

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ НА ОСНОВАНИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

Г.А. Клясова¹, А.А. Масчан², А.В. Веселов³

¹Гематологический научный центр РАМН, Москва; ²ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва; ³НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

Приводится часть рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням по диагностике и лечению легочных поражений при инвазивном аспергиллезе, которые являются самой частой клинической формой аспергиллезной инфекции. В полном виде перевод данного документа опубликован в журнале «Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия». 2008. Т. 10. №2. Грибы рода *Aspergillus* являются важной этиологической причиной жизнеугрожающих инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся пациенты с длительной нейтропенией, развернутыми стадиями ВИЧ-инфекции, наследственными иммунодефицитами состояниями, а также пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и/или пересадки легких. Данный вариант рекомендаций по лечению ИА, разработанный Американским обществом по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America — IDSA) по лечению аспергиллеза сменил рекомендации, опубликованные в 2000 году. Степень доказательности данных по лечению приведена в соответствии со стандартной системой, используемой в руководствах IDSA.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, диагностика, терапия

TREATMENT OF INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS ACCORDING TO RECOMMENDATIONS OF INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA

G.A.Klyaksova, A.A. Maschan, A.V. Veselov

Research Center for Hematology of Russian Academy of Medical Sciences; Federal State Enterprise «Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Russian Public Health, Moscow; Research Institute of antimicrobial chemotherapy, Smolensk

Some recommendations of Infectious Diseases Society of America for diagnosis and treatment of invasive aspergillosis with lung involvement, which is the most frequent clinical manifestation of aspergillar infection.

Full version of recommendations was published in one of the editions of journal “Clinical microbiology and antibacterial chemotherapy” (2008. T. 10. №2). Fungi of *Aspergillus* kin is the main etiologic cause of life-threatening infections in immunocompromised patients, such as patients with prolonged neutropenia, advanced stages of HIV infection, hereditary immunodeficiency states and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and/or lung transplantation. This version of recommendations for treatment of invasive aspergillosis from IDSA (Infectious Diseases Society of America) substituted the former recommendations published in 2000. The level of evidence of treatment data is given in according with standard scheme used in the IDSA guidance.

Key words: invasive aspergillosis, diagnosis, therapy

Введение

Грибы рода *Aspergillus*, считавшиеся нетипичными возбудителями, являются на сегодняшний день важной причиной заболеваемости и инфекционной летальности иммунокомпрометированных пациентов, в частности при легочных поражениях после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также при оппортунистических респираторных и диссеминированных инфекциях. Все клинические рекомендации по лечению аспергиллеза приведены в соответствии со стандартами IDSA (Infectious Diseases Society of America) и службой здравоохранения США по оценке рекомендаций в клинических руководствах (табл. 1).

Микробиология и эпидемиология аспергиллеза

Микроорганизмы. *Aspergillus fumigatus* — наиболее частый возбудитель инвазивного аспергиллеза (ИА), следующими по частоте встречаемости идут *A. flavus*,

A. niger и *A. terreus*. В некоторых медицинских учреждениях чаще всего возбудителем бывает *A. flavus* или *A. terreus*. Для последнего характерна природная резистентность к стандартному амфотерицину В (АмфоВ), однако и *A. flavus*, *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus*, *A. glaucus* также могут быть устойчивыми к данному препарату.

Классификация и определения. Грибы рода *Aspergillus* вызывают поражения, которые традиционно принято разделять на инвазивные, сапрофитические и аллергические. Инвазивные процессы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, чаще всего поражают нижние дыхательные пути, пазухи носа, а также кожу и мягкие ткани. Головной мозг, сердечно-сосудистая система и другие органы и ткани могут поражаться путем гематогенной диссеминации из очагов первичного поражения или путем прямого проникновения из близко расположенных очагов. Сапрофитические по-

Таблица 1. Система градаций, используемых в рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням и службы здравоохранения США

Категория, уровень	Определение
Сила рекомендации	
А	Хороший уровень доказательности для применения рекомендации на практике
В	Средний уровень доказательности
С	Низкий уровень доказательности
Качество доказательства	
I	Доказательства получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследовани-
ях.	
II	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (например, исследованиях типа «случай-контроль» и пр.). К этой группе также относятся данные масштабных серий исследований, в которых проводился систематический анализ, и данные по новым методам терапии, полученные в нерандомизированных исследованиях
III	Доказательства получены в отдельных исследованиях или являются мнением экспертов. В некоторых случаях рекомендации по терапии получены по результатам определения чувствительности при отсутствии клинических данных

ражения представлены отомикозом и легочной аспергиллемой. Аллергические формы включают аллергический аспергиллезный синусит и аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Согласительным комитетом представителей Объединенной группы по инвазивным грибковым инфекциям Европейского общества по изучению и терапии рака (European Organization for Research in Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group — EORTC/IFICG) и Группы по изучению микозов национального института аллергии и инфекционных болезней (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) были выделены три уровня достоверности диагноза инвазивных микозов: доказанный, вероятный и возможный. Доказанный аспергиллез подразумевает наличие гистопатологических признаков инфекции и положительного результата культурального исследования из стерильных в норме биосубстратов. Определение вероятного аспергиллеза включает следующие составляющие: предрасполагающие факторы пациента, клинические проявления (симптомы, данные рентгенологического исследования, компьютерной томографии-КТ) и результаты микробиологических исследований. В представленных рекомендациях под термином «инвазивный аспергиллез» понимается доказанный или вероятный ИА. Доказанная или вероятная инфекция требует выделения патогенного микроорганизма, за двумя исключениями. Первое касается наличия у пациентов типичной гистологической картины, характерной для *Aspergillus*, при отрицательных результатах культурального исследования. Второе исключение состоит в соответствии диагностическим критериям возможного ИА на основании результатов некультуральных исследований (положительный тест на антиген галактоманнана или -глюкана, соответствующие радиологические признаки) у иммунокомпрометированных пациентов с клиническими признаками инфекции, соответствующими диагностическим критериям возможного ИА.

Эти определения в настоящее время совершенствуются, поскольку не охватывают всего спектра ди-

агностики различных вариантов ИА в более широкой популяции иммунокомпрометированных пациентов.

