

УДК

Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза

А.А. Масчан¹, Г.А. Клясова², А.В. Веселов³¹ НИИ детской гематологии МЗиСР РФ, Москва, Россия² Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия³ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Комментарии к обзору

Поражения, вызванные грибами рода *Aspergillus*, известны очень давно, однако *инвазивный аспергиллез* (ИА) возник в качестве важнейшей проблемы медицины сравнительно недавно, а именно – в последние 30 лет после доказательства принципиальной излечимости гемопозитических опухолей с помощью химиопрепаратов. Развитие и массовое применение интенсивной химиотерапии и особенно аллогенной трансплантации гемопозитических клеток (ТГСК) увеличило в сотни раз число больных ИА.

До самого недавнего времени возникновение ИА чаще всего полностью перечеркивало все надежды на выздоровление пациента – больные умирали либо от самого ИА, либо от прогрессии основного заболевания вследствие невозможности продолжения специфической терапии. И только буквально в последние 5–7 лет разработка технологии профилактики, мониторинга, упреждающего лечения, а также появление новых лекарственных препаратов, активных в отношении ИА, несколько уменьшили драматизм проблемы ИА.

В нашей стране проблема ИА является актуальной прежде всего у больных гемобластомами, поскольку количество реципиентов аллогенных, особенно неродственных ТГСК, являющихся главной группой риска по развитию ИА, все ещё мизерно по сравнению с аналогичными показателями развитых стран. Интересно, что, несмотря на доступную информацию и проводимую широкую образовательную программу, ИА все еще считается экзотической патологией. Более того, практические врачи-гематологи, работающие в отделениях, в которых ежегодно сотни больных получают химио- и иммуносупрессивную терапию, зачастую признают, что не встречали (не диагностировали?) ни одного случая ИА за все врачебную карьеру. Это

весьма удивительно, поскольку, например, любая пневмония, развившаяся у пациента в агранулоцитозе, особенно при его длительности более 7 дней, с большой вероятностью имеет именно аспергиллезную этиологию. Если же вспомнить, что в наших больницах не работает современная система вентиляции и, зачастую, ведутся постоянные ремонтные работы (а запыленность помещений является одним из главных факторов развития ИА), становится ясным, что большинство случаев ИА просто не диагностируется.

Следует особенно подчеркнуть, что диагноз ИА не может являться врачу в качестве «небесного озарения», а должен быть плодом направленных и, что особенно важно, настойчивых поисков. Два подхода показали свою высокую ценность для ранней диагностики и, как следствие, для раннего нацеленного лечения: количественный мониторинг галактоманнана и компьютерная томография легких с высоким разрешением. Мониторинг определения антигена галактоманнана в крови необходимо проводить два раза в неделю в группе высокого риска ИА (больные острым миелобластным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом, миелодиспластическим синдромом с тяжелым агранулоцитозом) в период лихорадки на фоне нейтропении, а у реципиентов аллогенных стволовых гемопозитических клеток и при терапии глюкокортикоидами – независимо от того лихорадит пациент или нет. В группе невысокого риска ИА (лимфомы, аутологичная ТГСК, множественная миелома и другие заболевания) целесообразно исследовать антиген галактоманнан при развитии пневмонии. Важно понимать, что однократное исследование галактоманнана является формальным жестом и практически малоосмысленно. Кроме того, существует возможность ложноотрицательных результатов при доказанном ИА.

В частности, авторы комментариев наблюдали такие ложноотрицательные результаты у пациентов с доказанным ИА, получавших системные антимикотики. Поэтому термин «мониторинг» подразумевает именно регулярное, с небольшими интервалами выполнение исследования на галактоманнан. К сожалению, в России определение галактоманнана является делом только крупных исследовательских центров.

В этих условиях неосцимимо значение высокоточной КТ грудной клетки, которая позволяет выявить небольшие очаги легочного поражения на самой ранней стадии их формирования. Мы рекомендуем выполнять плановые КТ всем пациентам с фебрильной нейтропенией, резистентным к современной *антибиотикотерапии* (АБТ) широкого спектра действия в течение 4–7 дней, а также всем пациентам с любой, пусть даже минимальной симптоматикой, имеющей отношение к легочному поражению – кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. Выявление любого очагового легочного поражения, даже если оно не является типичным для ИА (субплевральные очаги с симптомом «венца»), должно, на наш взгляд, быть показанием для терапии, направленной на ИА.

Важно, что при наличии биосубстратов, таких как мокрота, жидкость *бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ), содержимое трахеи или бронхов, плеврального экссудата и т.д. абсолютно необходимо проведение культурального исследования на селективных средах для грибов. Культуральное исследование биоптата органа проводят параллельно с гистологическим исследованием. Одновременно, особенно при исследовании биоптата органа и жидкости БАЛ, проводят флуоресцентную микроскопию с окрашиванием мазков калькофлуором белым (при исследовании биоптата микроскопию проводят дважды – вначале микроскопию отпечатков биоптата, а затем микроскопию осадка после обработки биоптата спутазолом). При положительном культуральном исследовании обязательно, во всех случаях, проводят микроскопию с целью видовой идентификации гриба. В то же время погоня за диагностическим субстратом любой ценой (например, открытая биопсия легкого), которая еще не так давно активно пропагандировалась в американской литературе, редко оправдана, поскольку ее риск зачастую превышает пользу.

Основными принципами эффективной терапии ИА легких являются своевременная диагностика и незамедлительное назначение высокоактивных антимикотиков при подозрении на ИА, невзирая на их высокую стоимость. Критерии диагностики ИА аналогичны ранее представленным (в основе – критерии EORTC/MSG, 2002 г.). Препаратом выбора в лечении ИА является вориконазол. Лечение вориконазолом следует проводить во всех случаях ИА, если нет абсолютных

противопоказаний к его назначению (см. взаимодействие с другими препаратами). У детей доза вориконазола существенно выше, чем у взрослых и составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки. Препарат противопоказан больным с печеночной порфирией. При нейтропении вориконазол назначают внутривенно, через 7 дней (при улучшении клинического состояния больного) заменяют внутривенную форму введения препарата на пероральную. Вне нейтропении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) лечение можно начинать с пероральной формы, однако препарат должен быть дозирован индивидуально в расчете на 1 кг веса больного с округлением до $\frac{1}{2}$ таблетки в сторону увеличения, а не единообразно по 200 мг 2 раза в сутки. Каспофунгин может быть использован на первом этапе терапии ИА при наличии противопоказаний к назначению вориконазола. Каспофунгин является препаратом выбора при ИА у больных с печеночной порфирией. Назначать амфотерицин В (1–1,5 мг/кг в сутки внутривенно) как препарат первого ряда при ИА следует в крайне редких случаях ввиду низкой эффективности и высокой токсичности, прежде всего, нефротоксичности у взрослых, вероятность возникновения которой прямо коррелирует с суммарной дозой препарата. Течение ИА расценивают как резистентное (рефрактерное) к проводимой терапии, если, по данным компьютерной томографии, определяется отрицательная динамика в легких (резкое увеличение очага или появление дополнительных очагов) через 7 дней от момента лечения и сохраняются при этом клинические признаки инфекции (лихорадка). При рефрактерном ИА к вориконазолу добавляют каспофунгин или, в редких случаях (при отсутствии каспофунгина), амфотерицин В (1 мг/кг), возможна и монотерапия каспофунгином. Хотя эксперты не проявляют единодушного отношения к комбинированной терапии, личный опыт авторов комментариев заставляет рекомендовать сочетание антимикотиков (вориконазол + каспофунгин +/- амфотерицин В) главным образом для применения пациентов очень высокого риска (например, свертывающая апластическая анемия, агранулоцитоз или РТПХ у реципиентов алло ТГСК), а также при резистентном ИА, при выраженной отрицательной динамике в легких по данным КТ.

При «стабилизации» ИА (сокращение очагов на 50%) допускается замена вориконазола (таблетки) на итраконазол (по 200 мг 2 раза в сутки, в виде суспензии, прием натощак), но наиболее оптимальным является продолжение терапии вориконазолом в таблетках до полной регрессии инфекционного процесса в легких. Следует отметить, что перевод на лечение итраконазолом следует проводить вне нейтропении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), предполагая при этом отсутствие снижения содержания лейкоцитов в

течение первых 14 дней приема итраконазола, ввиду плохой биодоступности препарата и медленного достижения терапевтических концентраций.

Критериями отмены антимикотиков при ИА являются отсутствие клинических проявлений инфекции и полная регрессия очагов по данным КТ легких. Длительность лечения составляет не менее одного месяца, а чаще всего продолжается до 2-3 месяцев.

В публикуемых ниже рекомендациях по терапии ИА у взрослых больных с опухолями системы крови представлены для выбора антимикотики в зависимости от клинических проявлений инфекции при эмпирическом назначении. Эмпирическое назначение системных антимикотиков проводят в период нейтропении при лихорадке неясного генеза, резистентной к терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 4–7 дней или при рецидиве лихорадки («вторая волна» при нейтропении). Амфотерицин В (0,7–1 мг/кг в сутки, в/в) может быть назначен больным при стабильном клиническом состоянии (стабильная гемодинамика, нет дыхательной недостаточности и нарушений ритма сердца, нормальный уровень калия и креатинина в крови). Показанием к выбору каспифунгина (70 мг в 1-й день, далее 50 мг в сут в/в) в эмпирическом режиме являются опасность возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток), тяжелое соматическое состояние больного (нарушение ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции при инфузии амфотерицина В. Вориконазол – препарат выбора при пневмонии (даже если галактоманнан не повышен), которая возникла (или прогрессирует) на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия или в

тех случаях, когда определен положительный антиген галактоманнан, а пневмония при этом отсутствует по данным КТ легких, у больных с лихорадкой неясного генеза (назначение препарата при высокой вероятности ИА). Липидный комплекс амфотерицина В эмпирически назначают при признаках нефротоксичности или тяжелых реакциях при инфузии амфотерицина В. В настоящее время липосомальный АМВ и коллоидная дисперсия АМВ в России не зарегистрированы, а липидный комплекс амфотерицина В представлен в России препаратом «Амфолип» (Бхарат Серумз энд Вэксинз Лтд, Индия). Все же исследования по терапии ИА липидным комплексом амфотерицина В были проведены с использованием препарата «Abelcet» (Enzon Pharmaceuticals, Inc.), поэтому экстраполировать полученные результаты на препарат другой компании не представляется возможным, это положение относится и к дозам. Можно сделать заключение, что в России нет ни одной оригинальной липидной формы амфотерицина В, эффективность которой была бы оценена в крупных исследованиях.

Длительность эмпирического применения (при отсутствии каких-либо доказательств ИА) антимикотиков составляет 10–14 дней и чаще всего прекращается с выходом больного из агранулоцитоза.

В заключение отметим, что публикуемые рекомендации являются полным и на данный момент исчерпывающим документом, дающим в руки клинициста важный инструмент борьбы с такой грозной группой заболеваний, которой объединяемых в понятие аспергиллез. Основные моменты, отраженные в данных комментариях, отражены по ходу текста рекомендаций выделены штрифтом.

Резюме рекомендаций

Грибы рода *Aspergillus* являются важной этиологической причиной жизнеугрожающих инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся пациенты с длительной нейтропенией, развернутыми стадиями ВИЧ-инфекции, наследственным иммунодефицитом, а также пациенты, подвергавшиеся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и/или при пересадке легких.

В данном документе содержатся рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) по лечению аспергиллеза, которые вышли на смену рекомендаций, опубликованных в 2000 году [1]. Целью настоящих рекомендаций

является обобщение текущих представлений в отношении терапии различных форм аспергиллеза. Степень доказательности данных в отношении лечения приведена в соответствии со стандартной системой, используемой в руководствах IDSA. В документе содержатся рекомендации по ведению трех основных клинических форм аспергиллеза: *инвазивного аспергиллеза* (ИА), хронического (и сапрофитического) аспергиллеза и аллергических форм аспергиллеза. Принимая во внимание актуальность проблемы ИА для общественного здравоохранения, акцент сделан на диагностике, лечении и профилактике различных форм ИА, включая ИА легких, аспергиллез синусов, диссеминированный аспергиллез и органоспецифический ИА.

В нашей стране проблема ИА является актуальной прежде всего у больных гемобластозами. В настоящее время в России созданы стандарты терапии опухолей системы крови, в которых представлена сопроводительная терапия. Основным компонентом сопроводительного лечения является антимикробная, противогрибковая и противовирусная терапия инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных. Кроме того, отдельными ассоциациями врачей также обсуждены и приняты рекомендации по лечению инвазивных микозов. Научно-практической ассоциацией гематологических центров России в феврале 2008 года (рабочее совещание) приняты за основу работы методические рекомендации по лечению и профилактике кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения.

К настоящему времени проведено несколько рандомизированных исследований по лечению ИА. Крупнейшее рандомизированное контролируемое исследование показало превосходство вориконазола над обычной формой *амфотерицина В* (AMB) в качестве стартовой терапии ИА. Вориконазол на сегодняшний день рекомендуется в качестве препарата выбора при ИА у большинства пациентов (А-I). Несмотря на то что ИА легких составлял подавляющее большинство случаев, в которых применялся вориконазол, этот препарат также использовался у достаточного числа пациентов с внелегочным и диссеминированными формами аспергиллеза, что позволило подтвердить его эффективность в данных клинических ситуациях. Рандомизированное исследование, в котором сравнивались 2 дозировки *липосомального АМВ* (L-AMB), показали сравнимую эффективность в обеих подгруппах, что подтверждает возможность применения L-AMB в качестве альтернативного препарата выбора у ряда пациентов (А-I). В качестве терапии «спасения» применяются липидные формы AMB (А-II), позаконазол (В-II), итраконазол (В-II), каспофунгин (В-II) или микафунгин (В-II). Выбор терапии «спасения» при ИА представляет значительную проблему, что связано с пробелами в имеющихся клинических данных. В отношении пациентов с аспергиллезом, рефрактерным к терапии вориконазолом, имеется минимальное количество информации по их дальнейшему ведению. Различные подходы к терапии включают смену класса используемых препаратов, включая AMB

или эхинокандины, такие как каспофунгин (В-II); при дальнейшем применении азолов должны приниматься во внимание состояние пациента и фармакокинетические показатели. Не поддающаяся лечению инфекция может отвечать на терапию при смене класса препарата (В-II) или при комбинации антимикотиков (В-II). Роль комбинированной терапии ИА в качестве терапии первой линии и резерва остается до конца невыясненной и требует дальнейших проспективных контролируемых клинических исследований.

Клиническая оценка пациентов с рефрактерным аспергиллезом может быть достаточно сложна. При оценке таких пациентов диагноз ИА должен быть установлен, если ранее он был под сомнением, и должен быть подтвержден, если ранее уже был установлен. Варианты ведения включают переход на внутривенную терапию, терапевтический лекарственный мониторинг, смену класса препарата и/или применение комбинированной терапии.

Противогрибковая профилактика позаконазолом может быть рекомендована у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток с реакцией «трансплантант против хозяина» (РТПХ), подверженных риску ИА, а также у пациентов с нейтропенией на фоне острого миелолейкоза или миелодиспластического синдрома, которые находятся в группе риска по развитию ИА (А-I). Нет клинических данных в отношении терапии «прорывных» форм ИА в контексте профилактики азолами, активными в отношении мицелиальных грибов. Подход к таким пациентам должен быть индивидуализирован на основе клинических критериев, включая иммуносупрессию, сопутствующие заболевания и локализацию инфекции, а также путем подбора дозы антимикотика, при терапевтическом лекарственном мониторинге и переходе на внутривенную терапию и/или на препарат другого класса (В-III).

Определенные состояния при ИА требуют рассмотрения вопроса о хирургической санации очага инфекции. Они включают (но не ограничены таковыми) легочные поражения, граничащие с сердцем или крупными сосудами, инвазию в грудную клетку, остеомиелит, инфекцию перикарда и эндокарда (В-III). Восстановление факторов защиты организма является критически важным для улучшения исхода ИА (А-III). Восстановление количества нейтрофилов в крови у пациентов с длительной нейтропенией или снижение дозы кортикостероидов у лиц,

получающих их в высоких дозах, является первостепенной задачей для улучшения исхода ИА.

Отдельно обсуждаются рекомендации по терапии аспергиллеза нетипичных локализаций, таких как остеомиелит и эндокардит, в отношении которых имеется ограниченное количество данных. Большинство из них содержат сведения о применении обычного АМВ в качестве терапии первой линии просто из-за его доступности на протяжении большого периода времени. Основываясь на доказательствах рандомизированных исследований, вориконазол рекомендуется в качестве препарата выбора для терапии редких клинических форм ИА (В-III).

Ведение пациентов с хроническими или сапрофитическими формами аспергиллеза зависит от состояния пациента. Если в отношении единичных легочных аспергиллем может быть достаточно хирургической санации (В-III), то хронический кавернозный и хронический некротизирующий легочный аспергиллез требуют длительного терапевтического лечения (В-III).

Ведение пациентов с аллергическими формами аспергиллеза представляет собой сочетание терапии основного заболевания и противовоспалительной терапии. Например, ведение аллергического бронхолегочного аспергиллеза включает назначение итраконазола и кортикостероидов (А-I).

Введение

Ранее считавшиеся нетипичными возбудителями грибы рода *Aspergillus* являются в настоящее время важной причиной заболеваемости и летальности у иммунокомпрометированных пациентов [2–4]. ИА представляет собой наиболее частую причину инфекционной летальности у пациентов с заболеваниями легких после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток, а также при оппортунистических респираторных и диссеминированных инфекциях у других иммунокомпрометированных пациентов [5–11]. Кроме того, грибы рода *Aspergillus* вызывают широкий диапазон хронических, сапрофитических и аллергических инфекций. Хотя в определенном ряде случаев такие формы аспергиллеза, как аллергический бронхо-

легочный аспергиллез, аллергический синусит и сапрофитический аспергиллез также могут заканчиваться летальным исходом, в целом они редко являются жизнеугрожающими. Все клинические рекомендации по лечению аспергиллеза приведены в соответствии со стандартами IDSA и службой здравоохранения США по оценке рекомендаций в клинических руководствах, как представлено в табл. 1.

