мягких тканей [4].

КТ-признаками аспергиллезного поражения головного мозга являются единичные или множественные абсцессы, окруженные зоной отека и усиливаемые при контрастировании, а также очаги низкой плотности. Признаки менингита выявляют редко, поражение спинного мозга — чрезвычайно редко [5, 17].

**Определение антигена *Aspergillus* (галактоманна)** в сыворотке крови, БАЛ и СМЖ является важным методом ранней диагностики ИА. По результатам метаанализа 27 исследований, чувствительность определения галактоманна в сыворотке крови методом Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad, при доказанном ИА составляет 0,71, специфичность — 0,89 [21]. Диагностическим является выявление галактоманна при повторном исследовании. Частота ложноположительных результатов при использовании Platelia *Aspergillus* у больных без ИА составляет 1–18%. Ложноположительные результаты чаще выявляют в первые 10 дней после цитостатической химиотерапии и 30 дней после трансплантации костного мозга. У детей ложноположительные результаты теста Platelia *Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Развитие ложноположительных реакций связывают с эмпирической антифунгальной терапией, применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием галактоманна в продуктах питания (крупа, макарон), а также перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий и других микромицетов. Диагностическая эффективность определения галактоманна повышается при проведении скрининга 2–3 раза в неделю во время высокого риска развития ИА. При этом у большинства больных галактоманн методом Platelia *Aspergillus* выявляют на 4–8 дней раньше первых клинических и рентгенографических признаков заболевания [1, 2, 19]. Есть данные о диагностической эффективности выявления галактоманна методом Platelia *Aspergillus* у больных в ОРИТ, хотя специфичность и чувствительность метода у этих пациентов пока не определены [14, 15]. Определение специфических антител в сыворотке крови для диагностики острого ИА не применяют в связи с нарушением их продукции у данной категории больных. Однако этот метод имеет диагностическое значение при хроническом некротизирующем аспергиллезе и аспергилломе [4, 22].

**При микроскопии** мокроты, БАЛ и биопсийного материала от больных ИА выявляют септированный, т.е. содержащий перегородки, мицелий, ветвящийся под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИА легких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у большинства таких пациентов невозможно. Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного ИА. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови [1].

**При гистологическом исследовании** материала от больных ИА обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты. *Aspergillus spp.* в тканях относительно хорошо окрашиваются гематоксилином и эозином. Гифы *Aspergillus spp.*, 2–3 мкм в диаметре, разрастаются ради-

ально от центрального фокуса в виде «кустарника». Характерно дихотомическое ветвление под углом 45°. В отличие от возбудителей зигомикозов, мицелий *Aspergillus spp.* септированный. С другой стороны, *Aspergillus spp.* в гистологических препаратах иногда трудно отличить от возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium spp.* и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре [1, 5].

Все грибы рода *Aspergillus*, выделенные в культуре из любых биосубстратов от иммуноскомпрометированных больных, должны быть определены до вида. Выделение *Aspergillus spp.* в мокроте или БАЛ больного с факторами риска, характерными клиническими и КТ-признаками с высокой вероятностью свидетельствует об ИА. С другой стороны, выделение *A. niger* из респираторных субстратов нередко свидетельствует не об инвазивном процессе, а о колонизации дыхательных путей. Некоторые виды *Aspergillus* отличаются сниженной чувствительностью к антимикотикам. Например, устойчивый к амфотерицину В *A. terreus* у разных категорий больных составляет от 3 до 16% возбудителей ИА. Кроме того, сниженная чувствительность к амфотерицину В характерна для *A. nidulans* (*A. nidullelus*). При длительной антифунгальной терапии следует учитывать возможность развития вторичной резистентности *A. fumigatus* к итраконазолу [4, 11, 23].

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена (> 6,0 г/л) и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично [1].

**Критерии диагностики.** Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, радиологических признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ или выявлением антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови, БАЛ.

Критерии диагностики ИА:

ИА легких — КТ-, рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ или выявлением антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови, БАЛ;

ИА придаточных пазух носа — КТ-, рентгенографические признаки инвазивного микоза придаточных пазух носа в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух.