Диагностика. Грибы рода *Aspergillus* хорошо растут на обычной среде и могут быть идентифицированы до вида во многих лабораториях. Культуральное подтверждение важно для дифференциального диагноза аспергиллеза с инфекциями, вызванными другими мицелиальными грибами, например фузариозом и сцедоспориозом. Бронхоальвеолярный лаваж, трансторакальная тонкоигольная чрескожная биопсия или торакоскопия с биопсией под видеонаблюдением являются стандартными диагностическими процедурами для установления диагноза инвазивного легочного аспергиллеза. В образцах жидкостей и тканей, полученных в ходе этих процедур, могут быть культивированы грибы *Aspergillus*, или при прямой микроскопии могут быть выявлены септированные гифы с характерным дихотомичным ветвлением под углом в 45°. При культуральном исследовании или микроскопии возможен ложноотрицательный результат, если пациенты, получают системную противогрибковую терапию, а также в случае неточного определения локализации области поражения, например при бронхоскопии с лаважем или тонкоигольной биопсии. Кроме того, инвазивная диагностика бывает сопряжена с неприемлемо высоким риском у гемодинамически нестабильных пациентов, при тяжелой гипоксии, у пациентов с тромбоцитопенией или нарушением свертывания крови.

Совершенствование КТ-технологии позволило лучше и чаще распознавать типичные симптомы «ореола» и «полумесяца» у иммунокомпрометированных пациентов и значительно облегчило диагностику инвазивного легочного аспергиллеза (ИЛА) у пациентов с гематологическими заболеваниями. Хотя эти рентгенологические признаки являются характерными, они не верифицируют диагноз ИЛА. При поражениях, вызванных другими ангиоинвазивными мицелиальными грибами, а также *Ps.aeruginosa* и представителями семейства *Nocardia*, иногда наблюдаются симптомы «ореола» и другие рентгенологические признаки, свойственные аспергиллезу. Эти характерные

рентгенологические признаки ИЛА хорошо описаны у пациентов с нейтропенией, о диагностическом значении таких симптомов у других иммунокомпрометированных пациентов известно гораздо меньше.

Разработка иммуоферментного метода выявления антигена галактоманнана значительно улучшило диагностику ИА. Галактоманнан в качестве маркера ИА определяется не только в крови, но и в спинномозговой жидкости пациентов с аспергиллезом центральной нервной системы (ЦНС) и в лаважной жидкости из бронхов пациентов с ИЛА, хотя диагностическое значение этого теста в данных условиях пока изучается. Для ранней диагностики используют систематический мониторинг галактоманнана. Чувствительность при обследовании пациентов без нейтропении иногда бывает более низкой, возможно из-за меньшей микотической «нагрузки» или наличия антител к грибам рода *Aspergillus*. Одновременное определение сывороточного антигена галактоманнана и выявление легочных инфильтратов при КТ на ранних стадиях ИЛА улучшают диагностику и позволяют своевременно начать противогрибковую терапию. Ряд факторов, в том числе противогрибковая терапия или профилактика, значительно снижают уровень галактоманнана. Имеются данные о ложноположительных результатах, обусловленных терапией определенными антибиотиками (пиперацillin/тазобактам и амоксициллин/клавулонат), неонатальной колонизацией бифидобактериями, использованием раствора Plasmalyte (полиэлектrolитный раствор) при выполнении бронхо-альвеолярного лаважа и наличием у пациентов других инвазивных микозов, включая микозы, вызванные грибами рода *Penicillium*, а также гистоплазмоз и бластомикоз. Несмотря на эти ограничения, данное исследование является полезным дополнительным методом ранней диагностики ИА, особенно при использовании в качестве серийного скрининга среди пациентов высокого риска.

К другим циркулирующим маркерам, которые потенциально можно использовать для диагностики аспергиллеза, относятся (1→3)-β-D-глюканы, а также грибковая ДНК, выявляемая методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Поскольку другие мицелиальные грибы, такие как представители рода *Fusarium*, *Scedosporium*, различные феоидные грибы и *Zygomycetes* способны вызвать клинически схожие инфекции, по возможности должен быть установлен точный микробиологический диагноз. Для лечения инфекций, вызванных мицелиальными грибами, не относящимися к роду *Aspergillus*, могут потребоваться другие антимикотики, и такие инфекции могут иметь другой прогноз.

Антимикотики, активные

в отношении инвазивного аспергиллеза

За последнее десятилетие значительно возросло число исследований противогрибковой терапии и были внедрены в клиническую практику несколько новых препаратов, активных в отношении ИА: вориконазол, АмфоВ и его липидные формы (липидный комплекс амфотерицина В - ABLC, липосомальный

амфотерицин В - L-AMB и коллоидная дисперсия амфотерицина В - ABCD), каспофунгин, итраконазол и позаконазол. Отметим, что в настоящее время липосомальный АМВ и коллоидная дисперсия АМВ в России не зарегистрированы.

В США для первой линии терапии ИА утверждены только вориконазол и стандартный АмфоВ. Липидные формы, итраконазол и каспофунгин одобрены в качестве препаратов резерва. Позаконазол показан для профилактики ИА у больных острым миелолейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим синдромом (МДС) с нейтропенией, а также пациентам с реакцией «трансплантат - против хозяина» (РТПХ) после алло-ТГСК. Позаконазол также одобрен в Евросоюзе для лечения ИА, рефрактерного к терапии различными формами АмфоВ или итраконазолом. Эхинокандины микафунгин и анидулафунгин активны *in vitro*, *in vivo* и в клинических условиях при аспергиллезе. Выбор препаратов при ведении пациентов с ИА представлен в таблице 2.

АмфоВ, АМВ

АМВ является натуральным полиеновым макролидным антибиотиком, который не всасывается при приеме внутрь. Основной механизм действия АМВ реализуется за счет его связывания с эргостеролом в клеточной стенке большинства клинически значимых, что приводит к формированию ионных каналов, набуханию и гибели грибковой клетки. АМВ также связывается, хотя и в меньшей степени, с холестерином (главный стерол клеточной мембраны млекопитающих), в результате возникает повреждение клеток. Вызываемое АМВ окислительное повреждение клеток запускает также каскад окислительных реакций, связанных с липопероксидацией клеточной мембраны. АМВ *in vitro* и *in vivo* активен в отношении практически всех грибов рода *Aspergillus*, за исключением большинства штаммов *A. Terreus*, которые, как правило, резистентны к АМВ *in vitro*, *in vivo* и в клинических условиях.

После внутривенного введения, прежде чем распределиться преимущественно в ретикулоэндотелиальных тканях (печень, селезенка, костный мозг и легкие) и почках, стандартный АмфоВ в высокой степени связывается с белками плазмы. Пиковая концентрация в плазме составляет 2-4 мкг/мл, что достигается после внутривенной инфузии препарата из расчета 1 мг/кг массы тела. Характерен медленный клиренс из плазмы с -периодом полувыведения, равным 24-48 ч и терминальным периодом полувыведения ≥15 дней. Несмотря на то, что концентрации в спинномозговой жидкости почти неопределимы, стандартной АМВ проявляет активность в лечении ряда грибковых инфекций ЦНС, так как способен проникать в инфицированную ткань мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер.