Микробиология и эпидемиология аспергиллеза

Микроорганизмы. *Aspergillus fumigatus* – наиболее частый возбудитель ИА [12]. Следующими по частоте встречаемости идут *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus terreus* [13]. В некото-

Таблица 1. Система градаций рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням и службы здравоохранения США

Категория, уровень	Определение
Сила рекомендации	
A	Хороший уровень доказательности для применения рекомендации на практике
B	Средний уровень доказательности
C	Низкий уровень доказательности
Качество доказательства	
I	Доказательства получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях
II	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (например, исследования типа «случай-контроль» и пр.). К этой группе также относятся масштабные серии 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 возбудителя при отсутствии клинических данных

рых медицинских учреждениях наиболее актуальными возбудителями ИА могут быть *A. flavus* или *A. terreus* [14]. Для *A. terreus* характерна резистентность к АМВ, однако и другие представители, такие как *A. flavus*, *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus ustus*, *Aspergillus glaucus*, также могут быть устойчивыми к данному препарату [15–20].

В России основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (≈60%) и *A. flavus* (≈30%). Частота выявления других видов *Aspergillus* составляет менее 3%, в их число входят *A. versicolor*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*.

Классификация и определения. Грибы рода *Aspergillus* вызывают поражения, которые традиционно принято разделять на инвазивные, сапрофитические или аллергические [21]. Инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Aspergillus*, чаще всего включают инфекции нижних дыхательных путей, синуситы, а также инфекции кожи и мягких тканей, которые могут представлять собой входные ворота для этиотропного агента. ЦНС, сердечно-сосудистая система и другие органы и ткани могут поражаться путем гематогенной диссеминации из очагов инфекции или за счет прямого проникновения из близко расположенных очагов. Сапрофитические поражения представлены отомикозом и легочной аспергиллемой. Аллергические формы включают аллергический аспергиллезный синусит и аллергический бронхолегочный аспергиллез [22]. Хотя были предложены и другие виды классификации, в данных рекомендациях будут использованы вышеупомянутые клинические формы.

Представители Объединенной группы по инвазивным грибковым инфекциям Европейского общества по изучению и терапии рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Invasive Fungal Infection Cooperative Group (EORTC/IFICG) и Группа по изучению микозов Национального института аллергии и инфекционных болезней (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) сформировали Согласительный комитет для разработки стандартов классификации и диагностики инвазивных грибковых инфекций для клинических исследований [23]. Основываясь на обзорах литературы и международных соглашениях, был разработан ряд исследовательско-ориентированных определений инвазивных грибковых инфекций (включая ИА). Для ИА были выделены три уровня достоверности: доказанный, вероятный и возможный.

Доказанный аспергиллез подразумевает наличие гистопатологических доказательств инфек-

ции и положительного результата культурального исследования из стерильных в норме биосубстратов. Определение вероятного аспергиллеза должно подтверждаться тремя составляющими: факторы макроорганизма, клиника (симптомы, данные рентгенологического/КТ исследования) и данные микробиологических исследований. В данных рекомендациях под термином «инвазивный аспергиллез» понимается ИА с доказанным или вероятным уровнем достоверности. За исключением двух важных моментов, доказанная или вероятная инфекция требует выделения патогенного микроорганизма. Первое исключение – достаточно частое присутствие типичной гистологической картины, характерной для грибов рода *Aspergillus*, у пациентов с отрицательными результатами культурального исследования. Другое исключение состоит в удовлетворении диагностическим критериям возможного ИА по результатам некультуральных суррогатных маркеров (положительный результат определения антигена галактоманнана или β-глюкана, а также соответствующие радиологические признаки) у иммунокомпрометированных пациентов с клиническими признаками инфекции, соответствующим и диагностическим критериям возможного ИА.

Несколько других моментов требуют уточнений в отношении данных определений ИА. Во-первых, уровень достоверности, определяемый как «вероятный», означает относительно высокую возможность того, что признаки и симптомы инфекции у иммунокомпрометированного пациента вызваны грибами рода *Aspergillus*. В исследовании [24], в котором оценивался ответ ИА на терапию итраконазолом с использованием вышеприведенных уровней достоверности, исходы для вероятного и возможного ИА были сравнимы. Это подтверждает тот факт, что совмещение в одну этих 2 категорий возможно для оценки исходов ИА. Во-вторых, в документе EORTC/IFICG четко указано, что данное соглашение в отношении определений не является прямым руководством для применения на практике [23]. В-третьих, определения главным образом применимы для иммунокомпрометированных пациентов с онкологическими заболеваниями и пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток. Эти определения в настоящее время совершенствуются с целью отражения различных ИА в более широкой популяции иммунокомпрометированных пациентов.

Диагностика. Грибы рода *Aspergillus* хорошо растут на обычной среде и могут быть идентифицированы до вида в большинстве лабораторий. Культуральное подтверждение, где это является возможным, важно в плане дифференциального

диагноза аспергиллеза с инфекциями, вызванными мицелиальными грибами, например с фузариозами и сцедоспориозами. Культуральное исследование крови имеет ограниченное применение вследствие частых отрицательных результатов даже при диссеминированных инфекциях. Бронхоальвеолярный лаваж, трансторакальная тонкоигльная чрескожная биопсия или торакоскопия с биопсией под видеонаблюдением являются стандартными процедурами для установления диагноза инвазивного легочного аспергиллеза. В образцах жидкостей и тканей, полученных в ходе этих диагностических процедур, могут быть выявлены характерное угловое дихотомичное ветвление септированных гиф при прямой микроскопии и/или наличие грибов рода *Aspergillus* в полученной культуре. При возможности, образцы, полученные в результате этих процедур, культивируются на микологических средах для получения роста [25, 26]. Однако результаты цитологического исследования, биопсии, прямых мазков и культурального исследования могут быть ложноотрицательными при анализе клинических образцов от пациентов, уже получающих системную противогрибковую терапию, а также в случае, когда диагностическая процедура не могла быть выполнена напрямую из области поражения (например, когда бронхоскопия или промывание не может быть проведено точно в области поражения или бронхоскоп/биопсийная игла не может достигнуть инфицированных тканей). Поэтому отсутствие положительного результата при культуральном исследовании или микроскопии мазка не исключают ИА. Кроме того, выделение грибов рода *Aspergillus* путем инвазивных процедур может быть неприемлемым у гемодинамически нестабильных пациентов, при тяжелой гипоксии, у пациентов с тромбоцитопенией или с нарушением свертываемости крови. Поэтому для оценки пациентов, у которых подозревается ИА, часто используются другие показатели.

Увеличение числа случаев распознавания типичных симптомов «ореола» и «полумесяца» за счет улучшения технологии КТ у иммунокомпрометированных пациентов значительно облегчило диагностику инвазивного легочного аспергиллеза у пациентов с гематологическими нарушениями [27–31]. Хотя данные рентгенологические признаки являются характерными, они не могут служить основанием для постановки диагноза инвазивного легочного аспергиллеза. Инфекции, вызванные другими ангиоинвазивными мицелиальными грибами, такими как зигомицеты, грибы рода *Fusarium* и *Scedosporium*, а также *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Nocardia*, могут форми-

ровать симптом «ореола» и другие рентгенологические признаки, характерные для аспергиллеза. Хотя эти наиболее характерные рентгенологические признаки инвазивного легочного аспергиллеза хорошо описаны у пациентов с нейтропенией, о наличии таких симптомов у других иммунокомпрометированных пациентов известно гораздо меньше [27, 29].

Доступность иммуноферментного метода выявления антигена галактоманнана является значительным составляющим некультуральных методов подтверждения диагноза ИА. Тест на выявление галактоманнана применялся на животных моделях и у пациентов в качестве суррогатного маркера ИА [32–42]. Антиген галактоманнана может определяться в спинномозговой жидкости у пациентов с аспергиллезом ЦНС [43–45] и в жидкости, полученной при БАЛ от пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом, хотя использование ИФА для выявления антигена галактоманнана в данных условиях находится в процессе изучения [46, 47]. Кроме того, для улучшения более ранней диагностики может использоваться серийное определение антигена [48, 49]. Однако использование данного метода с этой целью также требует дальнейших исследований. Таким образом, продолжительность терапии должна определяться не только нормализацией антигенемии, но также разрешением клинических и радиологических признаков заболевания.

Ряд адекватно спланированных исследований продемонстрировали хорошую чувствительность ИФА для определения антигена галактоманнана при диагностике ИА у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [33, 35, 50–52]. Однако чувствительность этого метода у пациентов без нейтропении может быть ниже, возможно из-за меньшей микотической нагрузки или наличия антигенов к грибам рода *Aspergillus* [53, 54]. Одновременное определение сывороточного антигена галактоманнана и выявление легочных инфильтратов с помощью КТ на ранних стадиях заболевания улучшают диагностику ИА и позволяют раньше начать противогрибковую терапию [55]. Ряд факторов, в том числе противогрибковая терапия или профилактика, значительно снижают уровень циркулирующего в крови галактоманнана [35, 52]. Имеются данные о ложноположительных результатах, связанных с назначением определенных антибиотиков (пиперациллин/тазобактам и амоксициллин/клавуланат), с неонатальной колонизацией бифидобактериями, использованием раствора Plasmalyte (полиэлектролитный раствор) при выполнении БАЛ и наличием у пациентов других инвазивных микозов (включая микозы, вызванные грибами рода *Penicillium*,

а также гистоплазмоз и бластомироз) [36, 56–61]. Несмотря на эти ограничения, данное исследование является полезным дополнительным методом ранней диагностики, особенно при использовании в качестве серийного скрининга среди пациентов высокого риска.

К другим циркулирующим маркерам, которые потенциально могут использоваться для диагностики аспергиллеза, относятся (1–13)- β -D-глюканы, выявляемые с помощью методик Tachypleus или Limulus [62–66]. Эти методики являются вариантом Limulus-теста на выявление эндотоксинов. Хотя наличие (1–13)- β -D-глюканов в сыворотке говорит о фунгемии или инвазивном микозе, оно не специфично для грибов рода *Aspergillus* [67]. В ряде случаев могут быть получены ложноположительные результаты, например, при контаминации глюканами пробирок для сбора крови, использовании марлевых салфеток, у пациентов на гемодиализе или получающих глобулины и другие продукты крови, использование фильтров, содержащих β -глюканы, а также при проведении тестов *in vitro* с использованием различных антибиотиков (например, некоторые цефалоспорины, карбапенемы и ампициллин/сульбактам, содержащие β -глюканы) [68]. Система Fungitell™ для определения (1–13)- β -D-глюканов одобрена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) для диагностики инвазивных микозов, включая кандидоз, фузариоз, трихоспороноз и аспергиллез [66, 68]. В одном исследовании, проведенном на 283 пациентах с острым миелолейкозом и миелодиспластическим синдромом, которым проводилась противогрибковая профилактика, определение (1–13)- β -D-глюкана оказалось чувствительным и специфичным методом для ранней диагностики 20 доказанных или вероятных случаев инвазивных грибковых инфекций, включая фузариоз, кандидоз, трихоспороноз и аспергиллез [66, 69]. Пока недостаточно данных относительно использования данного метода у других категорий пациентов группы высокого риска ИА, что требует проведения дальнейших исследований у данных популяций пациентов [66, 69]. ПЦР-методы диагностики, основанные на амплификации специфичного для *Aspergillus* участка генома (обычно гена рибосомальной ДНК), являются многообещающими в плане диагностики ИА [70–79]. Однако эти методы не стандартизованы, не доступны на рынке и остаются по большей части сугубо исследовательскими [80]. Комбинация некультуральных методов диагностики (например, ПЦР, теста на антиген галактоманна и выявление (1–13)- β -D-глюканов) являются важным направ-

лением для исследований, которые могут улучшить общую предсказательную ценность данных методик.

Создание стандартизированной методики определения чувствительности грибов к антимикотикам – еще одна новая область лабораторного исследования грибов рода *Aspergillus*. Пограничные концентрации в отношении мицелиальных грибов пока не установлены ни для какого из антимикотиков. Тем не менее, новые разработки Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) представляют собой воспроизводимые методы для определения чувствительности. Дальнейшие исследования с использованием этих методик *in vitro* могут привести к улучшению рационального выбора противогрибковых препаратов в лечении ИА. Хотя резистентность к азолам не характерна для грибов рода *Aspergillus*, у пациентов, которые длительно получают терапию триазолами в связи с хроническими заболеваниями, отмечаются случаи рефрактерных инфекций, вызванных штаммами с повышенными показателями МПК [81, 82].

Понимая, что другие мицелиальные грибы, такие как представители рода *Fusarium*, *Scedosporium*, различные феодные грибы и *Zygomycetes*, могут вызвать схожие виды инфекции, по возможности должен быть установлен точный микробиологический диагноз. Для инфекций, вызванных мицелиальными грибами, не относящимися к роду *Aspergillus*, могут потребоваться другие антимикотики, и такие инфекции могут иметь другой прогноз.

Аналогичные подходы к диагностике ИА представлены в России.

При наличии образцов для исследования, таких как мокрота, жидкость БАЛ, содержимое трахеи или бронхов, биоптат органа, проводится культуральное исследование на селективных средах для грибов. Культуральное исследование биоптата органа проводят параллельно с гистологическим. Одновременно, особенно при исследовании биоптата органа и жидкости БАЛ, проводят флуоресцентную микроскопию с окрашиванием мазков калькофлуором белым (при исследовании биоптата микроскопию проводят дважды – вначале отпечатков биоптата, а позже осадка после обработки биоптата спутазолом). При положительном культуральном исследовании обязательно, проводят микроскопию с целью видовой идентификации гриба.

Крайне важный маркер в ранней диагностике ИА – это исследование антигена *Aspergillus* –

галактоманна. Мониторинг определения антигена галактоманна в крови проводят два раза в неделю в группе высокого риска возникновения ИА (больные острым миелобластным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток) в период нейтропении при лихорадке (во внимание принимают субфебрильные цифры), а у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток – и при терапии глюкокортикоидами (в этой группе больных мониторинг проводят и при нормальной температуре). В группе невысокого риска (лимфома, аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, множественная миелома и другие заболевания) исследуют антиген галактоманна при пневмонии.

Другое важное исследование в ранней диагностике ИА – это КТ легких, которую следует проводить больным с лихорадкой, резистентной к антибиотикам широкого спектра, в период нейтропении или при получении положительного результата определения антигена галактоманна. Необходимо отметить, что диагностика ИА легких по данным рентгенографии – поздняя.

В России нет коммерческих тестов для определения (1-13)- β -D-глюканов. ПЦР-методы не используют в диагностике ИА по причине отсутствия их стандартизации. В клинической практике исследование чувствительности мицелиальных грибов к антимикотикам также не проводят.

К сожалению, весь комплекс диагностических исследований проводят лишь в научных центрах и ограниченно – в областных больницах России. Другими трудностями лабораторной диагностики ИА являются проблемы в идентификации мицелиальных грибов и неадекватное исследование антигена *Aspergillus*. Мониторинг определения антигена галактоманна в группе высокого риска возникновения ИА осуществляют крайне редко, в большинстве случаев исследование проводят при наличии явных очагов инфекции, таких как пневмония или длительная лихорадка непонятной этиологии, делая при этом ограниченное число исследований, иногда единственное, причем уже на фоне терапии амфотерицином В. Результатом подобной диагностики является высокая частота ложноотрицательных результатов исследования антигена галактоманна.

Антимикотики для терапии инвазивного аспергиллеза

За последнее десятилетие значительно возросло число исследований, связанных с применением

антимикотиков и внедрением в клиническую практику нескольких новых препаратов и стратегий в терапии ИА [83]. Следующие препараты, одобренные FDA, имеют *in vitro*, *in vivo* и клиническую активность против грибов рода *Aspergillus* и поэтому показаны для терапии ИА: обычный АМВ и его липидные формы – липидный комплекс амфотерицина В (АВЛС), липосомальный амфотерицин В (L-АМВ) и коллоидная дисперсия амфотерицина В (АВСД); итраконазол, позаконазол и каспофунгин.

Отметим, что в настоящее время липосомальный АМВ и коллоидная дисперсия АМВ в России не зарегистрированы.

Вориконазол и обычный АМВ являются единственными препаратами первой линии, лицензированными в США для терапии ИА. Липидные формы (LFAV), итраконазол и каспофунгин одобрены в качестве препаратов резерва при ИА. Позаконазол показан для профилактики ИА у пациентов с нейтропенией при остром лейкозе и миелодисплазии, а также пациентам с РТПХ после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток. Позаконазол также одобрен в Европейском Союзе для лечения ИА, не поддающегося терапии различными формами АМВ или итраконазолом. Микафунгин и анидулафунгин, являющиеся представителями эхинокандинов, имеют *in vitro*, *in vivo* и клиническую эффективность при аспергиллезе, но не имеют показаний в отношении данных инфекций в США. Выбор препаратов при ведении пациентов с ИА представлен в табл. 2.

В данных рекомендациях не будут детально рассматриваться противогрибковые препараты, информация в отношении которых представлена в других источниках литературы [84–86]. Так как опыт применения антимикотиков ограничен в основном взрослыми пациентами, даны необходимые комментарии в отношении корректировки доз у детей с целью достижения плазменных концентраций, эквивалентных таковым у взрослых пациентов. Фармакологические различия в дозах препаратов у детей и взрослых более детально обсуждаются в ряде других источников [87, 88].

Амфотерицин В (АМВ). АМВ является пригодным полиеновым макролидным антибиотиком, молекула которого состоит из 7 двойных связей, внутреннего сложного эфира, свободной карбоксильной группы и гликозидной боковой цепи с аминогруппой. Препарат не всасывается при приеме внутрь. Для внутривенного применения АМВ растворяют в деоксихолате в виде мицеллярно-

го раствора. Основной механизм действия АМВ реализуется за счет его связывания с эргостеролом (основной стерол в клеточной стенке большинства клинически важных грибов), что приводит к формированию ионных каналов и гибели грибковой клетки. АМВ также связывается, хотя и в меньшей степени, с холестерином (главный стерол клеточной мембраны млекопитающих), в результате чего возникает повреждение клеток и формируется органная дисфункция. Вторым механизмом действия АМВ является вызываемое им оксидативное повреждение клеток, запускаемое через каскад окислительных реакций, связанных с липопероксидацией клеточной мембраны. АМВ *in vitro* и *in vivo* активен в отношении практически всех грибов рода *Aspergillus*, но большинство штаммов *A. terreus*, как правило, резистентно к АМВ *in vitro*, *in vivo* и в клинических условиях.

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

Обычный АМВ может вызывать острые инфузионные реакции и дозозависимую нефротоксичность. Инфузионные реакции включают лихорадку, озноб, миалгию, артралгию, тошноту, рвоту, головные боли и бронхоспазм. Обусловленная препаратом нефротоксичность характеризуется азотемией, потерей с мочой калия и магния, ренальным тубулярным ацидозом и ухудшением способности к концентрации мочи. Азотемия, возникающая на фоне обычного АМВ, особенно часто имеет место при использовании доз, применяющихся в лечении ИА. Это состояние может ухудшаться при совместном применении других нефротоксичных препаратов, особенно циклоспорина и такролимуса. Нефротоксичность на фоне терапии обычным АМВ может привести к почечной недостаточности и необходимости перевода пациента на гемодиализ, особенно у пациентов после трансплантации кроветворных стволовых клеток, у пациентов с сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями почек

и при лечении нефротоксичными препаратами. У госпитализированных пациентов, получающих обычный АМВ, отмечается высокая частота развития почечной недостаточности и высокие показатели летальности [89, 90].

