

## Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования

Н.Н. Климко<sup>1</sup>, О.В. Шадринова<sup>1</sup>, С.Н. Хостелиди<sup>1</sup>, Е.А. Десятник<sup>1</sup>, Ю.В. Борзова<sup>1</sup>,  
Р.М. Чернопятова<sup>1</sup>, Е.В. Шагдилеева<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>2</sup>, М.О. Попова<sup>2</sup>, И.С. Зюзгин<sup>3</sup>,  
О.С. Ружинская<sup>3</sup>, О.Е. Рябыкина<sup>3</sup>, Н.В. Медведева<sup>4</sup>, А.С. Колбин<sup>5</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>5</sup>,  
Т.С. Богомолова<sup>1</sup>, С.М. Игнатьева<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»;

<sup>4</sup>СПб ГУЗ «Городская больница №31», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup>Детская городская больница №1, Санкт-Петербург

**Контакты:** Николай Николаевич Климко n\_klimko@mail.ru

Представлены результаты многоцентрового исследования, в которое включили 445 пациентов с «доказанным» и «вероятным» инвазивным аспергиллезом (EORTC/MSG, 2008). Установлено, что инвазивный аспергиллез возникает преимущественно у онкогематологических больных (88%), основными фоновыми заболеваниями являются острый миелоидный и острый лимфобластный лейкоз. Предрасполагающими факторами служат длительный агранулоцитоз (64%), цитостатическая полихимиотерапия (57%), лимфоцитопения (46%), применение системных глюкокортикостероидов (45%), а также аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (29%). Наиболее частые возбудители — *A. fumigatus* (42%), *A. niger* (33%) и *A. flavus* (21%). Основная клиническая форма — поражение легких (86%). Общая выживаемость в течение 12 нед составила 83%. Ранняя диагностика (проведение фибробронхоскопии;  $p = 0,01$ ) и адекватная терапия (применение вориконазола;  $p = 0,002$ ), а также вторичная антимикотическая профилактика ( $p = 0,0003$ ) достоверно улучшают показатели выживаемости больных инвазивным аспергиллезом.

**Ключевые слова:** *Aspergillus*, инвазивный аспергиллез, гемобластозы, вориконазол

### Invasive aspergillosis: results of multicenter study

N.N. Klimko<sup>1</sup>, O.V. Shadrivova<sup>1</sup>, S.N. Khostelidi<sup>1</sup>, E.A. Desyatnik<sup>1</sup>, Yu.V. Borzova<sup>1</sup>, R.M. Chernopyatova<sup>1</sup>,  
E.V. Shagdilееva<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>2</sup>, M.O. Popova<sup>2</sup>, I.S. Zuzgin<sup>3</sup>, O.S. Ruzhinskaya<sup>3</sup>, O.Ye. Ryabykina<sup>3</sup>, N.V. Medvedeva<sup>4</sup>, A.S. Kolbin<sup>5</sup>,  
E.G. Boychenko<sup>5</sup>, T.S. Bogomolova<sup>1</sup>, S.M. Ignatieva<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>2</sup>, B.V. Afanasiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology and Department of Clinical Mycology, Allergy and Immunology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>3</sup>Leningrad Regional Hospital, Saint Petersburg;

<sup>4</sup>Municipal Hospital №31, Saint Petersburg;

<sup>5</sup>Children Municipal Hospital №1, Saint Petersburg

We present the results of a multicenter study of 445 patients with “proven” and “probable” invasive aspergillosis (EORTC/MSG, 2008). Invasive aspergillosis usually occurs in patients with hematological malignancies (88%), main underlying diseases were acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia. The risk factors: prolonged agranulocytosis (64%), cytostatic chemotherapy (57%), corticosteroid treatment (45%), and allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (29%). The pathogens — *A. fumigatus* (42%), *A. niger* (33%), and *A. flavus* (21%). The main site of infection were lungs (86%). 12 week overall survival was 83%. Bronchoscopy use for the early diagnosis ( $p = 0.01$ ), adequate therapy with voriconazole ( $p = 0.002$ ) and secondary antifungal prophylaxis ( $p = 0.0003$ ) were positive prognostic factors for survival of patients with invasive aspergillosis.