Стандартный АмфоВ может вызывать острые инфузионные реакции и дозозависимую нефротоксичность. Инфузионные реакции включают лихорадку, озноб, миалгию, артралгию, тошноту, рвоту, головные

Таблица 2. Выбор препаратов при ведении пациентов с ИА

Локализация ИА	Лечение		Комментарии
	Препараты первоочередного выбора	Препараты второй линии	
Инвазивный ИЛА	Вориконазол (6 мг/кг в/в каждые 12 ч в течение 1-го дня, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 ч; внутрь по 200 мг каждые 12 ч)	L-AMB (3—5 мг/кг сут в/в); ABLC (5 мг/кг сут в/в); каспофунгин (в 1-й день 70 мг в/в, затем 50 мг сут в/в); микафунгин (100-500 мг в сутки в/в); позаконазол (200 мг 4 р/сут, затем 400 мг 2 р/сут внутрь после стабилизации заболевания); итраконазол (доза зависит от лег-формы)	Комбинация препаратов в качестве начальной терапии не рекомендуется для рутинной практики в связи с недостатком клинических данных; добавление другого препарата или переход на препарат другого класса в качестве терапии «спасения» в индивидуальном порядке; доза вориконазола у детей 5—7 мг/кг в/в каждые 12 ч и для каспофунгина 50 мг/м ² сут; ограниченный клинический опыт применения анидулафунгина; доза позаконазола у детей не установлена; показания к хирургическому вмешательству представлены в табл. 3
ИА околоносовой пазух	То же, что и для ИЛА	То же, что и для ИЛА	То же, что и для ИЛА
Трахеобронхиальный аспергиллез	То же	То же	То же
Хронический некротизирующий легочный аспергиллез (подострый ИЛА)	То же	То же	Так как хронический некротизирующий легочный аспергиллез требует продолжительного курса лечения, измеряемого в месяцах, следует отдать предпочтение пероральным триазолам (вориконазол или итраконазол)
Аспергиллез ЦНС	То же	То же	Данная инфекция связана с самыми высокими показателями летальности среди всех форм ИА; взаимодействие препарата с противосудорожными средствами
Аспергиллезная инфекция сердца (эндо-, мио- и перикардит)		То же	Поражения эндокарда, вызванные грибами рода <i>Aspergillus</i> , требуют хирургической санации; аспергиллезный перикардит, как правило, требует перикардэктомии
Аспергиллезный остеомиелит и септический артрит		То же	Для достижения эффекта терапии необходима хирургическая резекция девитализированной части кости и хряща
Аспергиллезная инфекция глаза (кератит и эндофтальмит)	Показан AMB внутриокулярно с частичной резекцией стекловидного тела	То же; ограниченные данные по эхинокандинам	Системная терапия может быть эффективной в лечении эндофтальмита; офтальмологическое вмешательство и ведение показано при всех формах инфекции глаз; в случае кератита показана топическая терапия
Аспергиллез кожи		То же	При возможности показана хирургическая резекция
Аспергиллезный перитонит		То же	—
Эмпирическая и превентивная противогрибковая терапия	L-AMB (3 мг/кг/сут в/в); каспофунгин (в 1-й день 70 мг в/в, затем 50 мг/сут в/в); итраконазол (200 мг каждый день в/в или 200 мг 2 раза в сутки); вориконазол (в 1-й день 6 мг/кг в/в каждые 12 ч, затем 3 мг/кг в/в каждые 12 ч; доза для перорального приема — 200 мг каждые 12 ч)	—	Превентивная терапия является логическим продолжением эмпирической противогрибковой терапии у пациентов группы высокого риска с признаками инвазивной грибковой инфекции (например, легочный инфильтрат или положительный результат определения антигена галактоманнана)
Профилактика ИА	Позаконазол (200 мг каждые 8 ч)	Итраконазол (200 мг каждые 12 ч в/в в течение 2 дней, затем 200 мг каждые 24 ч в/в) или итраконазол (200 мг внутрь каждые 12 ч), микафунгин (50 мг/сут)	Эффективность профилактики позаконазолом показана у пациентов группы высокого риска (с РТПХ и с нейтропенией на фоне острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома)

Продолжение табл. 2

Локализация ИА	Лечение		Комментарии
	Препараты первоочередного выбора	Препараты второй линии	
Аспергиллема g	Терапевтическое и хирургическое лечение не показано	Итраконазол или вориконазол, как и при ИЛА	Роль лекарственной терапии при аспергиллеме неясна; проникновение в предсуществующие полости может быть минимальным для АМВ и высоким для итраконазола
Хронический полостной легочный аспергиллез g	Итраконазол или вориконазол	То же, что и для ИЛА	У большинства пациентов имели место врожденные иммунные дефекты; может потребоваться длительная терапия; хирургическая резекция способна привести к серьезным осложнениям; отдельные случаи ответа на применение γ -интерферона
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	Итраконазол	Вориконазол внутрь (200 мг внутрь каждые 12 ч) или позаконазол (400 мг 2 раза в сутки)	Кортикостероиды — основа терапии; применение итраконазола может снизить применяемую дозу кортикостероидов
Аллергический аспергиллезный синусит	Ничего или итраконазол	Некоторые данные о других препаратах	—

Примечание. а — оптимальная продолжительность терапии для большинства случаев аспергиллеза до конца не определена. Большинство экспертов предлагают лечить легочную форму инфекции до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических признаков. Другие факторы включают в себя локализацию инфекции (например, остеомиелит), уровень иммуносупрессии и продолжительность заболевания. Устранение иммуносупрессии, если возможно, важно для благоприятного исхода при ИА; b — альтернативная терапия (или терапия «спасения») при неэффективности или непереносимости начальной терапии; с — микафунгин оценивался в качестве терапии «спасения» при ИА, однако изучение препарата в отношении данного показания продолжается и доза его не установлена; d — позаконазол одобрен в качестве терапии резерва ИА в странах Евросоюза, но не оценивался в качестве начальной терапии ИА; e — доза итраконазола при лечении ИЛА зависит от формы препарата. Доза для таблеток составляет 600 мг/сут в течение 3 дней, затем по 400 мг/сут. Хотя имели место несколько случаев использования раствора для перорального применения, он не показан для лечения ИА. Парентеральная форма изучена у ограниченного числа пациентов с использованием дозы 200 мг в/в каждые 12 ч в течение 2 дней, затем по 200 мг ежедневно (является ли эта доза оптимальной, пока не установлено); f — в большинстве этих случаев в качестве начальной терапии был АМВ. Хотя при применении вориконазола в рандомизированных исследованиях у пациентов в большинстве случаев был ИЛА, успешное лечение других внелегочных и диссеминированных форм инфекции позволяет предположить, что вориконазол может быть также эффективен при данных состояниях, поэтому он рекомендуется в качестве начальной терапии у большинства таких пациентов; g — более новая классификация делит аспергиллемы на два вида: хроническая полостная и единичная. Последняя не требует противогрибковой терапии, но необходимо хирургическое лечение при ряде условий; первая требует длительной противогрибковой терапии.