Липидные формы амфотерицина В (LFAB). К данной группе препаратов, одобренных в США и странах Европейского Союза, относятся коллоидный раствор амфотерицина В (ABCD) – Амфоцил или Амфотек, липидный комплекс амфотерицина В (ABLC) – Амфолип или Абелцет, липосомальный АМВ (L-АМВ) – Амбизом.

Еще раз отметим, что в настоящее время липосомальный АМВ и коллоидная дисперсия АМВ в России не зарегистрированы, а липидный комплекс амфотерицина В представлен в России препаратом «Амфолип» (Бхарат Серумз энд Вэксинз Лтд, Индия). Все исследования, представленные в литературе по терапии ИА липидным комплексом амфотерицина В, были проведены с использованием препарата «Abelcet» (Enzon Pharmaceuticals, Inc.), поэтому экстраполировать полученные результаты на препарат другой компании не представляется возможным, это положение относится и к дозам. Можно сделать заключение, что в России нет ни одной оригинальной липидной формы амфотерицина В, эффективность которой была бы оценена в крупных исследованиях.

Более низкая нефротоксичность данных форм по сравнению с обычной формой АМВ позволяет применять их в более высоких дозах, которые необходимы для адекватной противогрибковой эффективности, так как амфотерицин должен высвободиться из синтетических фосфолипидов, когда они приблизятся к молекулам эргостерола, что позволит достаточному количеству препарата достичь очага инфекции.

Каждая липидная форма имеет отличные от обычного АМВ фармакокинетические параметры в плазме крови. Все 3 липидные формы распределяются в основном в ретикулярно-эндотелиальных 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 АМВ, чем холестерин в мембранах почечных эпителиальных клеток.

Инфузионные нежелательные явления, такие как лихорадка и озноб, реже встречаются при использовании L-АМВ, чем обычного АМВ. Однако индивидуальные случаи возникновения диском-

Таблица 2. Выбор препаратов при ведении пациентов с ИА

Локализация аспергиллезной инфекции	Лечение ^a		Комментарии
	Препараты первоочередного выбора	Препараты второй линии ^b	
Инвазивный легочный аспергиллез	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 в сутки в/в), AVLC (5 мг/кг в сутки в/в); каспифунгин (в 1-й день 70 мг в/в, затем 50 мг в сутки в/в); микафунгин (100-500 мг в сутки в/в, доза не установлена ^c); позаконазол (200 мг 4 р/сут, затем 400 мг 2 р/сут внутрь после стабилизации заболевания ^d); итраконазол (доза зависит от лекарственной формы ^e)	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 индифферентном порядке; доза вориконазола у детей 5-7 мг/кг в/в каждые 12 ч и для каспифунгина 50 мг/м ² в сутки; ограниченный клинический опыт применения анидулафунина; доза позаконазола у детей не установлена; показания к хирургическому вмешательству представлены в табл. 3
Инвазивный аспергиллез околоносовых пазух	То же, что и для инвазивного легочного аспергиллеза	То же, что и для инвазивного легочного аспергиллеза	То же, что и для инвазивного легочного аспергиллеза
Трахеобронхиальный аспергиллез	То же	То же	То же
Хронический некротизирующий легочный аспергиллез (подострый инвазивный легочный аспергиллез)	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)	^f	То же	Поражения эндокарда, вызванные грибами рода <i>Aspergillus</i> , требуют хирургической санации; аспергиллезный перикардит, как правило, требует перикардэктомии
Аспергиллезный остеомиелит и септический артрит	^f	То же	Для достижения эффекта терапии необходима хирургическая резекция девитализированной части кости и хряща
Аспергиллезная инфекция глаза (кератит и эндофтальмит)	Показан AMB внутривитреально с частичной резекцией стекловидного тела ^g	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	^f	То же	При возможности показана хирургическая резекция
Аспергиллезный перитонит	^f	То же	—

Окончание табл. 2

Эмпирическая и превентивная противогрибковая терапия	L-AMB (3 мг/кг в сутки в/в); каспифунгин (в 1-й день 70 мг в/в, затем 50 мг в сутки в/в); итраконазол (200 мг каждый день в/в или 200 мг 2 р/сут); вориконазол (в 1 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 галактоманна)
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/сутки)	Эффективность профилактики позаконазолом показана у пациентов группы высокого риска (пациенты с РТПХ и пациенты с нейтропенией на фоне острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома)
Аспергиллема ^g	Терапевтическое и хирургическое лечение не показаны	Итраконазол или вориконазол, так же как и при инвазивном легочном аспергиллезе	Роль лекарственной терапии при аспергиллезе не ясна; проникновение в предсуществующие полости может быть минимальным для AMB и высоким для итраконазола
Хронический полостной легочный аспергиллез ^g	Итраконазол или вориконазол	То же, что и для инвазивного легочного аспергиллеза	У большинства данных пациентов имели место врожденные иммунные дефекты; может наблюдаться длительная терапия; хирургическая резекция может привести к серьезным осложнениям; отдельные случаи ответа на применение γ-интерферона
Аллергический бронхопультмональный аспергиллез	Итраконазол	Вориконазол внутрь (200 мг внутрь каждые 12 ч) или позаконазол (400 мг внутрь 2 р/сут)	Кортикостероиды — основа терапии; применение итраконазола может снизить применяемую дозу кортикостероидов
Аллергический аспергиллезный синусит	Ничего или итраконазол	Некоторые данные о других препаратах	—

Примечание.

- ^a — 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 заболевания. Другие факторы включают локализацию инфекции (например, остеомиелит), уровень иммуносупрессии и продолжительность заболевания. Устранение иммуносупрессии, если это возможно, важно для благоприятного исхода при ИА;
- ^b — альтернативная терапия (или терапия «спасения») при неэффективности или непереносимости начальной терапии;
- ^c — микафунгин оценивался в качестве терапии «спасения» при лечении ИА, но все еще остается изучаемым препаратом в отношении данного показання; доза пока 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 инвазивного легочного аспергиллеза зависит от формы лекарственного препарата. Доза для таблеток составляет 600 мг/сут в течение 3 дней, затем по 400 мг в сутки. Хотя имели место несколько случаев использования раствора для перорального применения, он не показан показаний для лечения ИА. Парентеральная форма изучена у ограниченного числа пациентов с использованием дозировки 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 из этих случаев в качестве начальной терапии был AMB. Хотя при применении вориконазола в рандомизированных исследованиях у пациентов в большинстве случаев был инвазивный легочный аспергиллез, успешное лечение других висцеральных форм инфекции позволяет предположить, что вориконазол может быть также эффективным при данных состояниях, поэтому он рекомендуется в качестве начальной терапии для большинства таких пациентов;
- ^g — более новая классификация делит аспергиллемы на 2 вида: хроническая полостная и единичная аспергиллема. Последняя не требует противогрибковой терапии, но необходимо хирургическое лечение при ряде условий; первая требует длительной противогрибковой терапии.

форта за грудиной, респираторного дистресс-синдрома и острой боли в боку все же отмечались при инфузии L-AMB. В сравнительном исследовании эпизоды гипоксии, связанные с лихорадкой и ознобами, более часто развивались на фоне ABCD, чем у получающих обычный AMB. Умеренное увеличение уровня сывороточного билирубина и щелочной фосфатазы наблюдалось при использовании всех 3 форм препарата. Идиосинкратические реакции на фоне применения одной липидной формы препарата не должны исключать применение другой.

ABLC и ABCD одобрены для применения в дозах 5 мг/кг в сутки и 3–4 мг/кг в сутки, а L-AMB – в дозе 3–5 мг/кг в сутки в качестве терапии «спасения» при ИА. В дозе 3 мг/кг в сутки L-AMB использовалась изначально для эмпирической противогрибковой терапии у длительно лихорадящих пациентов с нейтропенией. Оптимальная доза для лечения ИА не установлена ни для одной из липидных форм AMB. Хотя многие эксперты предпочли бы использование более высоких доз для лечения подтвержденной инфекции, нет данных контролируемых исследований, обосновывающих применение более высоких доз. Хотя есть данные о безопасном применении L-AMB в высокой суточной дозе (15 мг/кг), в одном из исследований не было выявлено тенденции к дозозависимому эффекту [91]. Как было показано О.А. Cornely и соавт., более высокие дозы L-AMB не обязательно приводят к лучшему клиническому ответу [92]. Недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование L-AMB, в котором сравнивали две его суточные дозы (3 мг/кг и 10 мг/кг) в качестве начальной терапии доказанных и вероятных случаев ИА у 201 пациента, обнаружило сравнимые показатели выживаемости и совокупного ответа на терапию. В группе, получающей более высокую дозу, отмечалась более высокая частота развития токсических реакций. Взаимосвязь дозы и ответа на терапию для ABLC и ABCD изучена недостаточно. Являются ли более высокие дозы липидных форм AMB эффективными при лечении аспергиллеза ЦНС, а также при других локализациях инфекции или при определенных состояниях, также достоверно не установлено. Дозировки липидных форм у детей и взрослых пациентов приводят к равноценным плазменным концентрациям AMB.

Антимикотики из группы триазолов

Антимикотики из группы триазолов представляют собой синтетические соединения, имеющие более 1 триазольного кольца, присоединенного к изобутильному ядру (вориконазол, равуконазол и изавуконазол) или к асимметричному углеродно-

му атому с липофильным комплексом смешанной ароматической цепи (итраконазол и позаконазол). Эти 2 класса противоаспергиллезных триазолов отличаются по фармакодинамическим параметрам и механизмам резистентности. Флуконазол, который также является противогрибковым триазолом, не эффективен при ИА. Вориконазол одобрен FDA в качестве препарата выбора при лечении ИА. Итраконазол показан для лечения ИА у пациентов при неэффективности или непереносимости стандартной противогрибковой терапии. Позаконазол одобрен FDA для профилактики ИА у пациентов с нейтропенией, получающих химиотерапию, с целью индукции ремиссии при остром миелолейкозе или миелодиспластическом синдроме, а также у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток с РТПХ. Противогрибковые триазолы подавляют биосинтез эргостерола, ингибируя цитохром-Р450-зависимый фермент ланостерол-14- α -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 не характерна, однако недавние исследования подтверждают, что не исключено нарастание уровня резистентности [82, 93].

Вориконазол. Вориконазол выпускается в форме таблеток или раствора для внутривенного введения на основе циклодекстрина сульфобутилового эфира. В плазме раствор диссоциирует на сульфобутиловый эфир и вориконазол. Так как циклодекстрин выводится через почки, может происходить его кумуляция у лиц с почечной недостаточностью. 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 выводится почками в неизменном виде. Обладает нелинейной фармакокинетикой с показателями максимальной плазменной концентрации и площадью под фармакокинетической кривой, увеличивающимися непропорционально увеличению дозы. Вориконазол является одновременно субстратом и ингибитором систем цитохромов P2C19, P2C9 и P3A4. Для предотвращения нежелательных лекарственных взаимодействий необходимо иметь информацию о других принимаемых пациентом препаратах. Аллельный полиморфизм в системе цитохрома P2C19 может проявиться фенотипически в более быстром или медленном метаболизме вориконазола, что может привести к значительным вариациям концентраций препарата в плазме. Полиморфизм единичного нуклеотида, ведущий к снижению метаболизма, чаще встречается среди неиндийского азиатского населения.

Лечение ИА вориконазолом начинают с нагрузочной дозы 6 мг/кг внутривенно 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 может быть приравнена к стандартной внутривенной дозе назначением 4 мг/кг в форме таблеток соответствующего размера (В-III), хотя применение перорального вориконазола в таких дозах еще до конца не изучено. Так как пациенты в оригинальных рандомизированных клинических исследованиях изначально получали внутривенную терапию вориконазолом, лечение, где это возможно, следует начинать именно с парентеральной терапии. Так как у детей более быстрый метаболический клиренс, дозы вориконазола могут быть выше [94]. Поддерживающая доза вориконазола у детей составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки и рекомендуется Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency – EMEA) для достижения концентраций 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 у ряда пациентов в качестве оценки потенциальной токсичности или для регистрации адекватной лекарственной нагрузки, особенно при прогрессировании инфекции (В-III) [95].

Нежелательные явления вориконазола включают преходящие расстройства зрения (характер-

изирующиеся главным образом фотопсией), гепатотоксичность (проявляется повышением уровня билирубина сыворотки крови, щелочной фосфатазы и уровня печеночных аминотрансфераз), в связи с чем потребуются снижение дозы, кожная сыпь (обычно на участках тела, подверженных инсоляции), зрительные галлюцинации и другие [85].

Итраконазол. Итраконазол обладает высокой молекулярной массой и выраженной липофильностью, выпускается в виде капсул, перорального раствора в гидроксипропил- β -циклодекстрине (НРСД) и парентерального раствора, который также содержит НРСД в качестве растворителя. *Раствор для парентерального введения в России не зарегистрирован.* Абсорбция активного вещества при приеме капсул, которой способствует низкий уровень рН желудка и пищевых жиров, может изменяться и становиться минимальной при приеме препарата натощак, особенно у пациентов с гранулоцитопенией на фоне онкологических заболеваний и у пациентов с пониженной кислотностью желудка. Его использование у тяжелых пациентов с жизнеугрожающими инфекциями не рекомендуется.

Показатели абсорбции лучше при приеме капсул с пищей. НРСД раствор итраконазола обладает более стабильной биодоступностью при приеме внутрь, которая улучшается при приеме натощак. Системная абсорбция транспортной субстанции (циклодекстрина) незначительна.

Итраконазол интенсивно метаболизируется в печени и экскретируется в виде метаболитов с желчью и мочой. Главный метаболит, гидроксиитраконазол, имеет противогрибковую активность, схожую с итраконазолом [96–98]. Большинство выявленных нежелательных явлений итраконазола преходящие и включают тошноту и рвоту, гипертриглицеридемию, гипокалиемию и повышение уровня печеночных аминотрансфераз. Нежелательные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще встречаются при использовании перорального раствора. Так, применение итраконазола изредка может вызывать отрицательный инотропный эффект, он должен с осторожностью назначаться пациентам с нарушением сократительной функции желудочков. 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 химиотерапевтических противоопухолевых препаратов (например, циклофосфамидом) могут ограничить его дальнейшее применение [99].

Рекомендуемая доза итраконазола при пероральном приеме для взрослых составляет 400 мг в сутки (капсулы) и 2,5 мг/кг 2 раза в сутки (пероральный раствор). У детей старше 5 лет рекомендуемая доза перорального раствора составляет 2,5 мг/кг 2 раза в сутки [100]. Одобренная доза для внутривенного введения у взрослых составляет 200 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней, затем по 200 мг 1 раз в сутки, максимум в течение 12 дней. Из-за изменчивости биодоступности итраконазола, во время пероральной терапии ИА рекомендуется определение концентраций препарата в плазме по биологической пробе или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (А-III).

Позаконазол. Позаконазол структурно аналогичен итраконазолу, но при лечении ИА исследовалась только его пероральная форма. Позаконазол имеет не только линейную фармакокинетику, но для его метаболизма также характерен эффект насыщения (сатурация метаболизма), поэтому невозможно применение нагрузочных доз данного препарата. Равновесные концентрации позаконазола могут не быть достигнутыми вплоть до недели от начала терапии, что может повлиять на его использование в качестве препарата первой линии. Позаконазол подвергается печеночному метаболизму путем глюкуронидации, а также может осуществлять лекарственные взаимодействия за счет подавления изоферментов системы цитохрома P4503A4. Значительно более высокая токсичность позаконазола отмечалась у пациентов с острыми лейкозами или миелодисплазией, получавших позаконазол в качестве профилактики, чем у такой же категории пациентов, получавших профилактически флуконазол или итраконазол [92].

Исследования на животных показали активность пероральной формы для профилактики и лечения экспериментального легочного и диссеминированного аспергиллеза [101, 102]. Данные недавно завершенных клинических исследований подтверждают результаты, полученные *in vivo*, и показывают эффективность позаконазола для профилактики ИА у пациентов с нейтропенией при остром миелолейкозе и у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток с РТПХ, а также в качестве терапии резерва рефрактерного ИА [103-105].

Доза пероральной суспензии для профилактики составляет 200 мг 3 раза в сутки, а для терапии «спасения» – 800 мг, разделенная на 2 или 4 приема. Доза для применения у детей не установлена. Имеются ограниченные данные по применению терапевтического лекарственного мониторинга, результаты одного из исследований показали более

высокую эффективность позаконазола при более высоких концентрациях препарата в крови [103].

Терапевтический лекарственный мониторинг. Растущее число данных свидетельствует о вариабельности фармакокинетических параметров триазолов, применяемых для лечения и профилактики ИА у разных категорий пациентов [95, 103, 106, 107]. Проблемы, связанные с абсорбцией (для итраконазола и позаконазола), лекарственные взаимодействия (для всех триазолов) и фармакогенетические различия (для вориконазола) в разной степени оказывают влияние на данную вариабельность [84]. Хотя имеющиеся данные не позволяют сделать общее заключение и конкретные рекомендации в отношении терапевтического лекарственного мониторинга, накапливаемая информация позволяет предположить, что мониторинг уровня препарата в плазме крови может играть важную роль в оптимизации безопасности (для вориконазола и флуцитозина) и эффективности (для итраконазола, позаконазола и, возможно, вориконазола) терапии антимикотиками обладающими значительной вариабельностью фармакокинетических параметров в смешанной популяции (пациенты группы риска или имеющие ИА). Необходимость установления или продолжения лекарственного мониторинга должна быть определена индивидуально, исходя как из клинического состояния пациента (функция пораженного органа, сопутствующие заболевания, прием других препаратов и проч.), так и плана лечения в целом. Хотя для валидации применения терапевтического лекарственного мониторинга при назначении антимикотиков необходимы дальнейшие исследования, эксперты рекомендуют определять уровень препарата в плазме крови совместно с использованием других методов клинической оценки в качестве еще одного фактора для установления причин терапевтической неэффективности, связанной с недостаточным уровнем препарата либо с его токсическими проявлениями (В-III).

Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин

Эхинокандины – новый класс полусинтетических амфифильных липопептидов, состоящих из циклического гексапептидного ядра, связанного с разноструктурными N-ацил боковыми цепями [108]. Механизм действия эхинокандинов 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 поддержа-

ния осмотической стабильности клетки и играют ключевую роль в делении и росте грибов. Из-за особого механизма действия эхинокандины имеют потенциал для использования в комбинированной терапии в сочетании с антимикотиками.

Все эхинокандины назначаются только внутривенно. Они обладают дозозависимой фармакокинетикой с β -периодом полувыведения, равным 10–15 ч, что позволяет назначать их один раз в сутки. Все эхинокандины имеют высокую (>95%) степень связывания с белками и распределяются во все основные органы, включая головной мозг, однако концентрации их в спинномозговой жидкости в отсутствие воспаления 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 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 нежелательным 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 скоростью инфузии препарата в отличие от рекомендуемой. Эхинокандины не вступают в серьезные потенциальные лекарственные взаимодействия, связанные с ферментами системы цитохрома P450. Каспофунгин может снижать площадь под фармакокинетической кривой такролимуса примерно на 20%, но не оказывает влияния на уровень циклоспорина. Однако сам циклоспорин увеличивает площадь под фармакокинетической кривой каспофунгина примерно на 35%. Из-за преходящих повышений уровня печеночных (аминотрансфераз, как было показано в исследованиях при назначении однократных доз) совместное назначение обоих препаратов должно осуществляться с осторожностью (В-III). Наконец, индукторы клиренса препарата и/или смешанные индукторы/ингибиторы, а именно эфавиренц, нелфинавир, невирапин, фенитоин, рифампицин, дексаметазон и карбамазепин могут снижать концентрации каспофунгина в крови.

Каспофунгин показан пациентам с вероятным или возможным ИА при неэффективности или непереносимости других зарегистрированных пре-

паратов. Рекомендуемая доза каспофунгина для взрослых составляет 70 мг в качестве нагрузочной (в первый день), затем по 50 мг в сутки, в виде медленной внутривенной инфузии примерно в течение часа. J. Maertens с соавт. [109] сообщили об использовании более высоких доз каспофунгина (70 мг в сутки) в комбинированной терапии «спасения» ИА. В случаях значимого снижения функции печени взрослые пациенты должны получать дозу препарата, равную 35 мг в сутки. Назначение каспофунгина детям в дозе 50 мг/м² в сутки обеспечивает концентрации препарата, равные таковым при назначении 50 мг в сутки у взрослых [110]. Микафунгин и анидулафунгин активны в отношении грибов рода *Aspergillus*, но не одобрены по этому показанию, и оптимальные дозы для терапии аспергиллеза пока не установлены. Микафунгин в средней суточной дозе 111 мг использовался в одном открытом исследовании. Однако на основе расчета более высокие дозы могут быть необходимы у детей раннего возраста и новорожденных для достижения концентраций в плазме, сравнимых с таковыми у взрослых [111, 112]. Хотя анидулафунгин активен при экспериментальном легочном аспергиллезе, имеется относительно небольшое число случаев, описывающих его использование в лечении ИА у людей.

Обзор рекомендаций по лечению

Далее приведены рекомендации по лечению различных форм аспергиллеза. Для каждой формы аспергиллеза установлены цель, варианты, исход лечения, а также уровни доказательности, эффективности/неэффективности терапии и выделены ключевые рекомендации. Группой специалистов были тщательно рассмотрены данные всех рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, опубликованных в англоязычной литературе. Окончательные рекомендации обсуждались группой специалистов и были сформулированы в виде консенсуса. Так как инвазивный легочный аспергиллез является наиболее частой жизнеугрожающей формой ИА, его ведению уделено больше внимания, чем другим типам форм. Многие из утверждений относительно лечения инвазивного легочного аспергиллеза применимы также и к другим формам ИА.

Инвазивный легочный аспергиллез

Без адекватной терапии инвазивный легочный аспергиллез почти всегда будет неуклонно прогрессировать, приводя к развитию фатальной пневмонии. У пациентов с нейтропенией эта пневмония может проявляться в виде обширного геморрагиче-

ского инфаркта или перейти в некротизирующую пневмонию. Без адекватной терапии инвазивный легочный аспергиллез в дальнейшем осложняется диссеминацией процесса в ЦНС или проникновением в близлежащие внутригрудные органы, включая крупные сосуды и сердце. Из-за потенциально прогрессирования этой инфекции критически важным является раннее назначение противогрибковой терапии на фоне предпринимаемых диагностических исследований.

Ключевые рекомендации. Необходимо раннее начало противогрибковой терапии у пациентов с явным подозрением на ИА на фоне проводимых диагностических исследований (А-I) [29, 92]. Решению о выборе терапии легочного аспергиллеза значительно содействовали результаты рандомизированного контролируемого исследования вориконазола в сравнении с обычным АМВ.

В связи с лучшими показателями выживаемости и улучшенного ответа на начальную терапию вориконазолом, применение обычного АМВ в качестве терапии первой линии не рекомендуется (А-I). В качестве терапии первой линии ИА для большинства пациентов рекомендуется в/в или пероральное назначение вориконазола (А-I). Доза при пероральной терапии может быть максимально увеличена до 4 мг/кг в таблетках с соответствующим содержанием препарата (В-III). Для тяжелых пациентов рекомендуется применение парентеральной формы (А-III). Рандомизированное исследование, в котором сравнивались 2 начальные суточные дозы L-АМВ (3 мг/кг и 10 мг/кг) показало сравнимую эффективность в обеих подгруппах пациентов, при большей токсичности в подгруппе с высокой дозой. Эти результаты предполагают, что L-АМВ может рассматриваться в качестве альтернативной терапии первой линии у ряда пациентов (А-I). Препараты резерва включают липидные формы АМВ (А-II), позаконазол (В-II), итраконазол (В-II), каспофунгин (В-II) или микафунгин (В-II). В данной ситуации требуется подтверждение диагноза. Терапевтические подходы включают смену класса используемых препаратов, включая формы АМВ или эхинокандины, такие как каспофунгин (В-II); при присоединении терапии азолами должны учитываться предшествующая терапия, состояние организма и фармакокинетические показатели.

При отсутствии хорошо спланированных контролируемых проспективных клинических исследований, рутинное назначение комбинированной терапии в качестве начальной терапии не рекомендуется (В-II). Тем не менее, если речь идет о терапии «спасения», к текущей терапии

может быть добавлен дополнительный противогрибковый препарат или комбинация антимикотиков различных классов, отличных от тех, которые использовались в начальном режиме (В-II). Кроме того, ведение «прорывных» форм ИА в контексте профилактики азолами, активными в отношении мицелиальных грибов, или супрессивной терапии не определено данными клинических исследований, но предполагает возможность смены класса препарата (В-III). Первостепенным условием эффективности лечения легочного аспергиллеза является устранение иммуносупрессии (например, 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, переходящие на плевральную полость или ребра (В-III).

Продолжительность противогрибковой терапии инвазивного легочного аспергиллеза четко не определена. В целом рекомендуется продолжать терапию инвазивного легочного аспергиллеза минимум до 6–12 недель; у пациентов с иммуносупрессией терапия должна длиться в течение всего периода иммуносупрессии и до устранения поражений. Длительная терапия ИА облегчается наличием пероральной формы вориконазола, применяемой у клинически стабильных пациентов. У пациентов с успешно пролеченным ИА, которым потребуются последующая иммуносупрессия, возобновление противогрибковой терапии может предотвратить рецидив инфекции (А-III) [113, 114].

Терапевтический мониторинг инвазивного легочного аспергиллеза включает серийные клинические оценки 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 однозначно определена и должна подбираться индивидуально на основе скорости прогрессирования легочных инфильтратов и тяжести заболевания у каждого пациента. Объем легочных инфильтратов может увеличиваться первые 7-10 дней лечения, особенно на фоне восстановления количества гранулоцитов [27]. Использование тестов на наличие антигена галактоманна в сыворотке крови и терапевтический мониторинг являются многообещающими, но нуждаются в дальнейшем изучении [48, 49]. Прогрессивное увеличение уровня антигена *Aspergillus* с течением времени свидетельствует о плохом прогнозе. Тем не менее,

нормализации уровня антигена галактоманнана не достаточно в качестве единственного критерия для прекращения противогрибковой терапии (В-III). Требуется дальнейшие исследования, объясняющие прогностический и терапевтический уровень определения галактоманнанного антигена в серии тестов у пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом.

Доказательства

Данные в отношении противогрибковой терапии. Имеется несколько рандомизированных клинических исследований по лечению ИА. Инвазивный легочный аспергиллез – жизнеугрожающая инфекция, связанная с высокими показателями заболеваемости и летальности. Инвазивный легочный аспергиллез может привести к диссеминации в ЦНС и другие жизненноважные органы. Эту инфекцию очень трудно изучать в проспективных рандомизированных исследованиях. Самое большое проспективное рандомизированное исследование по лечению инвазивного легочного аспергиллеза показало превосходство вориконазола над обычным АМВ и другими зарегистрированными антимикотиками [115]. У всех пациентов был доказанный или вероятный ИА, и у большинства из них была пневмония. Вориконазол назначался в дозе 6 мг/кг в сутки каждые 12 ч (первые 2 дозы) в качестве нагрузочной дозы, затем по 4 мг/кг каждые 12 ч внутривенно в первые 7 дней и в дальнейшем – по 200 мг 2 раза в сутки. Обычный АМВ назначался в дозе 1,0–1,5 мг/кг в сутки внутривенно. Терапия другими зарегистрированными антимикотиками назначалась в случае неэффективности или непереносимости начальной терапии. Данное исследование продемонстрировало значительно лучшие показатели выживаемости и общего ответа на терапию к 12-й неделе лечения, а также общего ответа на момент окончания терапии. Положительный исход заболевания был достигнут у 53% пациентов в группе вориконазола и у 32% пациентов, получавших обычный АМВ, что привело к разнице в 21%. Частота выживаемости на 12-й неделе терапии была 71% среди пациентов в группе вориконазола и 58% в группе обычного АМВ. Частота развития тяжелых нежелательных явлений была меньше у получающих вориконазол. Однако у них чаще встречались преходящие расстройства зрения, о чем уже говорилось выше в разделе об антимикотиках. Эффективность вориконазола была в дальнейшем показана у детей и взрослых пациентов, получающих вориконазол для терапии ИА, у которых отмечалась неэффективность или непереносимость стандартной противогрибковой терапии [116–118];

совокупный ответ на терапию был 43 и 48% для детей и взрослых, соответственно.

Имеются результаты двух более ранних и меньших по объему рандомизированных исследований первичной терапии ИА [119, 120] и недавно завершившегося сравнительного исследования дозировок L-АМВ [92]. Ранее проведенное проспективное рандомизированное исследование 2 суточных дозировок L-АМВ (1,0 мг/кг vs 4,0 мг/кг) для лечения ИА было проведено EORTC [120]. Хотя данное исследование не обнаружило разницы в клиническом ответе или показателях выживаемости между двумя группами пациентов, популяция пациентов включала больных с возможным аспергиллезом. Когда пациенты с возможным аспергиллезом были исключены из анализа, данные выявили тенденцию к улучшенному ответу у пациентов с доказанным и вероятным аспергиллезом, которые получали более высокие дозы, что совпадает с данными, полученными в исследованиях на животных, продемонстрировавших дозозависимый ответ на терапию [32, 121]. В другом исследовании пациенты с доказанным ИА были рандомизированы в группу ABCD (6 мг/кг в сутки) или обычного АМВ (1 мг/кг в сутки) в качестве первичной терапии ИА [119]. Данное исследование обнаружило, что пациенты в каждой из этих групп имели близкие исходы, но плохие показатели общего ответа на терапию (пациенты с полным и частичным ответами: 17% в группе ABCD vs 23% в группе обычного АМВ). У пациентов, получавших ABCD, частота нефротоксичности была меньше (25% vs 49%). Недавно O.A.Cornely с соавт. [92] сравнили начальную суточную дозу L-АМВ 10 мг/кг в течение 2 недель с дозой 3 мг/кг. В данном исследовании, включившем 201 пациента, совокупные исходы были одинаковы в обеих группах (46% в подгруппе с высокой дозой и 50% в подгруппе с низкой дозой), но с большей частотой токсических проявлений у пациентов, получавших более высокую дозу препарата (32% vs 20%). Это позволило предположить отсутствие положительной роли высоких доз препарата у данных пациентов, большинство из которых имели ранний инвазивный легочный аспергиллез, диагностированный с помощью КТ.

Для пациентов, у которых отмечалась неэффективность или непереносимость вориконазола, возможной альтернативой является одна из форм АМВ. Обычный АМВ уже долгое время применяется для лечения ИА. Тем не менее, имеющиеся данные показывают, что липидные формы по эффективности не уступают обычному АМВ, но при этом являются менее нефротоксичными [119, 122–125]. То, что липидные формы эффективны

в терапии инвазивного легочного аспергиллеза и других форм ИА, также продемонстрировано в ряде крупных открытых исследований, где препараты применялись в качестве терапии «спасения», с частотой положительного ответа около 40% [124–126]. Для пациентов с фоновой гепатотоксичностью или другими противопоказаниями к применению вориконазола липидные формы АМВ оказались менее токсичны, чем обычный АМВ, и показали, как минимум, такую же эффективность, как и обычный АМВ в качестве альтернативы первичной терапии.

Исследование каспофунгина у пациентов с неэффективностью или непереносимостью стандартной терапии также показало частоту положительного ответа около 40% [127]. Более высокая частота положительных ответов (50%) отмечалась при инвазивном легочном аспергиллезе, чем при диссеминированной форме инфекции (23%). Лекарственная нефротоксичность и гепатотоксичность отмечалась у менее чем 5% пациентов.

Пероральная форма итраконазола также применялась для лечения пациентов с ИА при неэффективности или непереносимости обычного АМВ [24, 128]. В исследовании, включившем 76 доступных для оценки пациентов, все из которых могли принимать препарат внутрь, у 30 (39%) был полный или частичный ответ на терапию с частотой успешного исхода, варьирующей в зависимости от локализации инфекции и сопутствующих заболеваний [128]. В исследованиях по оценке парентеральной формы раствора итраконазола для терапии инвазивного легочного аспергиллеза, рефрактерного к терапии различными формами АМВ, совокупная частота ответа на терапию составила 52% [129, 130]. **Оценка сыроворотного уровня итраконазола в целом рекомендуется для определения степени абсорбции препарата (B-II).** Хотя нет достаточного количества доказательств в поддержку связи между более высокими уровнями препарата и эффективностью лечения, уровень >250 нг/мл был связан 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 (B-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 лече-

ния составил 42% в группе позаконазола и 26% в контрольной группе [103]. Разница в уровнях ответа между группами лечения была зафиксирована между заранее заданными подгруппами пациентов, распределенных на основании локализации инфекции (легочная или диссеминированная), наличия онкогематологических заболеваний, трансплантации кроветворных стволовых клеток, исходной нейтропении и причины начала терапии позаконазолом (неэффективность или непереносимость). Разница в ответе также была отмечена при проведении подтверждающего анализа в субпопуляции (пациенты, получавшие предшествующую противогрибковую терапию в течение 7–30 дней до начала терапии «спасения»). Как и в случае с другими исследованиями терапии «спасения», пациенты, включенные в это исследование, уже получали предшествующую терапию, а при исследовании позаконазола, пациенты отбирались также и на основании возможности приема пероральной формы позаконазола. Исследование терапии «спасения» также показало прямую взаимосвязь между концентрацией препарата в плазме и частотой ответа на лечение. Однако следует отметить, что эти концентрации достигались у пациентов, получающих наиболее высокие дозы для взрослых (800 мг в несколько приемов в течение 24 ч), при которых происходит максимальная абсорбция препарата. Таким образом, маловероятно, что при дальнейшем увеличении дозы будут достигнуты более высокие концентрации в плазме.

Большинство проспективных исследований эффективности 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 [111], а равно как нет убедительных проспективных клинических данных превосходства комбинации антимикотиков над одним препаратом при начальной терапии легочного аспергиллеза [131]. Добавление второго противогрибкового препарата к первому, оказавшемуся неэффективным или токсичным, обычно практикуется из-за необъяснимой безысходности. Тем не менее, ограниченные данные *in vitro*, *in vivo* и нерандомизированных клинических исследований предполагают успех некоторых форм комбинированной терапии ИА [109, 131–137]. Однако не все противогрибковые комбинации успешны, а некоторые из них могут быть неблагоприятными [138, 139]. Недостаточно клинических данных в поддержку рутинного назначения комбинаций антимикотиков для начальной

терапии инвазивного легочного аспергиллеза. Хотя ранее проведенные лабораторные исследования, отдельные клинические случаи и ретроспективные данные показывают обнадеживающие результаты, эффективность первичной комбинированной противогрибковой терапии требует проведения проспективного рандомизированного клинического исследования для обоснования этого подхода. Дополнительные вопросы оптимального дозирования, фармакокинетических взаимодействий, потенциальных токсических взаимодействий и соотношения стоимость/эффективность комбинированной противогрибковой терапии в качестве первичного лечения также требует дальнейшего исследования.

Имеется достаточный опыт лечения ИА у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессией кроветворения в России. Основными принципами эффективной терапии ИА легких являются своевременная диагностика, незамедлительное назначение антимикотиков при подозрении на ИА, назначение эффективных антимикотиков на 1-м этапе лечения. Не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев ИА, проводя биопсию легкого или ожидая результаты культуральных исследований, а необходимо назначать эффективные антимикотики в адекватных дозах при подозрении на ИА. Критерии диагностики ИА аналогичны ранее представленным (в основе критерии EORTC/MSG, 2002 г.). Препаратом выбора в лечении ИА является вориконазол. Лечение вориконазолом следует проводить во всех случаях ИА легких, если нет противопоказаний к его назначению (см. взаимодействие с другими препаратами). Препарат противопоказан больным с печеночной порфирией. При нейтропении вориконазол назначают внутривенно, через 7 дней (при улучшении клинического состояния больного) заменяют внутривенную форму введения препарата на пероральную. Вне нейтропении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) лечение можно начинать пероральной формой. Каспофунгин может быть использован на 1-м этапе терапии ИА при наличии противопоказаний к назначению вориконазола, при этом каспофунгин является препаратом выбора при ИА у больных с печеночной порфирией. Назначать амфотерицин В (1–1,5 мг/кг в сутки внутривенно) как препарат первого ряда при ИА следует в крайне редких случаях ввиду его низкой эффективности и высокой токсичности, прежде всего нефротоксичности у взрослых, вероятность возникновения которой, как было указано, коррелирует с суммарной дозой препарата. Течение ИА расценивают как рези-

стентное (рефрактерное) к проводимой терапии, если, по данным компьютерной томографии, определяется отрицательная динамика в легких (резкое увеличение очага или появление дополнительных очагов) через 7 дней от момента лечения и сохраняются при этом клинические признаки инфекции (лихорадка). При рефрактерном ИА к вориконазолу добавляют каспофунгин или, в редких случаях (при отсутствии каспофунгина), амфотерицин В (1 мг/кг), возможна и монотерапия каспофунгином. Терапия сочетанием антимикотиков (вориконазол+ каспофунгин) при резистентном ИА предпочтительна для больных с острой болезнью «трансплантат против хозяина», апластической анемией, при длительной (более 14 дней) и глубокой нейтропении (нейтрофилов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$), при выраженной отрицательной динамике в легких по данным КТ. При «стабилизации» ИА (сокращение очагов на 50%) допускается замена вориконазола (таблетки) на итраконазол (суспензия, по 200 мг 2 раза в сутки, прием натощак), но наиболее оптимальным является продолжение терапии вориконазолом в таблетках до полной регрессии инфекционного процесса в легких. Следует отметить, что перевод на лечение итраконазолом следует проводить вне нейтропении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), предполагая при этом отсутствие снижения количества лейкоцитов в течение первых 14 дней приема итраконазола ввиду плохой биодоступности препарата.