### Прогноз

При ИА летальность без лечения достигает 100%. При проведении лечения летальность в 1960–1995 гг. составляла 86%, в настоящее время — около 50%. Кроме раннего адекватного лечения важными условиями являются завершение периода нейтропении и устранение (снижение выраженности) ятрогенной иммуносупрессии. Следует учитывать заболевание или состояние, на фоне которого развился ИА. Например, у реципиентов алло-ТКСК и больных апластической анемией эффективность лечения остается низкой. Кроме того, летальность значительно увеличивается при развитии гематогенной диссеминации, особенно с поражением ЦНС. У реципиентов ТКСК факторами, ассоциированными с летальным исходом при ИА, являются возраст 12–35 лет,

диссеминация ИА, наличие плеврита, моноцитопения  $<0,12 \times 10^9/\text{л}$ , применение стероидов в течение 2 мес до ИА, применение стероидов в дозе 2 мг/кг/сут, а также неконтролируемая РТПХ [10, 12].

### Лечение

Лечение ИА легких состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического вмешательства. При выявлении диагностических признаков ИА лечение должно быть начато как можно быстрее. Кроме лечения установленного заболевания возможно назначение эмпирической (высокий риск ИА, есть предполагаемые клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной (высокий риск ИА, есть предполагаемые лабораторные признаки, нет клинических признаков) терапии, а также первичной и вторичной профилактики.

**Антифунгальная терапия.** В данной статье представлены только препараты, разрешенные в настоящее время для применения в нашей стране (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, вориконазол, итраконазол и каспофунгин). Следует отметить, что в настоящее время чрезвычайно интенсивно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые антимикотики, поэтому в ближайшие годы появятся дополнительные препараты для лечения ИА [11].

Амфотерицин В относится к полиеновым антимикотикам. Он связывается с эргостеролом цитоплазматической мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки гриба. В течение длительного времени амфотерицин В был единственным препаратом для лечения инвазивных микозов, несмотря на недостаточную эффективность и высокую токсичность. С появлением новых, более эффективных и безопасных антимикотиков амфотерицин В перестал быть препаратом выбора для лечения ИА. Липидный комплекс амфотерицина В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью.

Азолы (вориконазол, итраконазол) ингибируют цитохром Р450-зависимую  $14\alpha$ -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент цитоплазматической мембраны. Дефицит эргостерола ведет к нарушению целостности цитоплазматической мембраны и гибели клетки гриба.

Каспофунгин — представитель нового класса антимикотиков, ингибиторов синтеза глюкана или эхинокандинов. Каспофунгин быстро и необратимо блокирует фермент 1,3-бета-глюкансинтетазу, что приводит к нарушению синтеза важного компонента клеточной стенки 1,3-бета-глюкана и гибели клетки гриба. У млекопитающих такой фермент отсутствует, что снижает частоту нежелательных явлений.

Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными — каспофунгин, стандартный или липидный амфотерицин В, а также итраконазол. При неэффективности начальной терапии возможно применение комбинации каспофунгина в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В. Комбинированную терапию в качестве лечения первой линии используют у больных с очень плохим прогнозом, например при алло-ТКСК или тяжелой апластической анемии. Итраконазол обычно назначают после стабилизации состояния больного [2].

Эффективность вориконазола в лечении ИА доказана в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании [24]. По сравнению с амфотерицином В в сочетании с другими препаратами лечение вориконазолом было достоверно более эффективным как при пульмональном, так и при экстрапульмональном аспергиллезе, а также у различных категорий больных (реципиентов алло- и аутологичного костного мозга, пациентов с нейтропенией и без нее и т.д.). Лечение вориконазолом сопровождалось достоверным увеличением выживаемости пациентов (70,8% против 57,9,  $p=0,02$ ). Частота обусловленных аспергиллезом летальных исходов при лечении вориконазолом была более чем в 2 раза меньше (13%), чем при использовании препаратов сравнения (29%). Нежелательные явления при использовании вориконазола возникали достоверно реже, чем при использовании препаратов сравнения (13,4% против 24,3%,  $p=0,008$ ).

Лечение обычно начинают с внутривенного введения вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможно применение таблетированной формы препарата. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, не следует назначать вориконазол больным, получающим рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается [25].