боли и бронхоспазм. Обусловленная препаратом нефротоксичность характеризуется азотемией, потерей с мочой калия и магния, тубулярным ацидозом и гипостенурией. Азотемия часто развивается при использовании максимальных дозировок, применяющихся в лечении ИА, особенно опасно совместное применение с другими нефротоксичными препаратами, главным образом циклоспорином и такролимусом.

Липидные формы

К данной группе препаратов, одобренных в США и Евросоюзе, относятся ABCD (Амфоцил или Амфотек), ABLC (Абелцет), L-AMB (Амбизом). Более низкая нефротоксичность данных форм по сравнению со стандартной формой АМВ позволяет применять более высокие дозы, которые необходимы для адекватной противогрибковой активности, так как амфотерицин должен высвободиться из синтетических фосфолипидов, что позволит достаточному количеству препарата достигнуть очага инфекции.

Каждая липидная форма имеет отличные от стандартного АмфоВ фармакокинетические параметры в плазме крови. Все три липидные формы распределяются в основном в ретикулоэндотелиальных тканях

и оказывают меньшее повреждающее воздействие на почки. Это происходит потому, что в почках меньшее количество амфотерицина высвобождается из липосомальных носителей, так как синтетические фосфолипиды имеют более высокое сродство к амфотерицину, чем холестерин мембран почечных эпителиальных клеток.

Инфузионные реакции, такие как лихорадка и озноб, реже встречаются при использовании L-AMB, чем стандартного АмфоВ. Однако индивидуальные случаи возникновения чувства дискомфорта за грудиной, респираторного дистресс-синдрома и острой боли в подреберье все же отмечались при инфузии L-AMB. В сравнительном исследовании эпизоды гипоксии, связанные с лихорадкой и ознобами, чаще развивались при терапии ABCD, чем у получающих стандартный АмфоВ. Умеренное повышение уровня сывороточного билирубина и щелочной фосфатазы наблюдалось при использовании всех трех липидных форм АМВ. Идиосинкратические реакции на применение одной липидной формы препарата не являются противопоказанием к использованию другой.

ABLC и ABCD одобрены в дозах 5 мг/кг/сут и 3–4 мг/кг/сут, а L-AMB в дозе 3–5 мг/кг/сут в качестве тера-

пии «спасения» при ИА. В дозе 3 мг/кг/сут L-AMB использовался для эмпирической противогрибковой терапии у длительно лихорадящих пациентов с нейтропенией. Оптимальная доза для лечения ИА не установлена ни для одной из липидных форм АМВ. Хотя многие эксперты предпочитают более высокие дозы для лечения подтвержденной инфекции, данных контролируемых исследований, которые бы обосновывали применение более высоких доз, нет. Недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование L-AMB, в котором сравнивали две его дозы (3 мг/кг/сут и 10 мг/кг/сут) в качестве начальной терапии доказанных и вероятных случаев ИА у 201 пациента, продемонстрировало сравнимые показатели выживаемости и совокупного ответа на терапию. В группе больных, получающих более высокую дозу, отмечалась большая частота развития токсических реакций. Взаимосвязь дозы и ответа на терапию для ABLC и ABCD изучена недостаточно. Являются ли более высокие дозы липидных форм АМВ эффективными при лечении аспергиллеза ЦНС, а также при других локализациях инфекции, также достоверно не установлено. Одинаковые дозировки липидных форм приводят к равноценным плазменным концентрациям АМВ у детей и взрослых пациентов.

Антимикотики из группы триазолов

Антимикотики из группы триазолов представляют собой синтетические соединения, имеющие более одного триазольного кольца, присоединенного к изобутильному ядру (например, вориконазол, равуконазол и изавуконазол) или к ассиметричному углеродному атому с липофильным комплексом смешанной ароматической цепи (итраконазол и позаконазол). Эти два класса триазолов отличаются по фармакодинамическим параметрам и механизмам резистентности. Флуконазол, который также является противогрибковым триазолом, неэффективен при ИА. Вориконазол одобрен FDA в качестве препарата выбора при лечении ИА. Позаконазол одобрен FDA для профилактики ИА у пациентов с нейтропенией, получающих химиотерапию с целью индукции ремиссии при ОМЛ или МДС, а также у пациентов после алло-ТГСК с РТПХ. Противогрибковые триазолы подавляют биосинтез эргостерола, ингибируя цитохром-Р450-зависимый фермент ланостерол-14--деметилазу, в результате чего повреждается функция клеточной мембраны и происходит гибель грибковой клетки или подавление ее роста и репродукции. Триазолы также подавляют цитохром-Р450-зависимые ферменты дыхательной цепи грибковых клеток. Противоаспергиллезные триазолы активны *in vitro* и *in vivo* в отношении всех типичных видов *Aspergillus*. Хотя некоторые штаммы *A. fumigatus* оказались резистентными к итраконазолу, резистентность к противоаспергиллезным триазолам пока нехарактерна, однако недавние исследования подтверждают, что не исключено нарастание уровня резистентности.

Вориконазол

Вориконазол выпускается в форме таблеток или раствора для внутривенного введения на основе цикло-

декстрина сульфобутилового эфира. В плазме раствор диссоциирует на сульфобутиловый эфир и вориконазол. Так как циклодекстрин выводится через почки, у лиц с почечной недостаточностью может происходить его кумуляция. Последствия аккумуляции в плазме сульфобутилового эфира циклодекстрина в настоящее время неизвестны, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при внутривенном назначении препарата пациентам с нарушением функции почек (С-III). Соответствующие положительные стороны и потенциальные риски назначения парентерального раствора вориконазола при лечении ИА в условиях нарушения функции почек должны оцениваться индивидуально для каждого пациента. Это не относится к приему вориконазола внутрь. Форма для перорального приема имеет хорошую биодоступность как при приеме натощак, так и после еды. Вориконазол хорошо распределяется в тканях, создавая концентрации в ЦНС равные 50% от содержания в плазме. Период полувыведения около 6 ч позволяет принимать препарат 2 раза в сутки. Вориконазол метаболизируется в печени, при этом только 5% препарата выводятся почками в неизменном виде. Обладает нелинейной фармакокинетикой с показателями максимальной плазменной концентрации и площадью под фармакокинетической кривой, увеличивающимися непропорционально повышению дозы. Вориконазол является одновременно и субстратом и ингибитором систем цитохромов Р2С19, Р2С9 и Р3А4. Для предотвращения нежелательных лекарственных взаимодействий необходимо иметь информацию о других принимаемых пациентом препаратах. Аллельный полиморфизм в системе цитохрома Р2С19 может проявиться фенотипически в более быстром или медленном метаболизме вориконазола, поэтому возможны значительные вариации концентраций препарата в плазме. Полиморфизм единичного нуклеотида, ведущий к снижению метаболизма, чаще встречается среди индийского азиатского населения.