Критериями отмены антимикотиков при ИА являются отсутствие клинических проявлений инфекции и регрессия очагов по данным КТ легких. Длительность лечения составляет от 1 до 3 месяцев.

Значение вида грибов рода *Aspergillus*. Во внимание должен приниматься и вид грибов рода *Aspergillus*, выступающий в качестве этиологического агента. Большинство штаммов *A. fumigatus in vivo* чувствительны к АМВ, вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу и каспофунгину. Однако большинство *A. terreus* резистентны к амфотерицину В как *in vitro*, так и *in vivo*. Таким образом, совокупность большого количества данных в значительной степени свидетельствует о том, что в качестве первичной терапии инфекций, вызванных *A. terreus*, вместо АМВ должны использоваться препараты из группы противогрибковых триазолов (А-II) [18]. Хотя это не типично, имеются сообщения о резистентности некоторых штаммов *A. fumigatus* к итраконазолу. Другие виды грибов рода *Aspergillus* также могут быть резистентны к АМВ, включая *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus* и *A.*

versicolor. Итраконазолорезистентные штаммы *A. fumigatus* были выделены от пациентов без выраженной иммуносупрессии, которые, по идее, должны были ответить на терапию итраконазолом [140]. Также имеются данные о наличии грибов рода *Aspergillus*, резистентных к нескольким азолам [82]. Определение чувствительности к антимикотикам, особенно в случае предшествующей терапии азолами, может быть основой руководства к терапии, хотя имеется недостаточно клинических данных в поддержку данного подхода. Назначение препарата другого класса до получения результатов чувствительности может быть оправданным (включая АМВ или эхинокандины).

Применение колониестимулирующих факторов. Устранение иммуносупрессии является важным фактором успешного лечения инвазивного легочного аспергиллеза. Персистирующая нейтропения и хроническая РТПХ являются двумя наиболее важными причинами неблагоприятного исхода ИА [6, 141]. Отсутствие возможности устранения нейтропении часто связано с летальным исходом при инвазивном легочном аспергиллезе. Колониестимулирующие факторы (КСФ) широко используются для снижения длительности нейтропении, тем не менее недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих о том, что гранулоцитарный или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор предотвращают развитие инвазивного легочного аспергиллеза у пациентов с длительной нейтропенией (>10 дней) [142]. **Хотя пациенты группы высокого риска с ИА на фоне нейтропении могут уже получать Г-КСФ или ГМ-КСФ в качестве компонента противоопухолевой химиотерапии, пациентам с нейтропенией, не получающих КСФ, назначение Г-КСФ или ГМ-КСФ может быть эффективным (В-III).**

Цитокины, такие как Г-КСФ, ГМ-КСФ и интерферон- γ , также 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 [143, 144]. Клинические данные подтверждают потенциальную роль интерферона- γ у ряда пациентов в предотвращении или лечении ИА [145]. Хотя количество клинических данных в пользу их применения именно при аспергиллезе мало, ИФН- γ широко используется в качестве профилактики бактериальных и грибковых инфекций у пациентов с *хронической гранулематозной болезнью* (ХГБ) [146]. **Отдельные клинические случаи подтверждают эффективность ИФН- γ в качестве**

вспомогательной противогрибковой терапии при ИА у иммунокомпрометированных пациентов без нейтропении, особенно страдающих ХГБ (В-III).

Роль трансфузий гранулоцитов. Трансфузии гранулоцитов могут быть еще одним подходом к лечению пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом [147, 148]. Хотя использование данной методики для ведения инвазивного легочного аспергиллеза связано с некоторыми противоречиями, ключевым элементом улучшения исхода является адекватное количество гранулоцитов, переливаемое пациентам с тяжелой нейтропенией. Наступление активации при воздействии Г-КСФ у доноров, которым переливаются гранулоциты, в значительной степени (примерно десятикратно) увеличивает количество гранулоцитов, которое может быть получено обратно и впоследствии назначено пациенту. В открытом пилотном исследовании М.С. Dignani с соавт. [147] представили данные по использованию активированных под влиянием Г-КСФ гранулоцитов в качестве трансфузий пациентам с ИА и другими микозами, вызванными мицелиальными грибами. Стабилизация инвазивного легочного аспергиллеза отмечалась у некоторых пациентов с рефрактерной к лечению инвазивной грибковой инфекцией. До тех пор, пока пациент не избавится от нейтропении, трансфузии гранулоцитов не смогут стабилизировать течение ИА легких.

Трансфузии гранулоцитов могут сопровождаться трансфузионными реакциями, включая нарушение дыхательных функций, проявляющихся гипоксией и внезапным возникновением легочных инфильтратов, как при респираторном дистресс-синдроме у взрослых. Трансфузии гранулоцитов могут быть также связаны с передачей цитомегаловирусной инфекции. Для пациентов с РТПХ, серонегативных в отношении ЦМВ, должны подбираться только ЦМВ-серонегативные доноры гранулоцитов. Поскольку имеется связь между некоторыми из этих реакций и одновременными инфузиями АМВ у пациентов, которым проводятся трансфузии гранулоцитов с параллельным применением форм АМВ, инфузии последних обычно переносятся на несколько часов от трансфузий гранулоцитов с тщательным мониторингом возможных осложнений. Более того, этот труднодоступный продукт крови должен применяться только у пациентов с доказанной или вероятной инфекцией, кому данная процедура требуется в качестве временной меры до устранения нейтропении. Инфузии гранулоцитов также используются в терапии неподдающегося лечению ИА и других инфекций у пациентов с ХГБ [17].

Взрослым больным с опухолями системы крови и ИА не рекомендованы трансфузии гранулоцитов ввиду их низкой эффективности. В то же время назначение Г-КСФ или ГМ-КСФ, особенно при длительной нейтропении, вполне оправдано.

Иммуносупрессивная терапия. Прекращение терапии кортикостероидами или снижение дозы часто является критическим для успешного исхода лечения ИА (А-III). Невозможность снижения иммуносупрессивной дозы системных кортикостероидов обычно ведет к неизбежному развитию инвазивной грибковой инфекции. Однако, так как контроль сопутствующих заболеваний, таких как РТПХ, может быть достигнут именно за счет выраженной иммуносупрессии, все шире используются иммуносупрессивные подходы с ограниченным использованием кортикостероидов. Блокирование ФНО- α инфликсимабом – одна из них. В то же время, так как ФНО- α - ключевая молекула начального этапа врожденной защиты организма от *A. fumigatus*, его ингибирование может также иметь отрицательные иммунологические последствия, ведущие к развитию ИА [149-151].

Для пациентов с хронической иммуносупрессией продолжение противогрибковой терапии на протяжении всего периода иммуносупрессии может приводить к более благоприятным исходам (А-III). Для пациентов с успешно пролеченным ИА, которым потребуется последующая иммуносупрессия, возобновление противогрибковой терапии может предотвратить рецидив инфекции из остаточных очагов, которые как могут, так и не могут быть выявлены современными диагностическими технологиями [113].

В методических рекомендациях по лечению ИА у взрослых больных с опухолями системы крови также представлена тактика цитостатической терапии, которая заключается в следующем: введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза; удлиняют интервалы между курсами полихимиотерапии; следующий курс полихимиотерапии проводят с меньшим миелосупрессивным эффектом; курс полихимиотерапии больным в ремиссии проводят при сокращении очага на 50% в сравнении с его исходной величиной. Необходимо отметить, что не во всех случаях приходится модифицировать протокол цитостатической терапии, особенно когда диагностика ИА проведена на раннем этапе, а в качестве препарата 1-й линии был назначен вориконазол.

Кровохарканье и хирургическое лечение. Кровохарканье – серьезное осложнение инвазивного легочного аспергиллеза, которое может привести к обескровливанию и остановке дыхания. Кровохарканье на фоне инвазивного легочного аспергиллеза может возникнуть во время глубокой панцитопении или во время выхода пациента из состояния нейтропении [152, 153]. Ранняя агрессивная терапия и эрадикация инфекции могут предотвратить это осложнение, однако нет данных, четко подтверждающих это предположение. Так как жизнеугрожающее кровохарканье, осложняющее инвазивный легочный аспергиллез, чаще встречается у пациентов, уже получающих противогрибковую терапию, хирургическая резекция может быть единственным выходом для эрадикации очага инфекции.

Хирургическая резекция участков легких, пораженных грибами рода *Aspergillus*, может подтвердить окончательный диагноз и потенциально полностью провести эрадикацию локализованной инфекции (табл. 3) [28, 154–158]. **Хирургический метод лечения может быть эффективным у пациентов с поражениями, расположенными близко к крупным сосудам или перикарду, у 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 перед интенсивной химиотерапией или трансплантацией кроветворных стволовых клеток (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 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с предшествующим ИА позволяет сделать предположение, что противогрибковая терапия без хирургического вмешательства может быть также эффективной [159, 160]. Ранняя хирургическая оценка и КТ-мониторинг может быть необходим 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), потен-

циальное влияние задержки в сроках начала химиотерапии, сопутствующие заболевания, состояние пациента, цель противоопухолевой терапии (лечебная или паллиативная), а также односторонний или двусторонний характер поражения.

Показания к хирургическому лечению ИА легких в нашей стране аналогичны общепринятым рекомендациям. Но вновь следует отметить, что при своевременной диагностике и адекватной терапии на 1-м этапе ИА необходимость в проведении оперативного лечения существенно снижается. Так, по данным Гематологического научно-го центра РАМН, последняя операция по поводу ИА (показание: солитарный очаг, рефрактерный к терапии) была проведена в апреле 2004 г., а введение в клиническую практику вориконазола в нашей стране – в сентябре 2004 г.

Фармакоэкономика и затраты. Проблемы фармакоэкономики и денежных расходов, связанных с противогрибковой терапией, лежат вне рамок этих рекомендаций, однако эти вопросы часто поднимаются в контексте сравнения LFAB и обычного АМВ. Неблагоприятные исходы и стоимость связанных с лечением обычным АМВ поражений почек у пациентов в тяжелом состоянии хорошо известна. Есть ли пациенты, которым обычный АМВ показан в качестве терапии первой линии – важный вопрос. Некоторые дети, особенно новорожденные, могут переносить обычный АМВ с минимальными или обратимыми поражениями почек. Применение АМВ у взрослых требует индивидуальной оценки, учитывающей риски и последствия поражения почек, им обусловленные. Во многих стационарах с ограниченными ресурсами в плане лекарственного обеспечения обычный АМВ может быть единственным препаратом терапии первой линии ИА и поэтому рассматривается в качестве стандарта терапии.

Аспергиллёз трахеобронхиального дерева

Раннее лечение трахеобронхиального аспергиллёза может предотвратить несостоятельность анастомоза и отторжение трансплантата лёгкого, равно как и способствовать заживлению язвенных поражений трахеобронхиального дерева у пациентов с трансплантацией лёгкого.

Ключевые рекомендации. **Вориконазол рекомендован в качестве препарата выбора при трахеобронхиальном аспергиллёзе (В-II).** Есть небольшой опыт применения каспофунгина и других эхинокандинов в терапии данной инфекции. **Учитывая, что обычный АМВ повышает нефро-**

токсичность ингибиторов кальциневрина, рекомендуется при принятии решения о назначении пациенту (в частности реципиенту лёгкого) полиенов использовать LFAB (В-III). Бронхоскопия – основной метод постановки первичного диагноза; КТ позволяет оценить отсутствие перехода заболевания на другие участки бронхолёгочного дерева. Уменьшение иммуносупрессии, когда это возможно, важный элемент улучшения клинического исхода. **Использование аэрозольного введения обычного АМВ или LFAB может иметь некоторые преимущества в создании более высоких концентраций препарата в очаге инфекции (чаще – место анастомоза), но этот подход не стандартизован и требует дальнейшего изучения (С-III).** Случаи трахеобронхиального аспергиллёза у иммунокомпromетированных пациентов без трансплантата лёгкого могут быть пролечены аналогичным методом.

Обоснование. Пациенты, перенесшие трансплантацию лёгкого или сердечно-лёгочного комплекса, находятся в группе риска по развитию ИА в месте анастомоза трахеи реципиента и трахеи донора или в месте слияния главных бронхов [161, 162]. Трахеобронхиальный аспергиллёз был также описан и у других категорий пациентов без анастомозов, включая пациентов с пересадкой костного мозга при лимфоме, лейкозах или СПИДе [163, 164]. Спектр заболеваний включает простую колонизацию, бронхит, обструктивный трахеобронхит, язвенный трахеобронхит и псевдомембранозный трахеобронхит. В связи с тем, что данные формы аспергиллёза на начальных стадиях развития протекают без образования инфильтратов в лёгочной ткани, рентгенологические данные могут не выявить инфекционный процесс, который легко обнаруживается при бронхоскопии. Поэтому проведение бронхоскопии необходимо для ранней диагностики заболевания. В терапии лёгочного аспергиллёза успешно применяются вориконазол и итраконазол [116]. Парентеральные формы АМВ также использовались с этой целью. Прямые инстилляциии АМВ применялись как альтернативный подход в терапии указанных форм лёгочного аспергиллёза, наряду с системной терапией [165, 166]. Ингаляционные формы АМВ в виде ABLC также использовались для профилактики ИА у пациентов с трансплантацией лёгкого, у которых трахеобронхиальный аспергиллёз имеет особое значение [167, 168]. Однако данный метод требует дальнейшего изучения.

Таблица 3. Относительные показания для хирургического лечения ИА

Показания	Хирургическая манипуляция	Комментарий
Поражение легких в непосредственной близости к крупным сосудам или перикарду	Резекция пораженного участка легкого	Может предотвратить распространение поражений с легких на крупные сосуды и в полость перикарда
Инфицирование перикарда	Перикардэктомия	Перикардэктомия снижает количество микроорганизмов вокруг сердца и предотвращает тампонаду
Вовлечение грудной клетки из-за близко расположенного очага поражения в легком	Резекция пораженного участка легкого	Резекция может облегчить боль и предотвратить образование плеврального фистулы
Аспергиллезная эмпиема	Установка плеврального дренажа	Снижает микробную нагрузку в закрытом пространстве
Непрекращающееся кровохарканье из единичного поражения в грудной полости	Резекция очага поражения	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 полной 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 объем 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 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.

Хронический некротизирующий аспергиллез лёгких (ХНЛА, подострый инвазивный аспергиллёз лёгких)

Терапия данной инфекционной патологии призвана предотвратить деструкцию лёгочной ткани у пациентов с уже имеющимися нарушениями функций лёгких и которые могут иметь небольшие резервные способности данного органа.

Ключевые рекомендации. Наиболее обоснованным подходом терапии данной формы инфекционного процесса является назначение пероральных форм итраконазола (В-III). Хотя вориконазол (возможно и позаконазол) также должен быть эффективным, публикаций о его использовании при данной форме аспергиллёза намного меньше (В-III). Пероральные формы препарата предпочтительнее из-за необходимости длительных курсов лечения.

Обоснование. ХНЛА – особая клиническая и рентгенологическая форма лёгочного аспергиллёза, проявляющаяся медленно прогрессирующей воспалительной деструкцией ткани лёгких у пациентов с сопутствующими заболеваниями лёгких и невыраженной иммуносупрессией (например, длительное использование системных кортикостероидов) [169, 170]. Более ранние данные литературы по ХНЛА включают как подострый ИА, так и другие хронические формы аспергиллёза. Учитывая, что пациенты имеют фоновое первичное хроническое поражение лёгких, они попадают в группу риска летального исхода от лёгочной патологии.

В отношении терапии ХНЛА существует ограниченное число небольших открытых нерандомизированных исследований [171–175]. Несмотря на то что отмечена вариабельность ответа на терапию итраконазолом при его применении у небольшого числа пациентов [171], этот препарат является эффективным в терапии ХНЛА [173]. В остальных случаях пациенты получали внутривенные инфузии АМВ и вориконазол [172, 174, 175]. В целом, принципы терапии ХНЛА схожи с таковыми при инвазивном лёгочном аспергиллёзе, описанными выше, с большим предпочтением пероральных форм препаратов.

Моноорганные, внелёгочные формы инвазивного аспергиллеза

Очаговый внелёгочный ИА может протекать как инфекционное поражение определённого органа или же служить проявлением диссеминированной инфекции. Так как внелёгочный аспергиллёз встречается нечасто и при целом ряде заболеваний, не было завершено ни одного клинического исследова-

ния, описывающего подходы к терапии данного инфекционного поражения. По этой причине имеется крайне ограниченное количество данных о лечении внелёгочного аспергиллёза. Использование обычного АМВ в качестве стартовой терапии в большинстве случаев предлагается только потому, что он имеет более длительный опыт применения. **Опираясь на значимость результатов рандомизированных исследований, сравнивающих вориконазол с простым АМВ [115], эксперты рекомендуют для стартовой терапии неспецифических проявлений ИА использовать вориконазол (В-III).** Использование вориконазола в терапии подобных заболеваний в дальнейшем было подтверждено публикациями историй болезней и отдельных случаев, доказывающих эффективность этого препарата при внелёгочной локализации заболевания. Некоторые из этих описаний исторически ассоциировались с такими тяжёлыми исходами, как инфекции ЦНС [176], остеомиелит [177] и эндокардит [178, 179]. При использовании альтернативных препаратов и терапии «спасения» можно руководствоваться принципами, рекомендованными для инвазивного лёгочного аспергиллёза.