Эффективность каспофунгина установлена в контролируемом исследовании у больных с ИА, рефрактерным к обычному или липидному амфотерицину В, или итраконазолу. При использовании каспофунгина более 7 сут ответ был получен у 56% пациентов. Каспофунгин назначают как в качестве монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом или липидным амфотерицином В. Имеются сообщения об эффективном применении каспофунгина при ИА в качестве препарата первой линии [26–29].

В течение многих лет амфотерицин В был единственным препаратом для лечения ИА. Однако его применение ограничивают дозозависимая нефротоксичность, инфузионные реакции и недостаточная эффективность. В настоящее время амфотерицин В уступил свое место более эффективным и безопасным препаратам — вориконазолу и каспофунгину. При лечении ИА стартовая доза амфотерицина В у больных, не получающих циклоспорин А, обычно составляет 1,0 мг/кг/сут. При прогрессировании заболевания и хорошей переносимости препарата возможно повышение его дозы до 1,5 мг/кг/сут. У пациентов, получающих циклоспорин А, рекомендуют применение других препаратов, в том числе каспофунгина или липидного амфотерицина В, в связи с высоким риском развития почечной недостаточности. При необходимости использования амфотерицина В у таких больных его стартовая доза составляет 0,8 мг/кг/сут с последующим повышением до 1,0 мг/кг/сут. В этом случае показано тщательное мониторирование функции почек и уровня циклоспорина А в сыворотке крови. Для снижения нефротоксичности амфотерицина В применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отменяют другие нефротоксичные препараты. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют. Однако при проведе-

нии хронического гемодиализа амфотерицин В применяют в обычной дозе — 1–1,5 мг/кг/сут [2, 4, 5].

Липидный комплекс амфотерицина В назначают вместо обычного амфотерицина В пациентам с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного амфотерицина В, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакций на внутривенную инфузию. Их эффективность при ИА сравнима с таковой стандартного амфотерицина В, но частота нежелательных явлений, в том числе нефротоксичности, ниже [11].

Итраконазол обычно назначают при стабилизации состояния больного после начального применения вориконазола, амфотерицина В или каспофунгина. В связи с переменной биодоступностью капсул итраконазола рекомендуют применение раствора этого препарата для перорального приема. Кроме того, итраконазол назначают при стабильном состоянии больного и отсутствии факторов риска летального исхода в момент диагностики ИА. При назначении итраконазола необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Например, одновременное применение рифампицина и других индукторов ферментов цитохрома Р450 приводит к резкому снижению концентрации итраконазола в плазме и тканях. Дозу циклоспорина А при назначении итраконазола следует уменьшить вдвое, а затем тщательно мониторировать уровень циклоспорина А в плазме [2].

#### Лечение ИА легких

Препарат выбора:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг/сут до стабилизации состояния больного, затем итраконазол по 400 мг/сут в течение 2–6 мес;
- липидный комплекс амфотерицина В по 3–5 мг/кг/сут;
- у клинически стабильных больных итраконазол по 600 мг/сут — 4 дня, затем по 400 мг/сут в течение 2–6 мес.

Комбинированная терапия:

- каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным комплексом амфотерицина В;
- хирургическое лечение;
- устранение или снижение выраженности факторов риска.

Оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения применяют альтернативные препараты или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия, например, вориконазол и каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин. Положительными особенностями комбинированной антифунгальной терапии являются возможное повышение эффективности, обусловленное различными механизмами действия препаратов, различиями в фармакокинетике и фармакодинамике, снижение токсичности антимикотиков, уменьшение продолжительности лечения, увеличение спектра действия при эмпирической терапии, а также снижение риска развития резистентности возбудите-

лей. Вместе с тем эффективность комбинированной терапии не доказана в контролируемых исследованиях, а одновременное применение новых антимикотиков значительно увеличивает стоимость лечения. В ретроспективных исследованиях показано, что при рефрактерном к липосомальному амфотерицину В ИА эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным амфотерицином В составила от 46 до 60%. В другом ретроспективном исследовании комбинированная терапия вориконазолом и каспофунгином у больных с рефрактерным в начальной терапии ИА приводила к достоверному повышению выживаемости больных и снижению атрибутивной летальности [13, 26, 27, 30, 31].