Лечение ИА вориконазолом начинают с нагрузочной дозы 6 мг/кг в/в каждые 12 ч (2 дозы), затем по 4 мг/кг каждые 12 ч. Эти дозы выше, чем обычно назначаемые при пероральном приеме (200 мг каждые 12 ч). Пероральная терапия вориконазолом в дозе 4 мг/кг в таблетках соответствующего размера может быть приравнена к стандартной внутривенной дозе (В-III), но применение перорального вориконазола в таких дозах еще до конца не изучено. Так как пациенты в ходе оригинальных рандомизированных клинических исследований изначально получали внутривенную терапию вориконазолом, для достижения результатов, аналогичных полученным в данных исследованиях, лечение, если возможно, следует начинать с парентерального введения препарата. Поскольку у детей имеет место более быстрый метаболический клиренс, дозы вориконазола у них должны быть выше. Поддерживающая доза вориконазола у детей составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки, она рекомендуется Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency — EMEA) для достижения concentra-

ций препарата в плазме, сравнимых с таковыми у взрослых. Режимы с применением нагрузочных доз в педиатрической практике еще до конца не изучены. Определение уровня препарата в сыворотке крови, особенно при назначении пероральной терапии, может быть полезным для оценки потенциальной токсичности или для регистрации адекватной лекарственной нагрузки, особенно при прогрессировании инфекции (В-III).

Нежелательные явления вориконазола включают: преходящие расстройства зрения (главным образом, фотопсия); гепатотоксичность (повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы и уровня печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови), которая может стать причиной снижения дозы; кожную сыпь (обычно на участках тела, подверженных инсоляции); зрительные галлюцинации и др.

Итраконазол

Итраконазол выпускается в виде капсул, перорального раствора в гидроксипропил-β-циклодекстрине (HPCD) и парентерального раствора, который также содержит HPCD в качестве растворителя. Парентеральная форма в России не зарегистрирована. Абсорбция активного вещества при приеме капсул, которой способствует низкий уровень pH желудка и пищевых жиров, может изменяться и становиться минимальной при приеме препарата натощак, особенно у пациентов с гранулоцитопенией на фоне онкологических заболеваний и пациентов с пониженной кислотностью желудка. Использование препарата у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями не рекомендуется. Показатели абсорбции лучше при приеме капсул с пищей.

Раствор итраконазола при приеме внутрь обладает более стабильной биодоступностью, которая улучшается, если принимать натощак. Системная абсорбция транспортной субстанции (циклодекстрина) незначительна.

Итраконазол интенсивно метаболизируется в печени и экскретируется в виде метаболитов с желчью и мочой. Большинство выявленных нежелательных явлений препарата преходящи, включают тошноту и рвоту, гипертриглицеридемию, гипокалиемию и повышение уровня печеночных аминотрансфераз. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще встречаются при использовании перорального раствора. Применение итраконазола изредка вызывает отрицательный инотропный эффект, в связи с чем он должен с осторожностью назначаться пациентам с нарушением сократительной функции желудочков сердца. Итраконазол является субстратом системы цитохрома P3A4, а также взаимодействует с участком гема P3A4, в результате чего происходит неконкурентное ингибирование оксидативного метаболизма многих субстратов цитохрома P3A4. Серьезные взаимодействия с рядом препаратов для химиотерапии (например, циклофосфамидом и винкристином) могут ограничить его дальнейшее применение.

Рекомендуемая доза итраконазола при пероральном приеме для взрослых составляет 400 мг/сут (капсулы) и 2,5 мг/кг 2 раза в сутки (пероральный рас-

твор). У детей старше 5 лет рекомендуемая доза перорального раствора та же (2,5 мг/кг 2 раза в сутки).

Позаконазол

Позаконазол структурно аналогичен итраконазолу, но при лечении ИА исследовалась только его пероральная форма. Позаконазол характеризуется не только линейной фармакокинетикой, но его метаболизму также свойствен эффект насыщения (сатурация метаболизма), поэтому невозможно применение нагрузочных доз данного препарата. Равновесные концентрации позаконазола не всегда достигаются даже по истечении недели от начала терапии, в связи с этим его использование в качестве препарата первой линии может вызвать вопросы. Позаконазол подвергается печеночному метаболизму путем глюкуронизации, при этом его лекарственные взаимодействия осуществляются и за счет подавления изоферментов системы цитохрома P4503A4. Значительно более высокая токсичность позаконазола отмечалась у пациентов с острыми лейкозами или миелодисплазией, получавших препарат в качестве профилактики, по сравнению с такой же категорией пациентов, принимавших с той же целью флуконазол или итраконазол.

Данные недавно завершенных клинических исследований подтверждают результаты лабораторных тестов по эффективности позаконазола для профилактики ИА у пациентов с нейтропенией при ОМЛ и у пациентов после алло-ТГСК с РТПХ, а также в качестве терапии резерва рефрактерного ИА.

Доза пероральной суспензии для профилактики составляет 200 мг 3 раза в сутки, а терапевтическая доза (терапия «спасения») — 800 мг, разделенная на 2 или 4 приема. Доза у детей не установлена. Имеются ограниченные данные относительно терапевтического лекарственного мониторинга, но, по результатам одного из исследований, более высокая эффективность позаконазола отмечалась при более высоких концентрациях препарата в крови.

Эхинокандины:

наспофунгин, микафунгин и анидулафунгин

Эхинокандины — новый класс полусинтетических липопептидов, механизм действия которых обусловлен неконкурентным ингибированием синтеза 1,3-β-глюкана, полисахарида клеточной стенки многих патогенных грибов. Совместно с хитином молекулы глюкана отвечают за прочность и форму клеточной стенки. Они также необходимы для поддержания осмотической стабильности клетки и играют ключевую роль в делении и росте грибов. Из-за особого механизма действия эхинокандины имеют потенциал для комбинированной терапии в сочетании с другими классами антимикотиков.

Все эхинокандины назначаются только внутривенно. Они обладают дозозависимой фармакокинетикой с β-периодом полувыведения 10–15 ч, что позволяет назначать их 1 раз в сутки. Все эхинокандины имеют высокую (>95%) степень связывания с белками и распределяются во все основные ткани организма,

включая головной мозг, однако концентрации в неинфицированной спинномозговой жидкости низкие. Каспофунгин и микафунгин метаболизируются в печени и медленно экскретируются с мочой и калом. Анидулафунгин медленно разрушается в плазме неферментативным путем и экскретируется через печень.