Аспергиллёз ЦНС

Лечение аспергиллёза ЦНС направлено на борьбу с неврологическими осложнениями инфекции и повышение выживаемости пациентов.

Ключевые рекомендации. Активная диагностика и лечение необходимы пациентам с лёгочным аспергиллёзом в анамнезе при появлении у них неврологических нарушений или при обнаружении аномалий неясного генеза по данным КТ или МРТ.

Эффективность применения вориконазола для стартовой системной терапии аспергиллёза ЦНС не подлежит сомнению (А-II). Итраконазол, позаконазол или LFAB показаны пациентам с плохой переносимостью или неэффективностью вориконазола (В-III). Немногочисленные результаты поддерживают использование эхинокандинов при аспергиллёзе ЦНС в качестве терапии «спасения». Применялась также и комбинированная терапия вориконазолом и каспофунгином, но полученные данные к настоящему времени немногочисленны. Радикальным методом лечения является хирургическая резекция поражённых участков, которая также может предотвратить серьёзные неврологические осложнения. Если резекция не усугубляет неврологические нарушения, то она может способствовать более благоприятному клиническому исходу. Важной частью эрадикации аспергиллёза ЦНС является терапия смежной инфекции около-

носовых пазух и тел позвонков. Важнейшим условием благоприятного исхода аспергиллёза ЦНС является устранение любых нарушений иммунной системы. В связи с возможностью прогрессирования неврологической симптоматики, могут быть использованы кортикостероиды. Однако их применение в данной ситуации является небезопасным и по возможности следует воздерживаться от их назначения (С-III). Подоболочечное введение противогрибковых препаратов и инъекции в очаг повреждения не рекомендуются при терапии аспергиллёза ЦНС (В-III). Назначение АМВ интратекально не позволяет ввести препарат под мягкую мозговую оболочку, что может привести к развитию химического арахноидита, судорог, тяжёлых головных болей и нарушению сознания. Вместо этого, для достижения более высоких концентраций противогрибковых препаратов в паренхиме, предпочтительнее назначение системной терапии в высоких дозах.

Обоснование. Диссеминация грибов рода *Aspergillus* в ЦНС является тяжелейшим осложнением ИА [2, 180, 181]. Давно отмечено, что поражение ЦНС при аспергиллёзе лёгких ассоциируется с уровнем смертности более 90%. Проникая в нервную систему гематогенным путём из очага в лёгких или же распространяясь непосредственно из околоносовых синусов, аспергиллёз ЦНС является заболеванием с наибольшей летальностью из всех болезней, обусловленных грибами рода *Aspergillus* [180]. В отличие от кандидоза и криптококкоза ЦНС для аспергиллёза более характерны очаговые неврологические поражения и судорожный синдром [182]. При диссеминации инфекции из околоносовых пазух, особенно из решетчатой кости, возможно вовлечение в процесс лобных и височных долей головного мозга или кавернозного синуса, а также не исключено поражение внутренней сонной артерии. Возникнув однажды, очаговая неврологическая симптоматика может быть необратима. Ранняя диагностика и лечение могут ограничить повреждения нервной системы. Диагноз аспергиллёза ЦНС нередко является предположительным, так как основывается на документированном аспергиллёзе другой локализации в сочетании с соответствующими клиническими и рентгенологическими данными. В недавних сообщениях говорится о возможности обнаружения антигена галактоманна в спинномозговой жидкости, что улучшает достоверность диагностических данных и потенциально помогает избежать инвазивных процедур для гистологического подтверждения диагноза [43–45].

В основе большинства публикаций о терапии аспергиллёза ЦНС лежат данные открытых кли-

нических исследований. В одном из таких рандомизированных исследований по терапии ИА отмечена положительная динамика аспергиллёза ЦНС у пациентов, получавших терапию вориконазолом [115]. Эффективность этого триазола в терапии аспергиллёза ЦНС у взрослых и детей продемонстрирована и в других открытых исследованиях [116, 176]. Среди пациентов с аспергиллезом ЦНС, получавших вориконазол в комплексе с хирургическим вмешательством, благоприятный клинический исход отмечался в 35% случаев (длительная выживаемость – у 31%). Таким образом, вориконазол является предпочтительным препаратом для терапии данной формы аспергиллеза [176]. Среди LFABs положительные результаты достигнуты при использовании L-AMB, ABLC и ABCD [183–185]. Итраконазол и позаконазол также показали эффективность в лечении аспергиллеза ЦНС [103, 186–188]. В проведённом недавно открытом исследовании каспофунгина, где он применялся в качестве терапии «спасения», был отмечен его хороший эффект в лечении аспергиллёза ЦНС, рефрактерного к терапии АМВ [127]. Применение данных препаратов в терапии аспергиллёза ЦНС приводит к положительным результатам. Однако по-прежнему высокий уровень смертности при данной патологии делает хирургическую резекцию поражённых участков важным дополнением к противогрибковой терапии (А-II). На значимость данной процедуры в терапии аспергиллёза ЦНС обращено внимание некоторых исследователей [176, 186, 189]. Другие методы терапии предполагают использование более высоких доз одного антимикотика, комбинаций противогрибковых препаратов, применение иммуномодуляторов [190]. Однако нет данных проспективных контролируемых клинических исследований, доказывающих преимущества этих методов перед стандартной монотерапией в утверждённых дозах.

Эпидуральное поражение является нехарактерным проявлением аспергиллёза ЦНС, которое, как правило, развивается при прорыве в субдуральное пространство абсцесса позвонков [191]. Системная противогрибковая терапия и хирургическое дренирование рассматриваются в качестве стандарта терапии эпидурального аспергиллёза; тем не менее, большинство данных, доказывающих эффективность этого метода, основаны на описаниях единичных или небольших серий случаев.

Инвазивный аспергиллёз полости носа и придаточных пазух

Ключевые рекомендации. Ранняя диагностика и терапевтическое вмешательство в виде назначе-

ния системных антимикотиков и хирургической резекции и/или обработки раны (при наличии показаний) крайне важны. Необходимо оценить иммунный статус пациента, требуемый объём хирургического вмешательства и сопутствующие коагулопатии, а также возможность возникновения патологических состояний, связанных с проведением хирургического вмешательства. Хотя недостаточно данных рандомизированных клинических исследований при данном заболевании, обоснованным для стартовой терапии является использование АМВ, итраконазола, вориконазола и, возможно, позаконазола. **Если известно, что инфекция вызвана именно представителями рода *Aspergillus*, то необходимо назначение вориконазола (В-III).** Если пациенту в качестве стартовой терапии назначен вориконазол или итраконазол, крайне необходимо исключить диагноз синоназального зигомикоза, так как указанные антимикотики не обладают клинической эффективностью в отношении данных грибов. **Таким образом, если этиология заболевания неизвестна или гистологическое исследование ещё не проведено, необходимо назначить препараты АМВ, учитывая возможность зигомикоза (А-III). Позаконазол может быть эффективен в терапии «спасения» при внелёгочном аспергиллёзе. Потенциально зигомикеты входят в спектр его активности, но опубликованных данных о клинической эффективности этого препарата недостаточно (В-III).** Недостаточно данных, касающихся в отношении возможности применения эхинокандинов при аспергиллёзном синусите.

Обоснование. Аспергиллёзный синусит классифицируется на инвазивный и неинвазивный. В свою очередь, неинвазивный синусит может быть подразделен на сапрофитический аспергиллезный синусит и аллергический аспергиллез синусов. В данном разделе будут рассмотрены аспекты терапии ИА. Рекомендации по лечению неинвазивного аспергиллёза будут рассмотрены позднее.

Несколько исследований, включивших иммунокомпрометированных пациентов, отметили возможную связь синусита с инвазивным легочным аспергиллёзом и осложнением аспергиллёза ЦНС [192–194]. Инфекция максиллярного синуса может осложниться распространением процесса на нёбо, с последующим некрозом и перфорацией в полость рта, или перфорацией носовой перегородки. Аспергиллёз пазух решетчатых и лобных костей опасен распространением через вены, дренирующие данные синусы, непосредственно в кавернозный синус, что приведёт к поражению черепных нервов и тромбозу сонной артерии. Аспергиллёз синуса решетчатой кости также может осложниться инфек-

цией параорбитальной области и поражением параорбитальных мышц и глазного яблока, что приведёт к потере зрения. Инфекция сфеноидального синуса может напрямую распространиться в кавернозный синус. Воспаление пазухи сосцевидного отростка может быть следствием хронического аспергиллёзного среднего отита. Аспергиллёз сосцевидного синуса впоследствии может распространиться в поперечный синус, что нередко сопровождается его тромбозом и ведёт к тяжёлым неврологическим нарушениям.

Хотя данных о рандомизированных клинических исследованиях по оценке эффективности терапии ИА полости носа и придаточных пазух нет, на основании публикаций о ведении пациентов с данной патологией можно выявить общую тенденцию к применению комбинации терапевтического и хирургического методов [194]. При решении вопроса о хирургическом вмешательстве необходимо учитывать объём планируемой резекции, возможность возникновения геморрагического диатеза, операбельность пациента и распространённость инфекции. Оценка данных КТ (включая томографию костных пространств) позволит оценить степень поражения мягких и костных тканей. Наличие в синусах уровней жидкости или затемнение синусов у иммунокомпрометированных пациентов является показанием к немедленному оториноларингологическому обследованию и проведению эндоскопии синусов. Щёточная биопсия и бактериологический посев материала некротизированных или изъязвленных участков носовых раковин и околоносовых областей могут выявить грибы рода *Aspergillus*; необходимо проведение дифференциального диагноза с другими мицелиальными грибами, такими как зигомикеты, имеющими характерные признаки при гистологическом исследовании. Образцы тканей должны культивироваться без гомогенизации для повышения жизнеспособности зигомикетов.

Системная противогрибковая терапия необходима в большинстве случаев инвазивного синоназального аспергиллёза. Положительный ответ на терапию был достигнут при применении АМВ [189, 195–197], вориконазола [198], итраконазола [189] и каспофунгина [199, 200]. Хотя хирургическая обработка ран играет важную роль в терапии ИА носовой полости и может приводить к излечению в некоторых случаях, обширная резекция и повторные вмешательства могут повысить смертность и усугубить течение болезни у пациентов с нейтропенией. Последние достижения в хирургии инфекций верхнечелюстной и решетчатой костей носят более щадящий характер и позволяют избежать более травматичных и обезображивающих опера-

ций. Местное орошение АМВ после оперативной санации часто назначается хирургами в дополнение к системной противогрибковой терапии. Однако цель подобного лечения на фоне системной терапии неясна. Как говорилось выше, коррекция иммунных нарушений – важнейший шаг к успешному исходу заболевания и профилактики диссеминации инфекции в ЦНС.

Хронический инвазивный синоназальный аспергиллез и хронический гранулематозный синусит аспергиллёзной этиологии были зарегистрированы у пациентов без нарушений иммунитета, живущих в странах с засушливым климатом, таких как Индия, Саудовская Аравия и Судан [201, 202]. Основным возбудителем ИА у пациентов в Судане является *A. flavus*, который в большинстве случаев вылечивался хирургической постановкой дренажей. Инфекционный процесс у таких пациентов имеет склонность к вялому течению на протяжении от нескольких месяцев до нескольких лет, что обусловлено его гранулематозным характером на гистологическом уровне. Несмотря на менее агрессивное течение, возможно прогрессирование синусита и проникновение инфекции в глазницу, другие структуры челюстно-лицевой области и внутричерепные образования. Необходим агрессивный подход к терапии данного заболевания, сочетающий хирургическую обработку ран и длительную противогрибковую терапию. Из-за склонности к рецидивированию оправдано назначение антимикотиков на срок ≥ 1 года.

Аспергиллёзный эндокардит, перикардит и миокардит

Ключевые рекомендации. Ранняя диагностика с последующим максимально быстрым терапевтическим и хирургическим вмешательством жизненно необходимы для предотвращения эмболических осложнений и декомпенсации клапанного аппарата. **По данным отдельных сообщений, отмечено успешное применение вориконазола, который может считаться препаратом выбора (В-III) [179, 180], основываясь на данных рандомизированных клинических испытаний преимущественно у пациентов с лёгочной инфекцией. Для стартовой терапии традиционно рекомендуется обычный АМВ, который также должен назначаться в течение, как минимум, 6 недель после хирургического вмешательства (В-III). Из-за возможности рецидива инфекции, после удаления инфицированного протеза клапана сердца особое внимание необходимо уделять пожизненной противогрибковой терапии одним из триазольных препаратов, таким как пероральный вориконазол или позаконазол (С-III).**

Обоснование. Поражение сердца грибами рода *Aspergillus* может протекать в виде перикардита, эндокардита и миокардита [203–208]. Аспергиллёзный эндокардит проявляется в форме инфекции клапанов или пристеночной инфекции. При клапанной локализации процесса чаще обнаруживаются вегетации на искусственных клапанах; однако могут поражаться и естественные клапаны, в частности у внутривенных наркоманов. Клапанные и, реже, пристеночные вегетации могут быть больших размеров и иметь ножку, что создаёт высокий риск эмболических осложнений, особенно со стороны ЦНС. Несомненно, эмболия крупных артерий – характерный признак аспергиллёзного эндокардита. Когда процесс протекает пристеночно, возможна диссеминация инфекции, либо вовлечение в процесс кольца митрального клапана.

Проявлениями аспергиллёзного миокардита могут быть инфаркт миокарда, аритмии и миоэпикардит [203]. Подобные проявления характерны для диссеминированной инфекции и требуют системной противогрибковой терапии.

Аспергиллёзный перикардит является следствием прямого контакта с прилегающим очагом ИА лёгких, распространения инфекции из миокарда или контаминации при оперативном вмешательстве [203]. Возможно быстрое развитие перикардальной тампонады и, как следствие, нарушение гемодинамики с последующей остановкой сердца.

В описанных в литературе случаях аспергиллёза сердца особо подчёркивается неблагоприятный прогноз данного заболевания. Краеугольными камнями в терапии аспергиллёзного эндокардита являются противогрибковая терапия и хирургическая резекция инфицированного клапана или поражённого пристеночного участка. Попытки применения только фармакотерапии редко заканчиваются успешно [203, 209, 210]. Одним из основных принципов хирургического лечения грибкового эндокардита является необходимость проведения вмешательства до развития деструктивного поражения клапана, потенциально фатальных случаев эмболии или отрыва сухожилий хорд с последующей острой митральной недостаточностью [189]. Для терапии аспергиллёзного эндокардита в большинстве случаев использовался АМВ [209, 211, 212]. Из-за низкой частоты встречаемости аспергиллёза сердца, данных об использовании триазолов и эхинокандинов недостаточно. Однако известны случаи успешного применения вориконазола в терапии эндокардита трёхстворчатого клапана и искусственных клапанов сердца [178, 179]. После оперативного вмешательства необходимо проведение курса длительной

противогрибковой терапии для санации возможных остаточных и метастатических очагов.

Обычный АМВ использовался в большинстве случаев аспергиллёзного перикардита, обычно заканчивавшихся летальным исходом [203]. Для успешного исхода наиболее важна хирургическая резекция поражённого перикарда или дренирование сердечной сумки в случае перикардиальной тампонады.

Аспергиллёзный остеомиелит и септический артрит

Ключевые рекомендации. Для терапии аспергиллёзного остеомиелита и артрита рекомендуется сочетание терапевтического и хирургического (когда это возможно) методов (В-III). Диагностическая КТ/МРТ необходима для уточнения стадии болезни и составления плана ортопедического или нейрохирургического вмешательства. Хотя опыт применения вориконазола в терапии аспергиллёзного остеомиелита ограничен, он показал эффективность при данной патологии (В-II). Традиционно для этих целей использовался АМВ, выбор которого обоснован при данном показании (В-II). Необходимая длительность терапии у пациентов без иммунных нарушений – не менее 6-8 недель. У иммунокомпрометированных пациентов терапия должна быть более длительной или охватывать весь период иммуносупрессии.

Обоснование. Аспергиллёзный остеомиелит может развиваться при гематогенной диссеминации, травме, в результате прямого перехода из висцерального очага или интраоперационной контаминации [213–215]. Гематогенный остеомиелит аспергиллёзной этиологии более характерен для внутривенных наркоманов, пациентов с нейтропенией и пациентов с врождёнными иммунодефицитными состояниями, в частности ХГБ. Чаще всего поражаются тела позвонков и межпозвоночные диски [216]. Успешные исходы заболевания наблюдались при сочетании хирургической обработки с системной противогрибковой терапией (В-III). Наибольшее число случаев эффективной терапии было отмечено при использовании АМВ [215]. Назначение только противогрибковой терапии (L-АМВ с последующим переходом на пероральный итраконазол) редко заканчивалось благоприятным исходом [217]. Хотя есть сообщения об успешном применении итраконазола в отсутствие хирургического вмешательства [218], в целом, итраконазол наиболее часто назначался после курса АМВ [217]. Позднее для стартовой терапии и терапии «спасения» аспергиллёзного остеомиелита успешно применялся вориконазол, как в комбинации с

хирургической обработкой ран, так и без неё [177, 219]. Имеется небольшой опыт применения позаконазола [220] и эхинокандинов при лечении аспергиллёзного остеомиелита.

Аспергиллёзный артрит может развиваться за счет гематогенной диссеминации у иммунокомпрометированных пациентов и внутривенных наркоманов или в результате прямого попадания при травме у пациентов без нарушений иммунитета [221]. Во многих случаях аспергиллёзный артрит является следствием распространения инфекции из очага аспергиллёзного остеомиелита [221]. Эффективность терапии большинства артритов достигается сочетанием терапевтического метода и дренирования поражённого сустава [215]. Наиболее часто для стартовой терапии назначается АМВ, в то время как препараты группы азолов используются менее часто [221].

Аспергиллёзный эндофтальмит и аспергиллёзный кератит

Эндофтальмит и кератит аспергиллёзной этиологии являются заболеваниями, требующими проведения быстрых лечебных терапевтических и офтальмологических мероприятий с целью сохранения и восстановления зрения. Аспергиллёзный кератит сопровождается выраженным болевым синдромом, а терапия данного заболевания может значительно облегчить его выраженность. Поздняя диагностика и несвоевременная терапия кератита может привести к необходимости трансплантации роговицы или осложниться эндофтальмитом.