**Key words:** *Aspergillus*, invasive aspergillosis, hematological malignancies, voriconazole

### Введение

Инвазивные микозы, в том числе заболевания, вызванные грибами рода *Aspergillus* spp., в настоящее время остаются актуальной клинической проблемой. Развитие новых высокоэффективных медицинских технологий, включая трансплантацию гемопоэтических

стволовых клеток (ТГСК), применение высокодозной цитостатической химиотерапии, таргетной терапии (моноклональных антител) и новых поколений иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, а также совершенствование методов диагностики привели к увеличению

количества иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов [1]. Инвазивный аспергиллез (ИА) отличается тяжелым течением и высокой летальностью, развитие этого осложнения приводит к нарушению лечения фонового заболевания и существенно увеличивает стоимость терапии.

**Цель нашего исследования** — изучение распространенности, факторов риска развития ИА, этиологии, клинических признаков, а также анализ эффективности применяемых методов диагностики и лечения ИА.

### Материалы и методы

Нами создан регистр больных, в который включены 445 пациентов с «доказанным» и «вероятным» ИА, госпитализированных в период с 1998 по 2013 г. в различные отделения 19 многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербурга. Мы проанализировали факторы риска, этиологию, основные клинические признаки, применяемые методы диагностики и лечения ИА. Проводили проспективное исследование с ретроспективным анализом. Для диагностики ИА и оценки эффективности антифунгальной терапии использовали критерии EORTC/MSG 2008 г. [1].

Инструментальные методы диагностики: всем пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения, а также по показаниям — КТ придаточных пазух носа (ППН), органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитную резонансную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, пункцию околоносовых придаточных пазух, плевральную и люмбальную пункции, а также биопсию тканей. Выполняли фибробронхоскопию с проведением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Лабораторная диагностика ИА включала микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов биосубстратов (мокрота, БАЛ) готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор КОН в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для определения культуры гриба выполняли посев патологического материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при +28 и +37 °С. Из операционного и биопсийного материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори—Грокотта для выявления элементов гриба.

Серологическое исследование включало определение галактоманнана в сыворотке крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) и БАЛ двойным иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы Platelia® Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, США). Наличие галактоманна оценивали путем сравнения оптической плотности

исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1нг/мл галактоманнана. Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови, СМЖ и выше 1,0 — в БАЛ.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 6.0. Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Уилкоксона—Манна—Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование включили 445 пациентов с вероятным и доказанным ИА в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г., в возрасте от 1 до 83 лет (медиана — 36 лет). Среди них 80 % взрослых ( $n = 356$ , медиана возраста — 45 лет) и 20 % детей до 18 лет ( $n = 89$ , медиана возраста — 11 лет); мужчин — 55 %, женщин — 45 %. При анализе фоновых заболеваний выявлено, что ИА развивается преимущественно у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которые, по данным нашего регистра, составляют 88 % ( $n = 393$ ). Наиболее часто фоновыми заболеваниями были острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), реже лимфомы, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз и множественная миелома, в единичных случаях — миелодиспластический синдром, апластическая анемия и прочие гемобластозы. Другими фоновыми состояниями, предшествующими развитию ИА, были: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 3 %, злокачественные новообразования — 2 %, хронический синусит, медикаментозный агранулоцитоз, хроническая почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани, туберкулез и иммунодефициты (табл. 1).

Исследование факторов риска показало, что у пациентов с гемобластозами ИА чаще всего развивается на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ) — 57 % ( $n = 252$ ). Реципиенты трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток составили 29 % ( $n = 130$ ) от всех исследуемых. ИА развился в течение 3—500 дней после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) (медиана — 44 дня); у 71 % реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток микоз возник в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-го дня); острая или хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была зафиксирована у 82 % реципиентов.