В исследованных на настоящий момент дозах все эхинокандины в основном хорошо переносятся и только небольшая часть пациентов, включенных в различные клинические исследования, прекратили терапию из-за нежелательных лекарственных реакций. К наиболее частым побочным явлениям относятся повышение уровня печеночных аминотрансфераз, желудочно-кишечные расстройства и головные боли. Как и в случае с другими основными полипептидами, при приеме эхинокандинов имеется потенциальный риск высвобождения гистамина, однако гистаминоподобные симптомы встречались только в отдельных случаях, что может быть объяснено более высокой, чем рекомендуемая, скоростью инфузии препарата. Препараты не имеют серьезных потенциальных лекарственных взаимодействий, связанных с ферментами системы цитохрома P450. Каспофунгин может снижать площадь под фармакокинетической кривой такролимуса примерно на 20%, но не оказывает влияния на уровень циклоспорина. Однако последний сам увеличивает площадь под фармакокинетической кривой каспофунгина примерно на 35%. Из-за преходящего повышения печеночных аминотрансфераз, как было показано в исследованиях при назначении однократных доз, совместное назначение обоих препаратов должно осуществляться с осторожностью (B-III). Индукторы клиренса препарата и/или смешанные индукторы/ингибиторы, а именно эфавиренц, нелфинавир, невирапин, фенитоин, рифампицин, дексаметазон и карбамазепин, могут снижать концентрации каспофунгина в сыворотке.

Каспофунгин показан пациентам с вероятным или возможным ИА при неэффективности или непереносимости других зарегистрированных препаратов. Рекомендуемая на настоящий момент доза каспофунгина для взрослых составляет 70 мг в качестве нагрузочной (в первый день), затем по 50 мг/сут, в виде медленной внутривенной инфузии примерно в течение 1 ч. Появились данные об использовании более высоких доз каспофунгина (70 мг/сут) в качестве комбинированной терапии «спасения». В случаях значимого снижения функции печени доза препарата для взрослых пациентов должна быть снижена до 35 мг/сут. Назначение каспофунгина детям в дозе 50 мг/м²/сут обеспечивает концентрации препарата равные таковым при назначении 50 мг/сут у взрослых. Микафунгин и анидулафунгин активны в отношении грибов рода *Aspergillus*, но не одобрены по этому показанию, и оптимальные дозы для терапии аспергиллеза пока не установлены; кроме того они не зарегистрированы в России.

ИЛА

Без адекватной терапии ИЛА почти всегда неуклонно прогрессирует, приводя к развитию фатальной

пневмонии. У пациентов с нейтропенией эта пневмония может характеризоваться обширным геморрагическим инфарктом или перейти в некротизирующую пневмонию. Без адекватной терапии ИЛА в дальнейшем осложняется диссеминацией процесса в ЦНС или пенетрацией в близлежащие органы, включая крупные сосуды и сердце. Из-за потенциального прогрессирования этой инфекции чрезвычайно важным является раннее назначение противогрибковой терапии на фоне непринимаемых диагностических исследований.

Ключевые рекомендации

Необходимо раннее начало противогрибковой терапии у пациентов с явным подозрением на ИЛА на фоне проводимых диагностических исследований (A-I).

В связи с лучшими показателями выживаемости и терапевтического ответа на терапию вориконазолом применение стандартного АмфоВ в качестве терапии первой линии не рекомендуется (A-I). В качестве терапии первой линии ИЛА для большинства пациентов рекомендуется назначение вориконазола в/в или внутрь (A-I). Пероральная доза может быть максимально увеличена до 4 мг/кг на прием путем применения таблеток с соответствующим содержанием препарата (B-III). Для тяжелых пациентов рекомендуется применение парентеральной формы (A-III). Рандомизированное исследование, в котором сравнивались две начальные дозы L-AMB (3 мг/кг/сут и 10 мг/кг/сут) показало сравнимую эффективность в обеих подгруппах пациентов, при большей токсичности в подгруппе с высокой дозой. Эти результаты показывают, что L-AMB может рассматриваться в качестве альтернативной терапии первой линии у ряда пациентов (A-I). Препараты резерва включают липидные формы AMB (A-II), позаконазол (B-II), итраконазол (B-II), каспофунгин (B-II) или микафунгин (B-II). В данной ситуации требуется подтверждение диагноза. Терапевтические подходы включают смену класса используемых препаратов, включая липидные формы AMB или эхинокандины, такие как каспофунгин (B-II); при присоединении терапии азолами должны учитываться предшествующая терапия, состояние организма и фармакокинетические показатели.

Учитывая отсутствие хорошо спланированных контролируемых проспективных клинических исследований, рутинное назначение комбинированной терапии ИЛА в первой линии не рекомендуется (B-II). Тем не менее, если речь идет о терапии «спасения», к избранному препарату первой линии может быть добавлен дополнительный противогрибковый препарат или комбинация антимикотиков различных классов, отличных от тех, которые использовались в начальном режиме (B-II). Кроме того, подходы к лечению форм «прорыва» ИА на фоне профилактики или «вторичной» профилактики азолами, активными в отношении мицелиальных грибов, не подкреплены данными клинических исследований, предполагается возможность смены класса препарата (B-III). Первостепенным условием эффективности лечения легочного аспергиллеза является снижение интенсивности иммуносупрессии (на-

пример, снижение дозы кортикостероидов) или восстановление количества нейтрофилов в крови. Хирургическая резекция ткани, инфицированной грибами рода *Aspergillus*, может быть эффективной у пациентов с поражениями, расположенными близко к крупным сосудам или перикарду, локальными единичными очагами, вызывающими кровохарканье, и поражениями, переходящими на плевральную полость или ребра (В-III).

Длительность противогрибковой терапии ИЛА четко не определена. В целом рекомендуется продолжать применение антимикотиков минимум 6-12 нед; у пациентов с иммуносупрессией должно быть достигнуто полное разрешение очагов и терапия должна продолжаться в течение всего периода иммуносупрессии. Длительная терапия ИА облегчается наличием пероральной формы вориконазола, применяемой у клинически стабильных пациентов. У пациентов с успешно леченным ИА, которым потребуются последующая иммуносупрессия, возобновление противогрибковой терапии может предотвратить рецидив инфекции (А-III). Мониторинг пациентов с ИЛА включает систематическую оценку всех признаков и симптомов, а также проведение обзорного исследования легких, обычно с помощью КТ, через регулярные промежутки времени. Частота, с которой должна проводиться КТ, не может быть определена однозначно и должна подбираться индивидуально на основе показателей скорости динамики легочных инфильтратов и тяжести заболевания у каждого пациента. Объем легочных инфильтратов может увеличиваться в первые 7—10 дней лечения, особенно на фоне восстановления количества гранулоцитов. Определение галактоманна в сыворотке крови и его мониторинг являются многообещающими, но нуждаются в дальнейшем изучении. Прогрессивное увеличение уровня антигена *Aspergillus* с течением времени свидетельствует о плохом прогнозе. Тем не менее нормализации уровня антигена галактоманна недостаточно в качестве единственного критерия для прекращения противогрибковой терапии (В-III). Требуются дальнейшие исследования, объясняющие прогностический и терапевтический уровень определения галактоманного антигена в серии тестов у пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом.