Ключевые рекомендации. Следующее за диагностической пункцией стекловидного тела назначение АМВ внутривенно и, при необходимости, инъекций АМВ в стекловидное тело плюс витрэктомия в области ресниччатого тела могут спасти зрение при аспергиллёзном эндофтальмите (В-III). Системное или интравитреальное назначение вориконазола является альтернативным способом терапии (В-III). Лечение аспергиллёзного кератита требует экстренного офтальмологического вмешательства, включающего осмотр окулиста, местную противогрибковую терапию и системную терапию АМВ, вориконазолом или итраконазолом (В-III). Офтальмологическое хирургическое вмешательство показано при угрозе перфорации роговицы или при прогрессирующей неэффективности медикаментозной терапии.

Обоснование. Аспергиллёзный эндофтальмит – агрессивная инфекция, которая может привести к необратимой потере зрения и быстрой деструкции глаза. Возбудитель может проникнуть в глазничную область одним из следующих путей:

гематогенным, прямым попаданием при травме, контаминацией во время хирургического вмешательства [222–224]. Гематогенное распространение более характерно для внутривенных наркоманов и иммунокомпromетированных пациентов с диссеминированным аспергиллёзом и эндофтальмитом. Для подтверждения диагноза требуются полное офтальмоскопическое обследование и культуральное исследование стекловидного тела или водянистой влаги передней камеры глаза. Для системной терапии аспергиллёзного эндофтальмита наиболее часто используют АМВ. Концентрации АМВ-содержащих препаратов в стекловидном теле и водянистой влаге относительно невысоки; интравитреальное введение АМВ после витрэктомии в области ресниччатого тела являются стандартами терапии пациентов с аспергиллёзным эндофтальмитом и ведут к благоприятному исходу заболевания [223, 225]. В последнее время в ограниченных случаях аспергиллёзного эндофтальмита отмечено успешное применение вориконазола, назначаемого системно и интравитреально [226, 227]. Имеются данные о выделении панрезистентных возбудителей, таких как *A. ustus* [228]. Удаление слепков, состоящих из остатков воспалённых тканей и микроорганизмов, при витрэктомии может спасти зрение пациенту. Более консервативные меры, например, субконъюнктивальные инъекции, редко приводят к благоприятному исходу. Вовлечение в процесс жёлтого пятна является неблагоприятным прогнозом для восстановления остроты зрения [225]. Сообщается о нескольких случаях системного применения итраконазола в сочетании с витрэктомией и интравитреальными инъекциями АМВ. Ещё в нескольких случаях использовалась системная терапия АМВ и 5-фторцитозиним. Несмотря на способность 5-фторцитозина хорошо проникать в стекловидное тело, его роль в усилении эффекта комбинированной противогрибковой терапии не доказана; отмечен *in vitro* антагонизм этого препарата в отношении некоторых штаммов *Aspergillus* [229].

Аспергиллёзный кератит – локальная инвазивная грибковая инфекция роговицы, характеризующаяся болями в глазу, вероятными исходами которой при поздней диагностике и лечении могут быть быстрая потеря зрения и развитие эндофтальмита [230–232]. Роговица – важнейшая структура, отвечающая за остроту зрения и целостность передней камеры глаза. Наиболее частым путём попадания грибов рода *Aspergillus* на роговицу являются травма глаза и инфицирование во время инвазивных процедур [233, 234]. Аспергиллёзный кератит чаще встречается у работников сельского хозяйства,

которые подвержены постоянным травмам роговицы ветками и листьями во время полевых работ [230].

Аспергиллёзный кератит является неотложным состоянием в офтальмологии и требует тщательного обследования на щелевой лампе, оценки глубины проникновения инфекции и немедленного назначения местных антимикотиков. Общепринята местная терапия каплями АМВ или пимарицина, хотя нет контролируемых данных, поддерживающих их применение. При инфекции, не поддающейся местной терапии, адекватной заменой могут быть внутрикамерные инъекции АМВ (в переднюю камеру глаза) [235]. Пероральный итраконазол успешно применялся в терапии аспергиллёзного кератита, что может быть связано с его способностью проникать в более глубокие слои роговицы; однако помимо этого применялся раствор для местного применения [236, 237]. Вориконазол при системном, местном и внутрикамерном применении, также способствовал благоприятному исходу [238, 239]. Нередко требуется хирургическое вмешательство, которое может включать обработку раны, послойную кератэктомию или пересадку конъюнктивального лоскута. При неэффективности местной терапии хирургическое вмешательство может быть единственным выходом для пациента. Трансплантация роговицы может быть необходима при прогрессировании аспергиллёзного кератита, устойчивого к медикаментозной терапии, или при угрозе перфорации роговицы.

Аспергиллёз кожи

Аспергиллёз кожи может быть следствием гематогенной диссеминации, травматического повреждения или контакта с инфицированным медицинским оборудованием.

Ключевые рекомендации. Терапию вторичных кожных проявлений, отражающих течение диссеминированной инфекции, рекомендуется проводить системным введением вориконазола (А-I) в качестве стартовой терапии. Другие варианты включают применение L-АМВ (А-I), позаконазола, итраконазола или одного из эхинокандинов (В-II). При первичной локализации инфекции на кожных покровах может применяться хирургическое лечение. Для микологического подтверждения диагноза необходимо взятие биопсии, что также позволит исключить другую этиологию заболевания (грибы рода *Fusarium* и зигомицеты).

Обоснование. Аспергиллёз кожи может быть первичным процессом, но более часто является проявлением генерализованной инфекции у иммунокомпromетированных пациентов [240–242].

У людей без нарушений иммунитета встречается редко. Нозокомиальный аспергиллез кожи может быть признаком контаминации окружающей среды и развивается в результате контакта с медицинским оборудованием, за счет прямого попадания возбудителя в сосудистое русло в операционных, контаминации перевязочного материала для ожоговых ран, развития чрескожных инфекций у новорожденных [241–244]. В терапии аспергиллеза кожи теоретически оправдано применение итраконазола, так как он обладает способностью накапливаться в коже и её дериватах.

Аспергиллёзный перитонит

Ключевые рекомендации. Рекомендовано удаление катетера для перитонеального диализа и проведение внутрибрюшинного диализа АМВ в дополнение к внутривенному введению АМВ (В-III). Итраконазол или азолы расширенного спектра (вориконазол или позаконазол) могут применяться для терапии «спасения» (С-III).

Обоснование. Аспергиллёзный перитонит может развиваться как осложнение хронического амбулаторного перитонеального диализа [245]. Хотя грибы рода *Candida* являются более характерными возбудителями подобных перитонитов, представители рода *Aspergillus* также одна из основных причин этой инфекции [246]. Удаление диализного катетера в сочетании с внутривенной и внутрибрюшинной терапией АМВ способствует благоприятному исходу заболевания [245, 247]. Также в терапии аспергиллёзного перитонита, осложняющего амбулаторный хронический перитонеальный диализ, может применяться итраконазол [248]. Данные по другим препаратам ограничены.

Аспергиллёз пищевода и желудочно-кишечного тракта

Ключевые рекомендации. Как только диагноз установлен, необходимо назначение медикаментозного и, по показаниям, хирургического лечения для предотвращения развития осложнений в виде потенциально фатального кровотечения, перфорации, непроходимости и инфаркта. Лечение данного заболевания принято проводить в соответствии с рекомендациями по терапии системного аспергиллеза.

Обоснование. Аспергиллёз пищевода и желудочно-кишечного тракта наиболее часто обнаруживается в случаях прогрессирующего генерализованного ИА [249, 250]. R.C. Young и соавт. [250] охарактеризовали аспергиллёз пищевода и ЖКТ как третью по частоте встречаемости локализацию ИА, подтверждённого при аутопсии. Несколько хорошо

описанных случаев данной патологии сопровождались высокой заболеваемостью и смертностью. Чётких рекомендаций по терапии аспергиллеза пищевода и ЖКТ нет. Из-за немногочисленности данных об этой патологии наиболее рационально использовать сочетание терапевтического и хирургического методов.

Аспергиллёз печени

Ключевые рекомендации. При аспергиллезе печени в качестве начального подхода должна рассматриваться противогрибковая терапия (С-III). Хирургическое вмешательство может понадобиться при обструкции внепечёночных или околопечёночных желчных путей (С-III). При наличии очаговых поражений, устойчивых к лекарственной терапии, требуется консультация хирурга.

Обоснование. Возникновение единичных или множественных повреждений паренхимы печени может быть результатом диссеминации аспергиллеза ЖКТ через систему портальных вен или же быть проявлением генерализованного аспергиллеза [17, 251]. Аспергиллёз печени может протекать в форме холангита [252]. Данные о терапии этой патологии ограничены. Лекарственная терапия абсцесса печени может быть достаточно эффективной и позволяет избежать хирургической резекции.

Аспергиллёз почек

Ключевые рекомендации. Сочетание терапевтического и урологического лечения делает многие подходы к терапии аспергиллеза почек более гибкими. Постановка нефростомы может уменьшить последствия обструкции мочеточников и позволяет провести промывание чашечно-лоханочной системы препаратами АМВ. Все доступные антимикотики с противоаспергиллёзной активностью хорошо проникают в паренхиму почки. Однако учитывая, что ни один из этих препаратов первично не экскретируется в почечные лоханки или мочу, для успешной терапии аспергиллеза почек может понадобиться нефростомия и инстилляции АМВ (С-III).

Обоснование. Аспергиллёз почек может проявляться либо единичными или множественными абсцессами паренхимы, как правило, в результате гематогенной диссеминации или, более редко, контаминации во время хирургических вмешательств, либо в виде формирования грибных шаров в почечных лоханках [253–256]. Данная форма аспергиллёзной инфекции может стать причиной гематурии, обструкции мочеточников, околопочечного абсцесса с прорывом в окружающие ткани или попадания одного и более грибного шара или элементов гри-

бов в мочевыводящие пути. Данные о терапии этого заболевания ограничены описаниями отдельных случаев. Медикаментозная терапия может быть успешной в случае относительно небольших размеров абсцесса. При наличии поражений больших размеров необходимо хирургическое дренирование почки. Нефрэктомия проводится только в крайних случаях.

Эмпирическая противогрибковая терапия у лихорадящих пациентов с нейтропенией на фоне антибактериальной терапии и превентивная терапия инвазивного аспергиллеза

Ключевые рекомендации. Эмпирическая противогрибковая терапия АМВ, LFAB, итраконазолом, вориконазолом или каспофунгином рекомендована для пациентов группы высокого риска с персистирующей лихорадкой на фоне нейтропении, устойчивой к терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия (А-I). Эмпирическая терапия антимикотиками не рекомендуется пациентам с непродолжительной нейтропенией (менее 10 дней), за исключением случаев, когда имеются доказательства наличия у них инвазивной грибковой инфекции (В-III).

Обоснование. Эти вопросы освещены в рекомендациях IDSA 2002 года [257]. Более ранние публикации NCI/EORTC подчёркивали важность раннего назначения обычного АМВ в терапии ИА и других инвазивных грибковых инфекций [258, 259]. Рандомизированные неконтролируемые открытые клинические исследования показали, что пациенты с нейтропенией и длительной лихорадкой, устойчивой к терапии антибиотиками широкого спектра действия, имеют повышенный риск развития явной инвазивной грибковой инфекции. В данных исследованиях эмпирическая противогрибковая терапия снижала частоту развития клинически явных инвазивных микозов и служила профилактикой последующих инфекций у пациентов высокого риска с нейтропенией. При проведении рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследований L-AMB имел сравнимую эффективность, но был менее нефротоксичен, чем обычный АМВ; вторичный анализ показал значительное снижение числа инвазивных грибковых инфекций при использовании L-AMB [260]. Рандомизированные контролируемые исследования внутривенной и пероральной форм итраконазола выявили сравнимую эффективность, но меньшую нефротоксичность в сравнении с обычным АМВ при эмпирической противогрибковой терапии [261]. В рандомизированном

контролируемом исследовании вориконазола vs L-AMB не были достигнуты заранее predetermined критерии в отношении популяции в целом, но препараты были сравнимы у пациентов группы высокого риска с нейтропенией, со значительным снижением в частоте ИА в группе вориконазола на фоне нейтропении по данным вторичного анализа [262]. Эмпирическое применение вориконазола у пациентов с лихорадкой и нейтропенией не имеет одобрения FDA. Однако его успешное использование в терапии инфекций, вызываемых грибами рода *Aspergillus* и *Candida* (наиболее характерных для большинства лихорадящих пациентов с нейтропенией возбудителями), является основой для рекомендации его назначения пациентам высокого риска в отношении данных инфекций на время проведения диагностических процедур. Одним из последних было рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование, в котором сравнивались каспофунгин и L-AMB при эмпирической противогрибковой терапии. Каспофунгин показал сравнимую с L-AMB эффективность по общим показателям; вторичный анализ выявил преимущество каспофунгина в отношении длительной выживаемости пациентов и при первичной терапии основных инвазивных грибковых инфекций [263]. Эмпирическая противогрибковая терапия была наиболее эффективна у пациентов с продолжительной нейтропенией (более 10 дней). Необходимость начала противогрибковой терапии требует активного подхода в установлении микробиологического диагноза, когда это выполнимо.

Превентивная противогрибковая терапия является логическим продолжением эмпирической, которая применима для пациентов группы высокого риска, определяемой другими признаками, помимо длительной лихорадки и нейтропении (например, суррогатные маркеры инфекции, такие как аномалии при КТ-исследовании или положительный результат теста на антиген *Aspergillus*). Ввиду того, что около 40% получающих эмпирическую противогрибковую терапию пациентов имеют лёгочные инфильтраты, эмпирическая и превентивная терапия существенно перекрывают друг друга. В открытом исследовании J. Maertens и соавт. [55] анализировали сывороточные показатели галактоманна и данные КТ для обнаружения ИА у пациентов с лейкозами, получающих профилактическую терапию флуконазолом. Эта стратегия, которая использует более широкие подходы, представленные определением сывороточных показателей галактоманна и радиографическим мониторингом, нежели используемые в рутинной практике, снижала частоту назначения эмпирической терапии и количество

случаев успешно излеченного аспергиллеза, диагностированного с помощью суррогатных маркеров.

У пациентов с длительной лихорадкой и нейтропенией, которым может быть назначена профилактическая противогрибковая терапия в отношении *Aspergillus* spp., маловероятно, что продолжительное повышение температуры тела имеет грибковую этиологию [264]. Тщательный поиск причин, не связанных с грибковой инфекцией, а также рассмотрение возможности развития прорывных грибковых инфекций, резистентных к профилактической терапии, необходимы у данной популяции пациентов. Таким образом, рутинное назначение эмпирической противогрибковой терапии в описанной ситуации требует повторной переоценки.

В рекомендациях по терапии ИА у взрослых больных с опухолями системы крови представлены для выбора антимикотики в зависимости от клинических проявлений инфекции при эмпирическом назначении. Эмпирическое назначение системных антимикотиков проводят в период нейтропении при лихорадке неясного генеза, резистентной к терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 4–7 дней или при рецидиве лихорадки («вторая волна» при нейтропении). Амфотерицин В (0,7–1 мг/кг в сутки, в/в) может быть назначен больным при стабильном клиническом состоянии (стабильная гемодинамика, нет дыхательной недостаточности и нарушений ритма сердца, нормальный уровень калия и креатинина в крови). Показанием к выбору каспофунгина (70 мг в 1-й день, далее 50 мг в сутки в/в) в эмпирическом режиме являются опасность возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток), тяжелое соматическое состояние больного (нарушение ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции при инфузии амфотерицина В. Вориконазол – препарат выбора при пневмонии (антиген галактоманнан отрицательный), которая возникла (или прогрессирует) на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия или в тех случаях, когда определен положительный антиген галактоманнан, а пневмония при этом отсутствует по данным КТ легких, у больных с лихорадкой неясного генеза (назначение препарата при высокой вероятности ИА). Липидный комплекс амфотерицина В эмпирически назначают при признаках нефротоксичности или тяжелых реакциях при инфузии амфотерицина В. Длительность эмпирического применения антимикотиков составляет 10–14 дней.

Профилактика инвазивного аспергиллеза

Ключевые рекомендации. Противогрибковая профилактика позаконазолом показана пациентам группы высокого риска по развитию ИА, включающей реципиентов кроветворных стволовых клеток при развитии РТПХ, пациентов с миелолейкозом или миелодиспластическим синдромом (А-I). Итраконазол также может быть эффективным, но его применение ограничено переносимостью (В-I). Противогрибковая профилактика у данной популяции пациентов и представителей других групп высокого риска требует дальнейшего изучения.

Обоснование. Профилактическая терапия может быть полезной у пациентов с высоким риском развития ИА; отбор популяции пациентов, у которых эта терапия может быть применима, остается проблемой. Группы высокого риска могут включать пациентов с продолжительной нейтропенией и тяжелой РТПХ, реципиентов трансплантата лёгкого, пациентов, получающих длительную терапию кортикостероидами в высоких дозах, сюда же относятся некоторые случаи трансплантации печени и определённые врождённые иммунодефицитные расстройства (например, ХГБ).

Недавние клинические испытания позаконазола продемонстрировали его превосходство над флуконазолом или итраконазолом в предотвращении развития ИА у пациентов с острым миелолейкозом и миелодисплазией [105]. В исследовании были отмечены лучшие показатели выживаемости, но большая частота токсических проявлений в группе позаконазола, в сравнении с флуконазолом. Из-за гетерогенности факторов риска ИА в описанных случаях терапии острого миелолейкоза необходимы дальнейшие исследования для более конкретного определения тех групп пациентов с лейкозами и миелодисплазией, у которых использование данной тактики будет наиболее оправданным. Факторы риска ИА на протяжении терапии острого миелолейкоза в опубликованных случаях включали потребность более чем в одном курсе терапии для достижения ремиссии или необходимость в химиотерапии при рецидивировании или рефрактерном течении острого миелолейкоза. Отдельное исследование позаконазола для профилактики у пациентов с РТПХ после трансплантации кроветворных стволовых клеток, как и предыдущие, выявили значительное уменьшение числа доказанных и предполагаемых случаев инвазивной грибковой инфекции, а также сходную с флуконазолом токсичность [104]. Из-за гетерогенности факторов риска ИА у пациентов, получающих терапию в связи с РТПХ,

необходимы дальнейшие исследования для определения тех групп пациентов, у которых использование данной тактики будет наиболее оправданным. Факторы риска ИА у пациентов с РТПХ включают необходимость длительной терапии стероидами в высоких дозах (более 1/мг/кг в сутки преднизона в течение 2-3 недель) и определённые режимы терапии РТПХ, такие как инфликсимаб и антицитотарный глобулин. Данные проведённых ранее исследований по противогрибковой профилактике у пациентов с онкогематологическими заболеваниями суммированы в крупном метаанализе [265–269].