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Обычная продолжительность антифунгальной терапии — не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией, например, при РТПХ у реципиентов алло-ТКСК, необходимо более длительное лечение [2].

**Устранение или снижение выраженности факторов риска** достигается в основном успешным лечением основного заболевания, а также, при возможности, отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров.

Возможность медикаментозной коррекции иммунных нарушений при лечении инвазивных микозов продолжают изучать. У больных с длительной нейтропенией широко применяют гранулоцитарный (филграстим, ленограстим) или гранулоцитарно-макрофагальный (молграмостим) колониестимулирующие факторы (Г- или ГМ-КСФ), хотя их эффективность в лечении инвазивных микозов не была показана в контролируемых клинических исследованиях. Более того, использование Г-КСФ (но не ГМ-КСФ) у реципиентов алло-ТКСК может увеличивать длительность иммуносупрессии. Результаты применения трансфузии гранулоцитов для лечения ИА у больных с нейтропенией противоречивы, их эффективность не подтверждена в контролируемых клинических исследованиях. Эффективность применения рекомбинантного гамма-интерферона для профилактики и лечения ИА была установлена только у больных хронической гранулематозной болезнью, имеются лишь единичные публикации об эффективном применении рекомбинантного гамма-интерферона при ИА у больных с нейтропенией или реципиентов ТКСК [11, 32].

Основными показаниями для **хирургического лечения**, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого являются высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Кроме того, удаление одиночных очагов поражения легких показано для снижения риска рецидива ИА во время высокодозной цитостатической терапии или алло-ТКСК. Наконец, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза.

Массивное легочное кровотечение является непосредственной причиной летального исхода у 10–15% умерших от ИА больных. Основной причиной легочных кровотечений при ИА считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus spp.* поражение сосудов. Легочные кровотечения обычно возникают по завершении периода нейтропении,

когда выделяемые гранулоцитами протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах аспергиллезной инфекции. Если такие очаги расположены вблизи от легочной артерии и ее ветвей, перфорация стенки сосуда может вызвать тяжелое кровотечение. Поэтому при выявлении аспергиллезных очагов вблизи крупных сосудов показано проведение хирургической операции до завершения периода нейтропении. Установлено, что частота осложнений при проведении оперативного вмешательства, например лобэктомии, во время нейтропении невелика. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков.

Удаление одиночных очагов поражения легких совместно с вторичной антифунгальной профилактикой снижает риск рецидива ИА во время последующей высокодозной цитостатической терапии или алло-ТКСК. В этих случаях хирургическое вмешательство проводят после завершения периода нейтропении и стабилизации состояния больного на фоне антифунгальной терапии. Наконец, получение материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза, особенно при неэффективности других диагностических мероприятий. Обычно проводят торакоскопическую резекцию очага [1, 2].

**ИА придаточных пазух носа** является тяжелым заболеванием, летальность при котором варьирует от 20% у больных с ремиссией острого лейкоза до 70–90% у пациентов с рецидивом острого лейкоза и реципиентов алло-ТКСК. Исход аспергиллезного синусита в значительной степени зависит от завершения нейтропении и иммуносупрессии. Без адекватной антифунгальной терапии и купирования нейтропении и иммуносупрессии распространенность поражения увеличивается, в процесс вовлекаются орбита и головной мозг, после чего вероятность излечения невелика [5].

Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Обычно в начале используют вориконазол или липидный амфотерицин В, в качестве альтернативы — каспофунгин и амфотерицин В, а после стабилизации состояния больного — итраконазол. При неэффективности начального лечения используют сочетание вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина. Продолжительность применения антимикотиков зависит от клинической ситуации и обычно превышает 3 мес. При подостром или хроническом течении аспергиллеза придаточных пазух носа антифунгальную терапию можно начинать с итраконазола.

#### **Лечение инвазивного аспергиллеза придаточных пазух носа**

##### *Препараты выбора:*

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- липидный комплекс амфотерицина В по 3–5 мг/кг/сут.