Для пациентов, у которых отмечалась неэффективность или непереносимость вориконазола, возможной альтернативой является одна из форм АМВ. Стандартный АмфоВ уже давно применяется для лечения ИА. Липидные формы АмфоВ по эффективности не уступают обычному АМВ, но при этом менее нефротоксичны. То, что липидные формы эффективны для терапии ИЛА и других форм ИА, также продемонстрировано в ряде крупных открытых исследований, где препараты применялись в качестве терапии «спасения», с частотой положительного исхода $\approx 40\%$. Исследование каспофунгина у пациентов с неэффективностью или непереносимостью стандартной терапии также показало эффективность равную $\approx 40\%$. Более высокая частота положительных ответов (50%) отмечалась при ИЛА,

по сравнению с диссеминированной формой инфекции (23%). Лекарственная нефротоксичность и гепатотоксичность отмечались у менее чем 5% пациентов.

Пероральная форма итраконазола также применялась для лечения пациентов с ИА при неэффективности или непереносимости стандартного АмфоВ. В исследовании, включившем 76 доступных для оценки пациентов, которые могли принимать препарат внутрь, у 30 (39%) был полный или частичный ответ на терапию, с частотой успешного исхода варьировавшей в зависимости от локализации инфекции и сопутствующих заболеваний. В недавно проведенных исследованиях парентеральной формы итраконазола для терапии ИЛА, рефрактерного к терапии различными формами АМВ, совокупная частота ответа на терапию составила 52%. Оценка сывороточного уровня итраконазола в целом рекомендуется для определения эффективности всасывания препарата (В-II). Хотя нет достаточно доказательств взаимосвязи более высоких уровней препарата и эффективности лечения, уровень >250 нг/мл ассоциирован с более благоприятными исходами. Терапия «спасения» с использованием итраконазола при лечении инвазивного легочного аспергиллеза, рефрактерного к начальной терапии вориконазолом, не рекомендуется из-за такого же механизма действия или возможной резистентности, а также из-за вариабельной биодоступности и токсичности препарата (В-II).

Позаконазол одобрен для применения в Европе в качестве терапии резерва у пациентов с ИА, рефрактерного к терапии АМВ или итраконазолом. Совокупный положительный ответ в открытом исследовании с внешним контролем при участии Комитета по оценке данных в конце лечения составил 42% в группе применения позаконазола и 26% в контрольной группе. Пациенты, включенные в это исследование, уже получали предшествующую терапию, при исследовании позаконазола пациенты отбирались также и на основании возможности приема препарата внутрь. Исследование терапии «спасения» также показало прямую взаимосвязь между концентрацией препарата в сыворотке и частотой ответа на лечение. Однако следует отметить, что эти сывороточные концентрации достигались у пациентов получающих наиболее высокие дозы для взрослых (800 мг/сут в несколько приемов), при которых происходит максимальная абсорбция препарата. Таким образом, маловероятно, что при дальнейшем увеличении дозы будут достигнуты более высокие концентрации в плазме.

Большинство проспективных исследований терапии второй линии заключались в замене препарата, к которому у пациента имеется непереносимость или при использовании которого продолжается прогрессирование инфекции. Недостаточно данных в отношении обоснования необходимости одновременного назначения обоих препаратов, равно как нет убедительных проспективных клинических данных превосходства комбинации антимикотиков над одним препаратом при начальной терапии ИЛА. Добавление второго про-

тивогрибкового препарата к первому, оказавшемуся неэффективным или токсичным, обычно практикуется из-за объяснимой безысходности. Тем не менее ограниченные данные *in vitro*, *in vivo* и нерандомизированных клинических исследований предполагают успех некоторых форм комбинированной терапии ИА, хотя есть предположения о возможном антагонизме антимикотиков. Однако клинических данных, подтверждающих рутинное назначение комбинаций антимикотиков для начальной терапии ИЛА, недостаточно.

Значение вида грибов рода *Aspergillus*. Во внимание должен приниматься вид грибов рода *Aspergillus*, выступающих в качестве этиологического агента. Большинство штаммов *A. fumigatus in vivo* чувствительны к АмфоВ, вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу и каспофунгину. Однако большинство штаммов *A. terreus* резистентны к АмфоВ как *in vitro*, так и *in vivo*. Имеются сообщения о резистентности некоторых штаммов *A. fumigatus* к итраконазолу. Другие виды грибов рода *Aspergillus* также могут быть резистентны к АмфоВ, включая *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus* и *A. versicolor*. Итраконазол-резистентные штаммы *A. fumigatus* были выделены от пациентов без выраженной иммуносупрессии, которые, теоретически, должны были ответить на терапию итраконазолом. Также имеются данные о наличии грибов рода *Aspergillus*, резистентных к нескольким азолам.

Применение колониестимулирующих факторов (КСФ). Устранение иммуносупрессии является важным фактором успешного лечения ИЛА. Персистирующая нейтропения и хроническая РТПХ — две наиболее важные причины неблагоприятного исхода ИА. Отсутствие возможности разрешения нейтропении часто связано с летальным исходом ИЛА. Хотя КСФ широко используются для уменьшения длительности нейтропении, недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих о том, что Г-КСФ или ГМ-КСФ предотвращают развитие ИЛА у пациентов с длительной нейтропенией (>10 дней).

Цитокины, такие как Г-КСФ, ГМ-КСФ и интерферон γ , усиливают функциональные свойства фагоцитов за счет регуляции хемотаксиса, фагоцитоза, оксидативного метаболизма и/или дегрануляции нейтрофилов, а также регулируют фагоцитоз и окислительный взрыв моноцитов и макрофагов. Клинические данные подтверждают потенциальную роль интерферона γ у ряда пациентов в предотвращении или лечении ИА. Хотя количество клинических данных в пользу их применения именно при аспергиллезе мало, интерферон широко используется в качестве профилактики бактериальных и грибковых инфекций у пациентов с *хронической гранулематозной болезнью* (ХГБ). Отдельные клинические случаи подтверждают эффективность интерферона γ в качестве вспомогательной противогрибковой терапии при ИА у иммунокомпрометированных пациентов без нейтропении, особенно страдающих ХГБ (В-III).