В период, предшествующий развитию ИА, длительный ( $\geq 10$  сут) агранулоцитоз выявили у 64 % пациентов ( $n = 286$ , медиана — 15 дней), лимфоцитопению зафиксировали у 46 % ( $n = 206$ , медиана — 14 дней). Применение системных глюкокортикостероидов, в том числе в составе курсов цитостатической или иммуносупрессивной терапии, отмечено в 45 % случаев ( $n = 201$ ), хирургические вмешательства — в 9 %, трансплантация органов — в 1 % (табл. 2).

Таблица 1. Структура фоновых заболеваний у больных ИА

Нозологическая форма	Число больных, n = 445	
	%	абс.
<b>Гематологические заболевания (n = 393)</b>		
ОМЛ	29	128
ОЛЛ	22	98
Неходжкинская лимфома	10	46
Лимфома Ходжкина	7	31
Хронический миелоидный лейкоз	4	20
Хронический лимфоцитарный лейкоз	4	17
Миелодиспластический синдром	4	18
Множественная миелома	4	18
Апластическая анемия	2	8
Другие гемобластозы	2	9
<b>Прочие заболевания (n = 52)</b>		
ХОБЛ	3	13
Злокачественные новообразования	2	9
Хронический синусит	1,5	7
Медикаментозный агранулоцитоз	1,5	6
Хроническая почечная недостаточность	1	4
Заболевания соединительной ткани	1	4
Туберкулез	0,5	3
Первичный иммунодефицит и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	0,5	2
Другие	1	4

Таблица 2. Факторы риска и фоновые состояния пациентов с ИА

Факторы риска и фоновые состояния	Число больных (n = 445)	
	абс.	%
Агранулоцитоз	286	64
Длительность агранулоцитоза, дни	Медиана – 15	
Лимфоцитопения	206	46
Длительность лимфоцитопении, дни	Медиана – 14	
Глюкокортикостероиды	201	45
Алло-ТГСК	130	29
РТПХ	107	24
ПХТ	252	57
Число курсов ПХТ	Медиана – 10	

Сопутствующую или недавно перенесенную лабораторно подтвержденную бактериальную инфекцию

выявили у 23 % пациентов с ИА, наиболее часто – бактериальный сепсис. Вирусную инфекцию перенесли 16 % пациентов, преимущественно цитомегаловирусную – 9 %.

Основной локализацией патологического процесса были легкие (изолированное поражение или в сочетании с другими локализациями) – 86 %, ППН – 8 % и центральная нервная система (ЦНС) – 5 %. Поражение 2 и более органов было выявлено у 8 % больных. Клинические варианты ИА отличались у гематологических больных и с другими фоновыми заболеваниями. В 1-й группе достоверно чаще выявляли поражение легких, во 2-й – ППН (табл. 3).

Таблица 3. Локализация ИА у различных групп пациентов

Очаги локализации ИА	Гематологические пациенты, n = 393		Негематологические пациенты, n = 52		p – уровень значимости различий
	абс.	%	абс.	%	
Легкие	351	89	33	63	p = 0,0003
ППН	22	5	12	23	p = 0,04
ЦНС	18	4,5	4	7	
2 и более органов	28	7	5	9	

Основным клиническим симптомом было повышение температуры тела выше 38,5 °C (86 %). При поражении легких наиболее частыми симптомами были кашель (65 %) и одышка (64 %), реже – боли в грудной клетке (14 %), бронхообструктивный синдром (10 %) и кровохарканье (8 %). Аспергиллез ППН сопровождался повышением температуры тела у 50 % больных, аспергиллез ЦНС – у 90 %.

При проведении КТ легких в большинстве случаев определяли неспецифические КТ-признаки: очаговый (38 %) или инфильтративный (27 %) процессы в одном или обоих легких. Из характерных признаков грибкового поражения легких чаще всего выявляли симптом «матового стекла» – 22 %, симптом «серпа» – 10 %, реже отмечали симптом «ореола» – 3 %.

При серологическом исследовании у пациентов с поражением легких тест на галактоманнан был положительным в БАЛ – в 31 %, сыворотке крови – в 45 %. При локализации в ЦНС тест на галактоманнан был положительным в СМЖ у 19 %, в сыворотке крови – у 61 %.