##### *Альтернативные препараты:*

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг/сут.

*Комбинированная терапия:* сочетания вориконазола и липидного комплекса амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина.

У клинически стабильных больных или при хроническом течении заболевания: итраконазол раствор для перорального приема по 600 мг/сут — 4 дня, затем по 400 мг/сут.

##### *Хирургическое лечение.*

*Устранение или снижение* выраженности факторов риска.

Кроме антифунгальной терапии показано хирургическое удаление некротизированных тканей, хотя радикальное хирургическое вмешательство может сопровождаться тяжелыми осложнениями и не приводит к повышению общей эффективности лечения [2].

**Аспергиллез головного мозга.** Церебральный аспергиллез обычно является проявлением диссеминированного заболевания, характеризуется неспецифическими симптомами, поздней диагностикой и высокой летальностью. Кроме того, postponение антимикотиков в очаг поражения часто затруднено в связи с низкой пенетрацией некоторых препаратов через гематоэнцефалический барьер и окклюзией сосудов ангиоинвазивными *Aspergillus spp.*

При лечении аспергиллеза ЦНС необходимо учитывать особенности фармакокинетики антимикотиков. Амфотерицин В плохо проникает в СМЖ и ткань головного мозга. Липосомальный амфотерицин В плохо проникает в СМЖ, но при использовании в больших дозах может создавать высокие концентрации в ткани головного мозга. Липофильный итраконазол и высокомолекулярный каспофунгин плохо проникают в СМЖ, но создают высокие концентрации в тканях головного мозга. Только вориконазол создает высокие концентрации как в СМЖ, так и в тканях головного мозга.

При исследовании применения вориконазола при аспергиллезе ЦНС его эффективность зависела от основного заболевания и варьировала от 16% у реципиентов алло-ТКСК до 54% у больных гемобластозами.

Препаратом выбора является вориконазол, альтернативными — липосомальный амфотерицин В в высоких дозах и каспофунгин. При неэффективности вориконазола используют сочетания вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина. Итраконазол назначают после стабилизации состояния больных. Лечение продолжают до стойкой стабилизации неврологического статуса и размеров очагов поражения на КТ или МРТ головного мозга (отсутствия редукции размеров очагов в течение 3 мес терапии). Обычная продолжительность антифунгальной терапии — не менее 6–12 мес.

#### **Лечение аспергиллеза головного мозга**

##### *Препарат выбора:*

- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

##### *Альтернативные препараты:*

- липосомальный амфотерицин В по 5–15 мг/кг/сут;
- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут.

*Комбинированная терапия:* сочетания вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина.

Итраконазол раствор для перорального приема по 800 мг/сут — после стабилизации состояния больного.

*Хирургическое лечение.*

*Устранение или снижение* выраженности факторов риска.

Открытое или стереотаксическое хирургическое вмешательство с удалением очага поражения или дренированием абсцесса является важным компонентом успешного лечения аспергиллеза ЦНС. Вместе с тем возможность его проведения определяется тяжестью состояния больного, количеством и локализацией очагов поражения и др. [11, 17, 25, 33].

**Аспергиллезный остеомиелит.** Важным условием успешного лечения является хирургическое удаление пораженных тканей. Кроме того, хирургическое вмешательство позволяет верифицировать диагноз.

#### **Лечение аспергиллезного остеомиелита**

*Препарат выбора:*

- итраконазол раствор для перорального приема по 400 мг/сут — в течение 6–18 мес.

*Альтернативные препараты:*

- амфотерицин В по 0,8–1,0 мг/кг/сут в течение 2–4 нед, затем по 0,5 мг/кг/сут или по 1 мг/кг через день.

*Хирургическое лечение.*

*Устранение или снижение* выраженности факторов риска.

Препаратом выбора для антифунгальной терапии аспергиллезного остеомиелита является итраконазол, концентрация которого в костях в 2–3 раза выше концентрации в плазме. Амфотерицин В не так хорошо проникает в кости, его применяют как альтернативный препарат. Роль новых антимикотиков (вориконазол, каспофунгин) и липидных амфотерицинов В в лечении аспергиллезного остеомиелита недостаточно определена. Антифунгальная терапия должна быть длительной, обычно ее продолжительность составляет от 6 до 18 мес [2].