Роль трансфузий гранулоцитов. Трансфузии гранулоцитов могут также быть использованы в лечении

пациентов с ИЛА. Ключевым фактором является адекватное количество гранулоцитов, переливаемое пациентам с тяжелой нейтропенией. Мобилизация под влиянием воздействия Г-КСФ у доноров значительной степени (примерно десятикратно) увеличивает количество гранулоцитов, которое может быть получено с помощью цитафереза и перелито пациенту. У некоторых пациентов с рефрактерным ИЛА трансфузии гранулоцитов позволяли стабилизировать состояние, однако до тех пор, пока не разрешится нейтропения, трансфузии гранулоцитов не смогут полностью санировать легочные очаги. Более того, этот дорогой и получаемый большими усилиями продукт крови должен применяться только у пациентов с доказанной или вероятной инфекцией, кому данная процедура требуется в качестве временной меры до устранения нейтропении. Трансфузии гранулоцитов также используются в терапии неподдающегося лечению ИА и других инфекций у пациентов с ХГБ.

Трансфузии гранулоцитов могут сопровождаться трансфузионными реакциями, включая развитие РДС, а также связаны с возможностью передачи цитомегаловируса (ЦМВ). Для ЦМВ-серонегативных пациентов с иммуносупрессией, особенно с РТПХ, должны подбираться только ЦМВ-серонегативные доноры гранулоцитов. Трансфузии гранулоцитов целесообразно «разнести» не менее, чем на 6 ч от окончания введения АмфоВ, поскольку их сочетание может повысить риск респираторно-дисстрессового синдрома.

Иммуносупрессивная терапия. Прекращение терапии кортикостероидами или снижение их дозы часто имеет решающее значение для успешного исхода лечения ИА (А-III).

Для пациентов с хронической иммуносупрессией продолжение противогрибковой терапии на протяжении всего периода иммуносупрессии способствует более благоприятному исходу (А-III). Для пациентов с успешно леченным ИА, которым потребуются последующая иммуносупрессия, возобновление противогрибковой терапии может предотвратить рецидив инфекции из остаточных очагов, которые не всегда выявляются современными диагностическими технологиями.

Кровохарканье и хирургическое лечение. Кровохарканье — серьезное осложнение ИЛА, иногда приводящее к быстрой смерти больного. Кровохарканье на фоне ИЛА может возникнуть как во время глубокой панцитопении, так и во время выхода из нейтропении. Ранняя агрессивная терапия способна предотвратить это осложнение. Так как жизнеугрожающее кровохарканье, осложняющее ИЛА, чаще встречается у пациентов, уже получающих противогрибковую терапию, хирургическая резекция бывает единственным выходом для эрадикации очага инфекции.

Хирургическая резекция участков легких, пораженных грибами рода *Aspergillus*, может подтвердить окончательный диагноз и провести потенциальную эрадикацию локализованной инфекции (табл. 3). Хирургический метод лечения может быть эффективным

Таблица 3. Относительные показания для хирургического лечения ИА

Состояние	Хирургическая манипуляция	Комментарий
Поражение легких в близости к крупным сосудам или перикарду	Резекция пораженного участка легкого	Может предотвратить распространение поражений с легких на крупные сосуды и в полость перикарда
Инфекция перикарда	Перикардэктомия	Снижает количество микроорганизмов вокруг сердца и предотвращает тампонаду
Вовлечение грудной стенки от близко расположенного легочного поражения	Резекция пораженного участка легкого	Может облегчить боль и предотвратить образование плеврокожной фистулы
Аспергиллезная эмпиема	Установление плеврального дренажа	Снижает нагрузку микроорганизмов в закрытом пространстве
Непрекращающееся кровохарканье из единичного полостного поражения	Резекция полости	Может предотвратить обескровливающее кровохарканье, другие меры по снижению кровохарканья включают эмболизацию вовлеченного кровеносного сосуда и катеризацию; однако возможны рецидивы кровотечения
Инфекция кожи и мягких тканей	Обработка, широкая резекция	Хирургическое вмешательство в дополнение к обработке, если показано
Инфицированные сосудистые катетеры и искусственные устройства	Удаление катетера и искусственных устройств	Удаление инфицированных катетеров и устройств способствует окончательной эрадикации
Эндокардит	Резекция вегетаций и инфицированных клапанов	Вегетации могут быть клапанными или пристеночными, единичные пристеночные поражения подлежат резекции, особенно расположенные на ножке
Остеомиелит	Хирургическая обработка инфицированной кости	Удаление некротических масс и инфицированной кости снижает количество микроорганизмов и способствует лучшей биодоступности препаратов в данной области, решение хирурга определяет объемы вмешательства
Синусит	Резекция инфицированных тканей	Объем хирургического вмешательства может варьировать от отсутствия такового и вплоть до широкой резекции, в зависимости от решения хирурга
Поражения головного мозга	Резекция инфицированных тканей	Объем хирургического вмешательства может варьировать от отсутствия такового и вплоть до полной резекции, в зависимости от локализации, неврологических последствий, доступности и мнения хирурга

Примечание. Показания зависят от множества факторов, тяжести поражения, хирургической оценки и возможности пациента перенести операцию, а также потенциальной роли других методов лечения.

у пациентов с поражениями, расположенными близко к крупным сосудам или перикарду, пациентов с кровохарканьем из одинарного полостного образования или с инвазией инфекции в грудную стенку (В-II). Другое относительное показание для хирургического лечения — резекция единичного легочного поражения, если больному предстоит интенсивная химиотерапия или ТГСК (В-II). Хотя эффективный курс терапии вориконазолом может предотвратить необходимость резекции пораженных участков легкого, дополнительное хирургическое вмешательство, как правило, является обоснованным при лечении аспергиллеза с вовлечением сердца, крупных сосудов, плевральной полости и костей. Однако недавний удачный опыт использования вторичной противогрибковой профилактики после начального успешного лечения до ТГСК у пациентов с предше-

ствующим ИЛА позволяет сделать предположение, что противогрибковая терапия без хирургического вмешательства может быть также эффективной. Ранняя хирургическая оценка и КТ-мониторинг могут быть необходимы во время лекарственной терапии для осуществления дальнейшего вмешательства, если поражение перейдет на критически важные органы и структуры. Решение о хирургическом вмешательстве должно приниматься индивидуально в отношении каждого пациента с учетом множества факторов, включая степень резекции (например, клиновидная резекция или пневмэктомия), потенциальное влияние задержки в сроках начала химиотерапии, сопутствующие заболевания, состояние пациента, цель противоопухолевой терапии (лечебная или паллиативная), а также односторонний или двусторонний характер поражения.