При прямой микроскопии мокроты, БАЛ, аспиратов из ППН и других биосубстратов наличие нитей септированного мицелия, делящегося под острым углом, отмечали у 20 % больных. При изолированном поражении ППН основными методами диагностики были гистологическое исследование, микроскопия и посев послеоперационного материала и аспиратов из ППН. Гистологическое подтверждение диагноза

получено у 78 % больных, микроскопия и посев были положительными у 50 %.

При посеве различные субстраты *Aspergillus* spp. были выделены в 31 % случаев (табл. 4).

Таблица 4. Особенности этиологии ИА

Возбудитель	N	Изоляты (n = 137)
<i>A. fumigatus</i>	58	42 %
<i>A. niger</i>	45	33 %
<i>A. flavus</i>	28	21 %
<i>A. ochraceus</i>	2	1,5 %
<i>A. versicolor</i>	2	1,5 %
<i>A. nidulans</i>	1	1 %
<i>A. terreus</i>	1	1 %
Два и более	16	12 %

Установлено, что основными изолятами, полученными при исследовании биосубстратов, были *A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*, в единичных случаях в культуре выделяли *A. versicolor*, *A. nidulans* и *A. terreus*. Два и более вида *Aspergillus* spp. были выделены в 12 % случаев культурально подтвержденного заболевания.

Согласно критериям EORTC/MSG 2008 г., «вероятный» ИА диагностирован у 93 % больных, «доказанный» — у 7 %, из них у 5 (1 %) пациентов аспергиллез был доказан при аутопсии.

У 87 % гематологических больных до развития ИА в качестве первичной антимикотической профилактики использовали флуконазол. Эмпирическую терапию перед постановкой диагноза «инвазивный аспергиллез» проводили у 23 % больных (медиана — 7 дней). После установления диагноза антимикотическую терапию получали 98 % больных. Основными используемыми препаратами были: вориконазол (62 %), амфотерицин В дезоксихолат (34 %), итраконазол (29 %), реже — каспифунгин (17 %) и позаконазол (5 %), в единичных случаях применяли липосомальный комплекс амфотерицина В и изавуконазол. Последовательно использовали в терапии 2 и более антимикотических препарата у 62 % больных, комбинированную антифунгальную терапию получали 8 % пациентов. Хирургическое лечение применили у 4 % больных. Вторичную антифунгальную профилактику для предотвращения рецидива ИА после ПХТ и алло-ТГСК проводили у 13 % пациентов.

Общая выживаемость (ОВ) в течение 12 нед составила 83 %.

Анализ выживаемости больных в периоды 1998–2006 гг. и 2007–2013 гг. выявил достоверное улучшение показателей 12-месячной ОВ за последние 5 лет ( $p = 0,004$ ) (рис. 1).

Положительными прогностическими факторами 12-недельной выживаемости являлись: применение

вориконазола в качестве антимикотической терапии ( $p = 0,002$ ) (рис. 2) и вторичная антимикотическая профилактика ( $p = 0,0003$ ).

Кроме того, использование фибробронхоскопии и, соответственно, ранняя диагностика ИА достоверно улучшали показатели ОВ ( $p = 0,01$ ). При анализе влияния вида возбудителя на ОВ достоверных результатов получено не было.

Отрицательным прогностическим фактором 6-месячной выживаемости был рецидив основного заболевания на момент развития микотической инфекции ( $p = 0,02$ ).

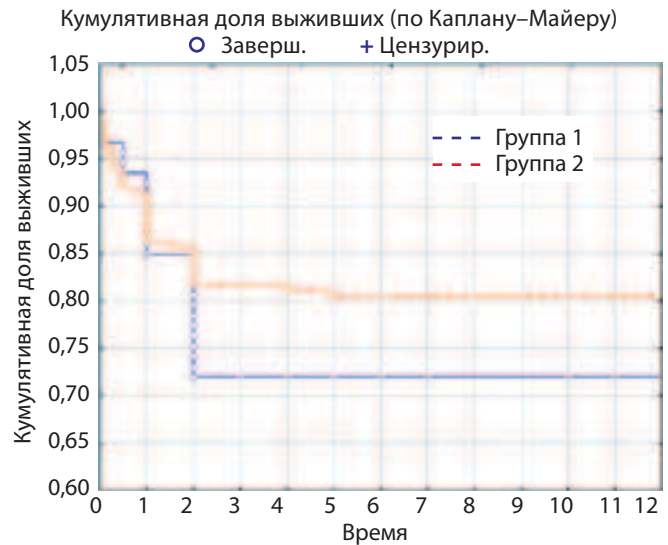


Рис. 1. ОВ пациентов с ИА в различные периоды наблюдения: группа 1 — 1998–2006 гг.; группа 2 — 2007–2013 гг.