У реципиентов алло-ТКСК эффективность лечения ИА остается неудовлетворительной. При использовании амфотерицина В общая летальность составляет 90%, при продолжительности лечения более 2 нед — 77%. По другим данным, при использовании амфотерицина В выживаемость в течение 1 года у реципиентов алло-ТКСК с ИА составила 7%, без аспергиллеза — 54%. Прогностическими факторами летального исхода являются прогрессирующая РТПХ, а также применение высоких доз стероидов (преднизолон  $\geq 2,0$  мг/кг/сут) и выраженная моноцитопения ( $\leq 0,12 \times 10^9$ /л) во время выявления аспергиллеза. Применение амфотерицина В в качестве монотерапии у этих пациентов не рекомендуют. Показано назначение вориконазола, при его неэффективности в течение 4–7 сут — комбинированная терапия. Применение антимикотиков следует продолжать до завершения выраженной иммуносупрессии, т.е. до купирования прогрессирующей РТПХ, прекращения использования высоких доз стероидов и пр. [11–13, 26].

Важными условиями снижения летальности от ИА являются эмпирическая и превентивная антифунгальная терапия, а также первичная и вторичная антифунгальная профилактика.

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с высоким риском развития ИА и предполагаемыми его клиническими признаками до получения лабораторного подтверждения. В настоящее время установлена эффективность эмпирической антифунгальной терапии у пациентов с рефрактерной к антибиотикам фебрильной

нейтропенией. У других категорий больных эффективность данного применения антимикотиков не определена. При принятии решения об эмпирическом назначении антимикотиков важное значение имеет определение риска развития инвазивного микоза (см. табл. 1). Необходимо отметить, что неоправданное эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивных микозов может сопровождаться побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями, а также повышает стоимость лечения и способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам возбудителей [34].

У больных с нейтропенией показанием к проведению эмпирической антифунгальной терапии является сочетание агранулоцитоза (количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови менее  $0,5 \times 10^9$ /л) и рефрактерной к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия лихорадки неясной этиологии продолжительностью более 4 сут [35].

В настоящее время препаратом для эмпирической антифунгальной терапии при фебрильной нейтропении является каспофунгин. В крупном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании каспофунгин превосходил липосомальный амфотерицин В по эффективности лечения микозов, развившихся до начала терапии (52% против 26%,  $p=0,04$ ), по переносимости, в том числе по частоте связанного с токсичностью прекращения лечения (10,3% против 14,5%,  $p=0,03$ ), а также по выживаемости больных (93% против 89%,  $p=0,05$ ) [36].

#### **Эмпирическая антифунгальная терапия у больных с нейтропенией**

*Препарат выбора:*

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут.

*Альтернативные препараты:*

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- амфотерицин В 0,6–0,7 мг/кг/сут;
- липосомальный амфотерицин В 1–3 мг/кг/сут.

Продолжительность эмпирической антифунгальной терапии должна составлять не менее 7 дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении ( $> 1,0 \times 10^9$ /л) [2, 35].

Превентивную антифунгальную терапию проводят больным с высоким риском развития ИА при выявлении предполагаемых лабораторных и инструментальных признаков (например, аспергиллезного антигена в сыворотке крови и симптома «ореола» на КТ легких) еще до появления клинических признаков (лихорадки, кашля и пр.). Несмотря на то что превентивная антифунгальная терапия активно применяется в различных центрах, ее эффективность не доказана в контролируемых исследованиях. Препарат выбора не определен, обычно используют применяемые в центре схемы лечения ИА. Следует отметить, что неоправданное превентивное применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивных микозов может сопровождаться побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями, повышает стоимость лечения и способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам возбудителей [11].

Превентивную антифунгальную терапию продолжают до исчезновения лабораторных и инструментальных признаков аспергиллеза, а также до завершения периода высокого риска развития аспергиллеза, например, агранулоцитоза.

#### Профилактика рецидива

Основными методами предотвращения развития рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии, проведении ТКСК или сохранении выраженной иммуносупрессии являются применение антимикотиков и хирургическое удаление очагов поражения.