Ключевым моментом должно быть разграничение понятий первичной и вторичной профилактики. Первичная профилактика подразумевает назначение противогрибковой терапии тем пациентам, у которых нет признаков/симптомов грибковой инфекции, но эпидемиологический профиль которых свидетельствует о высокой вероятности развития ИА. Вторичная профилактика подразумевает назначение противогрибковой терапии пациентам в состоянии иммуносупрессии и имеющим ИА в анамнезе. Данный раздел посвящён первичной профилактике. Однако отметим несколько проведённых исследований, показавших, что вторичная профилактика ИА назначением азолов с противояспергиллёзной активностью (вориконазол, позаконазол или итраконазол) или LFAV была эффективна у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, после эпизода успешно пролеченного ИА [113, 270–272].

Среди исследований по оценке эффективности парентерального введения обычного АМВ или L-АМВ с профилактической целью большинство имело исторический контроль и в некоторых из них было отмечено снижение частоты ИА. Несколько проспективных рандомизированных исследований по изучению терапии полиенами показали некоторое снижение частоты инвазивных грибковых инфекций, но ни в одном не было отмечено снижения частоты ИА [273–276]. Исследования аэрозольной формы АМВ дали противоречивые результаты, отчасти из-за ограничений в дизайне исследований и выборе пациентов группы риска [277–279].

Эффективность итраконазола была оценена в нескольких проспективных исследованиях, но выводы о его эффективности сомнительны, так как дизайн исследований не подразумевал включение пациентов с высоким риском развития аспергиллёза [269, 280–284]. Хотя капсулы итраконазола для перорального приёма не эффективны для профилактики из-за вариабельной биодоступности и дозозависимой токсичности, раствор для перораль-

ного приёма и внутривенная форма итраконазола у пациентов с нейтропенией с гематологической патологией оказывали некоторый эффект на снижение частоты ИА, со средним значением отношения рисков 0,52 (разброс 0,3-0,91) [265]. Тем не менее, использование раствора итраконазола в профилактике аспергиллёза также ограничивается его дозозависимой токсичностью [285, 286]. Хотя микафунгин имел тенденцию к лучшему снижению частоты аспергиллёзной инфекции в сравнении с флуконазолом у реципиентов кроветворных стволовых клеток, было отмечено несколько случаев прорывных инфекций, потребовавших назначения ежедневной внутривенной терапии, что ограничило широкое использование микафунгина [287]. Итраконазол успешно применялся для профилактики у пациентов с ХГБ [288]. Использование вориконазола в подобных целях пока не изучено, однако в настоящее время проводятся его клинические исследования.

Хроническая и сапрофитические формы аспергиллёза

Аспергиллёма и хронический лёгочный аспергиллёз

Ключевые рекомендации. Противогрибковая терапия с использованием итраконазола, вориконазола и, вероятно, позаконазола может приводить к некоторым благоприятным исходам при сравнительно минимальном риске (В-III). Хирургическая резекция или внутриполостная противогрибковая терапия может применяться у отдельных пациентов с единичной аспергиллёмой, у которых проведена тщательная оценка факторов риска, указанных ниже. **Длительная, возможно пожизненная, противогрибковая терапия требуется больным хроническим кавернозным аспергиллёзом лёгких (В-III).**

Обоснование. Наличие одной и более полостей в лёгких, а также определяемые антитела к *Aspergillus* в сыворотке крови являются характерными чертами аспергиллёмы или хронического аспергиллёза лёгких. Обычно у пациентов имеется фоновая лёгочная патология, такая как кавернозный туберкулёз или гистоплазмоз, фиброзно-кислотный саркоидоз, буллёзная эмфизема или фиброз лёгких. Среди серьёзных осложнений хронического аспергиллёза лёгких необходимо выделить потенциально опасное для жизни кровохарканье, фиброз лёгкого и, редко, локальный ИА. Лёгочная аспергиллёма представляет собой конгломерат переплетённых гиф аспергилл, фибрина, слизи и клеточного детрита, находящегося в полости лёгкого

или в эктатическом участке бронха [289]. Диагноз аспергиллёмы обычно ставится по клиническим и рентгенологическим данным без взятия биопсии лёгкого. На рентгенограмме лёгочная аспергиллёма представляет собой однородное круглое образование, иногда подвижное, имеющее плотность воды, с округлой или овальной полостью и отделённое от её стенок воздушным пространством схожих размеров и формы. Очень характерным признаком является локальное уплотнение плевры. Хронический кавернозный аспергиллёз лёгких характеризуется наличием множественных полостей, которые могут содержать или не содержать аспергиллёмы, в сочетании с лёгочными и системными признаками инфекции и повышенным уровнем маркеров воспаления. Со временем, в отсутствие лечения, данные полости могут увеличиваться и сливаться, а аспергиллёмы могут появляться и исчезать. Различие между хроническим некротизирующим аспергиллёзом лёгких (ранее известным как подострый инвазивный легочный аспергиллёз) и хроническим кавернозным аспергиллёзом лёгких заключается в большем временном промежутке и генетической предрасположенности, характерной для последнего; врождённые иммунные дефекты описаны для хронического кавернозного аспергиллёза лёгких [290]. Видимые аспергиллёмы (которые более правильно называть грибковыми лёгочными секвестрами) могут появиться в консолидированных повреждениях во время выхода из периода нейтропении, но в этих случаях отсутствуют предсуществующие полости.

Рекомендации по терапии единичных аспергиллём основаны на данных неконтролируемых клинических исследований и отдельных клинических случаев. Терапевтическая тактика в отношении аспергиллёмы направлена на предупреждение или лечение жизнеугрожающего кровохарканья. Основным вопросом, требующим решения, является определение необходимости проведения терапии пациенту вообще.

Хирургическая резекция – радикальный метод терапии аспергиллёмы [156, 291], однако являющийся довольно сложной хирургической процедурой. Попытки хирургического иссечения хронического кавернозного аспергиллёза (в хирургической литературе называемого сложной аспергиллёмой) сопровождались высокими показателями заболеваемости и смертности. Послеоперационные осложнения включали кровотечение, бронхоплевральный свищ и инфицирование грибами рода *Aspergillus* плевральной полости. Ещё одним фактором, обуславливающим высокий риск хирургической резекции аспергиллёмы, является час-

тое предсуществующее нарушение функции лёгких, препятствующее проведению торакотомии. Оптимальными кандидатами для хирургической резекции лёгких являются пациенты с единичными аспергиллёмами.

Для терапии кровохарканья у пациентов с хроническим лёгочным аспергиллёзом проводилась эмболизация бронхиальных артерий с целью закупорки сосуда, питающего предполагаемое место кровотечения [292]. К сожалению, данный метод редко бывает эффективен или обеспечивает только временный эффект из-за обильного коллатерального кровоснабжения. В связи с этим, эмболизация бронхиальных артерий должна рассматриваться как временная мера для пациентов с жизнеугрожающим кровохарканьем, которое после стабилизации может быть купировано дополнительной лекарственной терапией или хирургической резекцией (единичная аспергиллёма) (В-III). Некоторый успех имела эндобронхиальная или трансторакальная внутриспиральная инстиляция противогрибковых препаратов, в частности АМВ [156, 293]. Однако этот метод может быть затруднителен у пациентов с нарушенной функцией лёгких.

Лекарственная терапия имеет ограниченное применение в лечении лёгочной аспергиллёмы [156]; хотя в некоторых случаях она может приносить определённую пользу [289]. Лекарственная терапия является стандартом ведения пациентов с хроническим кавернозным аспергиллёзом лёгких [174, 175, 294, 295]. Внутривенное назначение обычного АМВ имеет минимальный эффект в лечении аспергиллёмы. В случае хронического кавернозного аспергиллёза лёгких использование в системной терапии итраконазола или вориконазола даёт положительный ответ и способствует уменьшению симптомов заболевания и стабилизации или уменьшению как титра антител к аспергилам, так и рентгенологических данных [170, 175]. В одном из исследований предлагалось использование тербинафина, но отсутствие клинических данных ограничивает рекомендации к его применению [296]. Эффективность хирургической резекции аспергиллёмы может служить основанием для радикального лечения; тем не менее, риск нарушения функции лёгких, формирования бронхоплеврального свища и инфицирования плевральной полости могут перевесить ожидаемый успех операции у отдельных больных. Эмболизация бронхиальных артерий несёт умеренный риск и кратковременный эффект. Трансторакальная полостная инстиляция АМВ может быть эффективной, но угрожает обсеменением плевры или развитием пневмоторакса, кровохарканья. Пероральная противогрибковая терапия

не показана при единичной аспергиллеме, но необходима при хроническом кавернозном аспергиллезе лёгких. Нежелательные явления, связанные с азолами редки, но представляют проблему для тех, у кого они развились. При переносимости препаратов группы азолов противопоказаний к их длительному применению не выявлено.

Аспергиллёзный отомикоз

Ключевые рекомендации. Местная терапия в виде орошения растворами борной или уксусной кислоты, использование кремов с азолами могут быть эффективными в терапии аспергиллезного отомикоза (С-III). При рефрактерности заболевания и при перфорации барабанной перепонки могут быть назначены вориконазол, позаконазол или итраконазол (С-III).

Обоснование. Аспергиллёзный отомикоз – это сапрофитный процесс, наиболее часто затрагивающий наружный слуховой проход [297]. Симптомы обычно включают зуд, боль, снижение слуха и выделения из уха. При наличии перфорации барабанной перепонки аспергиллёзный отомикоз может поражать и среднее ухо. Сама перфорация редко является следствием аспергиллёзного процесса и наиболее часто происходит при рецидивирующем бактериальном среднем отите. Наиболее склонны к рецидивирующему бактериальному среднему отиту, наружному отиту и аспергиллёзному отомикозу люди с ослабленным иммунитетом кожи и слизистых, что характерно для таких состояний как гипогаммаглобулинемия, сахарный диабет, хроническая экзема, ВИЧ-инфекция и длительная терапия кортикостероидами. Если терапия отомикоза оказалась неудачной, а предрасполагающие иммунные нарушения и анатомические дефекты не были устранены, гифы и конидии грибов могут проникнуть в пазуху сосцевидного отростка и привести к развитию хронического грибкового мастоидита. Наиболее характерными возбудителями аспергиллёзного отомикоза являются *A. niger* и *A. fumigatus* [297, 298]. *A. niger*, который достоверно способен продуцировать шавелевую кислоту *in vivo*, может локально выделять этот токсический метаболит в некротические массы наружного слухового прохода [299]. Эрозии и трещины эпидермиса могут служить местом проникновения оппортунистической микрофлоры и привести к суперинфекции у иммунокомпromетированных пациентов. Данные, описывающие исходы лечения, эпизодические или неконтролируемые. Местная терапия орошением растворами уксусной или борной кислоты считается эффективной. Местная терапия противогрибковыми кремами и мазями изучена недостаточно, но

может быть полезна для терапии данного состояния. Пероральный приём итраконазола, вориконазола или позаконазола может быть эффективным, но опубликованных данных об исследованиях в поддержку их использования нет.

Аллергические формы аспергиллёза

Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз

Ключевые рекомендации. Терапия аллергического бронхолёгочного аспергиллёза должна сочетать назначение кортикостероидов и итраконазола (А-I).

Обоснование. Аллергический бронхолёгочный аспергиллез – это заболевание, связанное с гиперчувствительностью и воспалительной деструкцией воздухоносных путей в ответ на присутствие грибов рода *Aspergillus* [300]. Аллергический бронхолёгочный аспергиллез определяется по 7 основным диагностическим критериям: эпизодическая бронхиальная обструкция (астма), периферическая эозинофилия, реакция немедленного типа на скарификационный тест с антигенами аспергилл, преципитирующие антитела к антигенам *Aspergillus*, повышенные концентрации сывороточного IgE, лёгочные инфильтраты в анамнезе (временные или постоянные), центральные бронхоэктазы. Вторичные диагностические критерии включают повторное обнаружение грибов рода *Aspergillus* в мокроте при окраске и/или бактериальном посеве, отхаркивание коричневых пробок в анамнезе, повышение уровней специфического IgE против антигенов *Aspergillus*, реакция Артюса (поздняя кожная реактивность) на антиген *Aspergillus*. Прогрессирование аллергического бронхолёгочного аспергиллеза может проходить через несколько клинических стадий, включая астму, отвечающую на терапию кортикостероидами, астму, не отвечающую на терапию кортикостероидами, и конечную стадию в виде фиброзной болезни лёгких с развитием «сотового» лёгкого.

Терапия кортикостероидами является основой лечения аллергического бронхолёгочного аспергиллеза [301–303]. Однако проведено всего несколько исследований кортикостероидной терапии аллергического бронхолёгочного аспергиллеза, которые включали небольшое количество пациентов и не были ни двойными слепыми, ни рандомизированными [304]. Тем не менее, современные данные подтверждают эффективность кортикостероидов в терапии острого аллергического бронхолёгочного аспергиллеза с последующим улучшением функции лёгких и наименьшим числом повторной

консолидации. Из-за тяжёлых поражений иммунной системы и развития метаболических нарушений при длительном приёме кортикостероидов были разработаны альтернативные методы терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Одним из таких подходов к эрадикации грибов рода *Aspergillus* из воздухоносных путей является добавление в терапию итраконазола с целью уменьшения дозы кортикостероидов. Эффект данного метода основан на уменьшении количества антигенов, стимулирующих воспалительную реакцию бронхов. Было проведено два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза с назначением итраконазола. Согласно полученным данным, применение итраконазола (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 16 недель) привело к значительно различающимся показателям улучшения течения заболевания, проявляющимся в снижении дозы кортикостероидов, увеличении интервала между курсами стероидной терапии, уменьшении показателей эозинофильного воспаления и концентрации IgE, а также в улучшении функции лёгких и переносимости физической нагрузки [305, 306]. Подобный эффект итраконазола был отмечен у пациентов с муковисцидозом и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом [307]. Другие азолы (вориконазол и позаконазол) не изучались при данной патологии. К преимуществам терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза короткими курсами кортикостероидов относятся уменьшение частоты обострений, сохранение функции лёгких и улучшение качества жизни. Однако нежелательные явления, связанные с длительной терапией кортикостероидами, могут приводить к поражениям иммунной системы и нарушениям метаболизма, включая сахарный диабет, гиперлипидемию и остеопороз. Индуцированная кортикостероидами иммуносупрессия очень редко может способствовать переходу аллергического бронхолегочного аспергиллеза в инвазивный. В редких случаях итраконазол может взаимодействовать с ингаляционными кортикостероидами, приводя к развитию ятрогенного синдрома Кушинга. Однако преимущества добавления к терапии итраконазола перевешивают возможные риски, связанные с длительной терапией преднизолоном в высоких дозах.

Аллергический аспергиллёзный синусит

Ключевые рекомендации. Эндоскопический дренаж может быть полезен у пациентов с симптомами обструкции (С-III). Для медикаментозной терапии аллергического аспергиллёзного сину-

сита (ААС) рекомендован итраконазол (С-III). Местное или системное назначение кортикостероидов может быть эффективным у некоторых пациентов (С-III). Преимущества хирургического эндоскопического дренирования синусов перевешивают риск оперативного вмешательства при ААС с осложнением в виде обструкции синуса. Системная терапия кортикостероидами эффективна, но может сопровождаться множеством серьёзных системных осложнений при длительном применении. Назальные кортикостероиды оказывают определённый эффект и хорошо адсорбируются, но при длительном применении в высоких дозах могут привести к повреждению или атрофии слизистой оболочки носа. Эффективность итраконазола перевешивает риск его потенциальной токсичности (С-III). Учитывая, что пациенты с ААС или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом могут получать селективные (без седативного эффекта) антигистаминные препараты, необходимо тщательно оценивать риск развития нежелательных явлений, связанных с удлинением интервала QT и появлением пируэтной тахикардии (*torsades de pointes*).

Обоснование. А.-L. Katzenstein и соавт. [308] первыми описали клинические и патоморфологические проявления ААС в 1983 году на основе наблюдения 7 случаев хронического синусита. Большинство пациентов были молодого возраста с астмой в анамнезе; у всех имел место хронический полипоз носа и затемнение в проекции нескольких синусов. Часто отмечался рецидивирующий синусит. Нескольким пациентам неоднократно выполнялось хирургическое дренирование. Отделяемый слизеподобный материал содержал эозинофилы, кристаллы Шакро-Лейдена и элементы гиф, морфологически сопоставимые с грибами рода *Aspergillus*, которые обнаруживались при гистологическом исследовании тканей синусов. Гистопатологические изменения при ААС были аналогичны таковым при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, но обнаруживались в придаточных околоносовых пазухах, а не в лёгких. Позже J.E. Waxman и соавт. [309] описали иммунологические характеристики ААС, включавшие кожную реакцию немедленного типа на *Aspergillus* у 60% пациентов, повышение уровня общего сывороточного IgE у 85% и уровня сывороточных преципитинов к *Aspergillus* у 85%. ААС и аллергический бронхолегочный аспергиллез у некоторых пациентов могут существовать параллельно. Имеются данные об эффективности терапии преднизолоном различной длительности и в разных дозировках по результатам нерандомизированных неконтролируемых наблюдательных

исследований [309]. Из-за обструкции густым слизистым содержимым очень важным компонентом терапии является постановка хирургического дренажа и аэрация в сочетании с интраназальным или системным применением кортикостероидов. Прогрессирующие формы ААС могут проявляться проптозом и невритом зрительного нерва, требующими немедленного хирургического вмешательства [309]. S.Y. Fang [310] внедрил методику эндоскопической хирургии придаточных пазух носа для терапии ААС, которая сопровождается меньшим риском, чем более инвазивные методы дренирования. Последние публикации предполагают эффективность применения итраконазола в терапии ААС, что может снизить использование стероидов [311, 312]. Оценка других азолов не проводилась.

Будущие направления и пробелы в знаниях в отношении ИА

Существует большое число нерешённых эпидемиологических, лабораторных и клинических

вопросов, решение которых должно быть направлено на совершенствование диагностики, лечения и профилактики аспергиллёза. Необходимы лучшие диагностические тесты, которые будут способствовать более точному выявлению пациентов с ИА и позволят назначать терапию в более ранние сроки. Появление более активных и лучше переносимых противогрибковых препаратов значительно улучшило терапию пациентов с риском возникновения тяжёлой аспергиллёзной инфекции. Тем не менее, остаются критические пробелы в знаниях в отношении терапии данных микозов, включая использование комбинированной терапии, способов раннего выявления инфекционного процесса, оценки исходов заболевания, лечения пациентов с прогрессирующей или рефрактерной инфекцией и тех групп пациентов, противогрибковая профилактика у которых была бы наиболее эффективной.

Авторский вариант списка литературы размещен в Интернете на сайте www.m-vesti.ru/kmax/km2-08.html