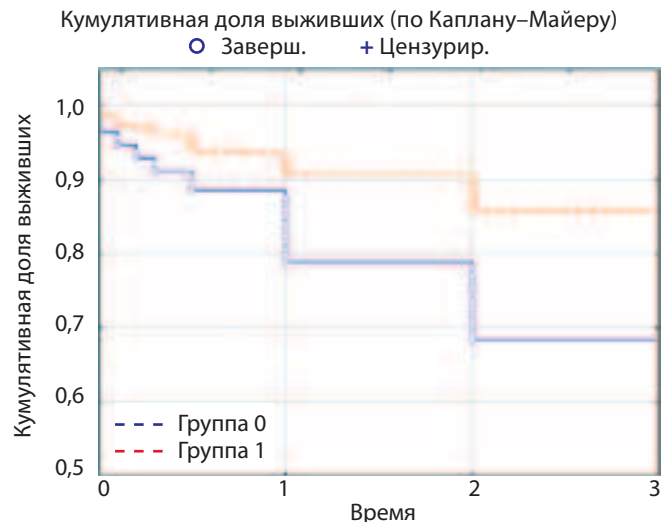


Рис. 2. Зависимость 12-недельной ОВ от антимикотической терапии: группа 1 — лечение вориконазолом; группа 0 — лечение другими антимикотиками

### Обсуждение

ИА наиболее часто осложняет течение гематологических заболеваний и составляет от 60 до 82 % всех инвазивных микозов у этой группы больных [2, 3]. У ВИЧ-инфицированных пациентов частота возник-

новения ИА составляет 0,4–4 %, а на поздних стадиях возрастает до 12 % [4, 5]. В проведенных ранее исследованиях выявлен высокий риск развития ИА у больных, страдающих ХОБЛ, – 1–10 % и реципиентов органов и тканей – 0,3–14 % [6, 7]. Несмотря на раннюю диагностику и антифунгальную терапию летальность остается высокой и при различных клинических вариантах ИА – она варьирует от 48 до 92 % [8].

Впервые в России мы провели проспективное многоцентровое исследование факторов риска, этиологии, основных клинических признаков, применяемых методов диагностики и лечения ИА. В регистр больных ИА были включены 445 пациентов с «доказанным» и «вероятным» ИА (EORTC/MSG 2008 г.), госпитализированных в период с 1998 по 2013 г. в различные стационары г. Санкт-Петербурга. Регистр включает около

200 показателей (пол, возраст, основное заболевание, факторы риска, сведения об антимикотической терапии и антифунгальной профилактике, клинические проявления, локализацию микотической инфекции, изменения на КТ и магнитно-резонансной томографии, данные серологических и микологических исследований биосубстратов, выживаемость, иммунологические показатели).

Анализируя демографические показатели, мы выявили, что ИА развивается в основном у взрослого населения (средний возраст больных – 36 лет). По данным нашего регистра, взрослые пациенты составили 80 %, дети – 20 %, мужчин и женщин примерно поровну.

Мы сравнили полученные нами данные с результатами подобных исследований, проведенных в других странах (табл. 5).