У гематологических и онкологических больных профилактику рецидива следует проводить после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, сопровождающейся нейтропенией или выраженной иммуносупрессией. Обычно используют вориконазол, итраконазол или амфотерицин В. Применение азолов начинают после завершения применения цитостатиков, амфотерицина В — при развитии нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении ( $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или выраженной иммуносупрессии. Если прогнозируется длительная нейтропения, используют Г-КСФ (филграстим, ленограстим) или ГМ-КСФ (молграмостим). В период высокого риска целесообразно проводить регулярное, 2 раза в неделю, определение галактоманна в сыворотке крови. При положительном тесте проводят полное обследование, в том числе КТ легких, с последующей модификацией антифунгальной терапии [2, 19].

Успешная ТКСК у больных, перенесших ИА, возможна только при профилактическом применении антимикотиков. Частота рецидива ИА без адекватной антифунгальной профилактики составляет более 50%. Кроме того, перед ТКСК показано хирургическое удаление одиночных очагов инфекции. Основными препаратами являются вориконазол и раствор итраконазола для перорального приема. Амфотерицин В обычно применяют в период нейтропении, длительное его использование затруднительно в связи с нефротоксичностью. При алло-ТКСК продолжительность вторичной профилактики зависит от выраженности РТПХ, применения стероидов и иммуносупрессоров, наличия цитомегаловирусной инфекции и т.п., обычно она составляет от 4 до 12 мес. В период высокого риска целесообразно проводить регулярное, 2 раза в неделю, определение галактоманна в сыворотке крови [2].

#### Профилактика рецидива:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела  $< 40$  кг) или 400 мг/сут (масса тела  $> 40$  кг);
- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0 мг/кг через день;
- итраконазол раствор для перорального приема по 5–7 мг/кг/сут;

- при длительной нейтропении: Г-КСФ (филграстим, ленограстим) или ГМ-КСФ (молграмостим);
- хирургическое удаление одиночных очагов поражения.

**Первичная профилактика.** Важным компонентом первичной профилактики ИА у больных с длительной нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК является предотвращение контакта с возбудителем (использование палат с НЕРА-фильтрами, обследование больничных помещений и системы вентиляции с последующим устранением источников возбудителя, изоляция больных с факторами риска в период косметического ремонта и пр.). Однако эффективность этих мероприятий может быть недостаточной в связи с предшествующей госпитализации колонизацией дыхательных путей больного *Aspergillus spp.* Кроме того, для реципиентов алло-ТКСК характерно позднее, через 3–6 мес после трансплантации, развитие ИА, и предотвращение контакта с возбудителем для таких больных весьма затруднительно [7, 9].

Применение антимикотиков для первичной профилактики ИА продолжают интенсивно изучать. В настоящее время установлена эффективность первичной антифунгальной профилактики лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития ИА: пациентов с длительной нейтропенией (например, при индукции ремиссии ОМЛ), реципиентов алло-ТКСК и трансплантатов легких, а также больных хронической гранулематозной болезнью. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики ИА не разработаны. Профилактическое применение полиенов (пероральное — амфотерицин В, нистатина, внутривенное — амфотерицин В, ингаляционное — обычного и липидного амфотерицина В) у больных с нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК неэффективно [2, 35].

Применение раствора итраконазола для перорального приема по 5–7 мг/кг/сут снижает частоту развития ИА и атрибутивную летальность у больных с нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК, однако частые нежелательные явления и лекарственные взаимодействия затрудняют длительное использование этого препарата. Продолжительность применения итраконазола у больных с нейтропенией определяется длительностью миелосупрессии. Для реципиентов алло-ТКСК характерно позднее развитие ИА, поэтому продолжительность антифунгальной профилактики должна быть значительно больше, от 3 до 6 мес. В настоящее время проводят исследование эффективности и безопасности применения вориконазола и каспофунгина для первичной профилактики инвазивных микозов у больных с нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК [37].

Эффективность применения Г-КСФ (филграстим, ленограстим) или ГМ-КСФ (молграмостим), рекомбинантного гамма-интерферона для первичной профилактики ИА у больных с нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК не доказана [11, 32].

## Л и т е р а т у р а

1. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 3: 230–40.
2. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. et

- al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 676–709.
3. Масчан А.А. Клиника, диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими забо-

- леванями. Пособие для врачей. М., 2005.
4. Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology. Chichester, N Y, John Wiley & Sons; 1996.

5. Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. (eds.) *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, 2003.
6. Leenders A.C., van Belkum A., Behrendt M. et al. Density and molecular epidemiology of aspergillus in air and relationship outbreaks of aspergillus infection. *Clin Microbiol* 1999;37(6):1752–7.
7. Warris A., Verweij P.E. Clinical implications of environmental sources for *Aspergillus*. *Med Micol* 2005; 43 (Suppl 1): S59–65.
8. Петрова Н.А., Клясова Г.А. Возможные источники аспергиллезной инфекции в гематологической больнице. *Тер арх* 2005;77(7):71–7.
9. Oren I., Haddad N., Finkelstein R., Rowe J.M. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* 2001;66(4):257–62.
10. Prentice H.G., Kibbler C.C., Prentice A.G. Toward a targeted, risk based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110; 273–84.
11. Steinbach W.J., Stevens D.A. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): S157–87.
12. Cordonnier C., Ribaud P., Herbrecht R. et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 966–3.
13. Marr K.A., Boeckh M., Carter R.A. et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797–802.
14. Dimopoulos G., Piagnerelli M., Berre J. et al. Disseminated aspergillosis in intensive care patients: an autopsy study. *J. Chemother.* 2003; 15: 71–5.
15. Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170: 621–5.
16. Lutz B.D., Jin J., Rinaldi M.G. et al. Outbreak of invasive *Aspergillus* infection in surgical patients, associated with a contaminated air-handling system. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):786–93.
17. Schwartz S., Ruhnke M., Ribaud P. et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641–5.
18. Catalano L., Picardi M., Anzivino D. et al. Small bowel infarction by *Aspergillus*. *Haematologia* 1997; 82:182–3.
19. Maertens J., Thenissen K., Verhoef G. et al. Galactomannan and computed tomography based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high-risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 2733–41.
20. Самохвалова М.В. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике микотических поражений легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб., 2005.
21. Pfeiffer C., Fine J., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417–27.
22. Yeo S.F., Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 465–84.
23. Perfect J.R., Cox G.M., Lee J.Y. et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of *Aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824–33.
24. 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; 347:408–15.
25. Pearson M.M., Rogers D., Cleary J.D., Chapman S.W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37:420–32.
26. Johnson M.D., MacDougall C., Ostrosky-Zeichner L. et al. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 693–715.
27. Kantoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E. et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Cancer* 2003; 98: 292–9.
28. Letscher-Bru V., Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513–21.
29. Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory or intolerant to conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563–71.
30. Aliff T.B., Maslak P.G., Jurcic J.G. et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin B. *Cancer* 2003; 97: 1025–32.
31. Maertens J., Glassmacher A., Herbrecht R. et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin combined with other antifungals in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to prior therapy: final data. 45th ICAAC, 2005.
32. Segal B.H., Kwon-Chung J., Walsh T.J. et al. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 507–15.
33. Perfect J.R., Marr K., Walsh T. Voriconazole treatment for less common, emerging or refractory fungal infection. *Clin Infect Dis* 2003;36 1122–31.
34. Wingard J.R. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S38–43.
35. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 Guidelines for the use of the antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–51.
36. Walsh T., Tepler H., Donowitz G.H. et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med*, 2004; 351: 1391–402.
37. Castagnola E., Machetti M., Bucci B., Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; (Suppl. 10): S86–95.
38. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. С.-Пб., Издательский дом СПб МАПО; 2004.
39. Клишко Н.Н. Микозы легких. Пособие для врачей. М., Премьер МТ; 2005.
40. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Васильева Н.В. и др. Возможная этиологическая роль микромицетов — контаминантов жилых и производственных помещений в патогенезе инвазивного аспергиллеза. Описание двух клинических случаев. *Пробл мед микол* 2006;8(1):24–8.
41. Asciglu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14.
42. Johnson L.B., Kauffman C.A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630–7.