Таблица 5. Данные исследований, проведенных в других странах

	Россия (1998–2013 гг.), n = 445, %	Франция [9] (2005– 2007 гг.), n = 424, %	Франция [10] (2004– 2009 гг.), n = 127, %	Италия [11] (2004– 2007 гг.), n = 140, %
«Доказанный» ИА	7	15	13	25
«Вероятный» ИА	93	85	87	75
<b>Демографические показатели</b>				
Взрослые	80	93	100	
Дети	20	7	–	
Мужчины	55	62	55	64
Женщины	45	38	45	36
<b>Фоновые заболевания</b>				
Гематологические заболевания от общего числа больных	88	78	100	100
Острые лейкозы	51	35	90	100
ОМЛ	29	30	76	100
ОЛЛ	22	5	14	
Другие гематологические заболевания	12		13	–
Хронические лимфопролифе- ративные заболевания	25	21,6	10	–
Из них лимфомы	17	10	2	
Хронические заболевания легких	3	2,3	–	–
Системные воспалительные заболевания	1	4,6	–	–
Другие	8	2,5	–	–
<b>Факторы риска</b>				
Алло-ТГСК	29	21,4	16	–
Трансплантация органов	1	8,7	–	–
Агранулоцитоз	64	Нет данных	86	93
<b>Локализация микотического процесса (изолированное поражение)</b>				
Легкие	91 (86)	92 (82)	86	90
ЦНС	5 (2)	4	2	
ППН	8 (3)	4	5	4
Другие локализации	1		–	2
2 органа и более	8	10	9	4

Демографические показатели оказались сходными. Анализ фоновых заболеваний выявил, что ИА наиболее часто развивается у пациентов с острым лейкозом. Реципиенты алло-ТГСК составили от 16 до 29 %, у этой категории пациентов, по нашим данным, ИА чаще развивался в раннем посттрансплантационном периоде (71 %), в то время как по результатам исследования O. Lortholary et al. у 68 % больных ИА развился в позднем посттрансплантационном периоде [9]. Проведенные исследования демонстрируют, что основным фактором риска является длительный агранулоцитоз, который наблюдали у большинства больных.

Клинические признаки ИА неспецифичны и зависят от локализации инфекционного процесса. Лихорадка является частым проявлением (86 %), но может отсутствовать у пациентов с РТПХ, получающих глюкокортикостероидную терапию, так как при этом угнетается продукция провоспалительных цитокинов [12].

Наши результаты свидетельствуют, что наиболее часто при ИА развивается поражение легких, реже диагностировали поражение ППН, ЦНС и других органов, а также диссеминацию процесса. По данным нашего регистра, легочная локализация у гематологических больных составила 89 %, у остальных пациентов – 63 %. Другие исследователи получили сходные результаты, например, среди пациентов с ОМЛ, по данным исследования, проведенного в Италии [11], поражение легких развивалось у 90 % обследуемых.

КТ является обязательным методом диагностики ИА. Однако следует подчеркнуть, что в большинстве случаев мы выявляли неспецифические КТ-признаки: инфильтративный или очаговый процесс в одном или обоих легких. Из специфических признаков грибкового поражения легких чаще всего выявляли симптом «матового стекла» – 22 %, относительно редкими признаками были симптом «серпа» и симптом «ореола». По данным проспективного многоцентрового исследования, симптом «ореола» у пациентов с гемобластомами выявляли в 9–15 % случаев [9].

Мы впервые показали, что применение бронхоскопии для диагностики ИА достоверно повышает эффективность лечения ( $p = 0,01$ ). Фибробронхоскопию проводили у 76 % пациентов с легочной локализацией ИА. При исследовании БАЛ частота положительного результата теста на галактоманнан составила 69 %, выявления *Aspergillus* spp. при посеве – 43 %, обнаружения мицелия *Aspergillus* spp. при микроскопии – 31 %. По данным исследования M.-C. Nicolle et al., тест на галактоманнан в БАЛ был положительным у 20 % исследуемых, у 15 % выявлен мицелий грибов при микроскопии и у 21 % была выделена культура *Aspergillus* при посеве [10].

Основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* – 79, 55, 56 % [9–11], *A. flavus* – 4, 17, 29 % и *A. niger* – 4, 6, 14,5 % соответственно. Значительно реже выделяли *A. ochraceus*, *A. versicolor*, *A. nidulans*

и *A. terreus*. В нашем исследовании основными изолятами были *A. fumigatus* (42 %), *A. niger* (33 %) и *A. flavus* (21 %).

В соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г., в нашем исследовании «доказанный» и «вероятный» ИА диагностировали у 7 % и 93 % больных соответственно. Подобные данные получены другими исследователями (см. табл. 5).

Согласно международным рекомендациям (EORTC, 2008), антимикотическую терапию пациентам проводили с момента установления диагноза «инвазивный аспергиллез». При анализе данных регистра было показано, что для лечения ИА наиболее часто использовали вориконазол (62 %), амфотерицин В дезоксиколат (34 %) и итраконазол (29 %), реже – каспифунгин и позаконазол, комбинированную терапию получали 8 % больных. Эффективность применения вориконазола доказана в более ранних исследованиях [13]. Полученные нами результаты еще раз подтвердили, что использование данного препарата достоверно улучшает выживаемость больных ИА ( $p = 0,002$ ). В Италии у гематологических пациентов в качестве первой линии терапии использовали вориконазол (28 %), липосомальный комплекс амфотерицина В (27 %), каспифунгин (21 %), комбинированную терапию получали 16 % [9]. Эффективность терапии также была наиболее высока при лечении вориконазолом.

По нашим данным, ОВ в течение 12 нед составила 83 %. Анализ выживаемости больных в периоды 1998–2006 гг. и 2007–2013 гг. выявил достоверное улучшение показателей 12-месячной ОВ за последние 5 лет ( $p = 0,004$ ). В подобных исследованиях показано снижение показателей общей летальности в течение 12 нед за период 2004–2009 гг. [10].

Вторичную антифунгальную профилактику, согласно Российским национальным рекомендациям [14], проводили для предотвращения рецидива ИА пациентам, получающим высокодозную цитостатическую ПХТ в периоды выраженной нейтропении, а также реципиентам алло-ТГСК с анамнестическими данными о наличии инвазивного микоза, начиная с режима кондиционирования и в период иммуносупрессивной терапии. Использование антифунгальных препаратов для вторичной профилактики ИА при повторных эпизодах агранулоцитоза и длительной иммуносупрессивной терапии положительно влияют на ОВ ( $p = 0,0003$ ).

### Выводы

1. ИА возникает преимущественно у онкогематологических больных (88 %); в структуре фоновых заболеваний преобладают ОМЛ и ОЛЛ.

2. Основными факторами риска развития ИА являются длительный агранулоцитоз (64 %), цитостатическая ПХТ (57 %), лимфоцитопения (46 %), применение системных глюкокортикостероидов (45 %), а также алло-ТГСК (29 %).

3. Основные возбудители ИА – *A. fumigatus* (42 %), *A. niger* (33 %), *A. flavus* (21 %).
4. Наиболее частой клинической формой ИА является поражение легких (86 %).
5. ОВ в течение 12 нед составила 83 %.

6. Ранняя диагностика (проведение фибробронхоскопии;  $p = 0,01$ ) и адекватная терапия (применение вориконазола;  $p = 0,002$ ), а также вторичная антимикотическая профилактика ( $p = 0,0003$ ) достоверно улучшают показатели выживаемости больных ИА.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(12):1813–21.
2. Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20(21):156–72.
3. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Тер архив* 2012;7:50–7.
4. Baddley J.W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *ISHAM Medical Mycology* 2011;49(1):7–12.
5. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей, 2-е издание, 2008. С. 206.
6. Kleinkauf N., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species. Technical report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) – 2013. Stockholm: ECDC; 2013. Pp. 4–6.
7. Singh N., Husain S.; AST Infectious Diseases Community of Practice. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(4):S180–91.
8. Zmeili O., Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *OJM* 2007;100(6):317–34.
9. Lortholary O., Gangneux J.-P., Sitbon K. et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1882–9.
10. Nicolle M.C., Bénét T., Thiebaut A. et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica* 2011;96(11):1685–91.
11. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95(4):644–65.
12. Drgona L., Colita A., Klimko N. et al. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):17–24.
13. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15.
14. Противогрибковая профилактика при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Российские национальные рекомендации (под ред. Л.С. Зубаровской, Н.Н. Клишко, Г.А. Клясовой, А.А. Масчана). М., 2010.