

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 29.01.2020
Принята к печати 28.02.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166

Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями

Г.Г. Солопова, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Солопова Галина Геннадьевна,
канд. мед. наук, заведующая отделением
инфекционного контроля НМИЦ
детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

Инвазивный аспергиллез (ИА) – значимая причина в структуре инфекционной заболеваемости иммунокомпрометированных пациентов детского возраста. Наиболее высок риск развития ИА у пациентов, страдающих гемобластомами, преимущественно острыми миелоидными лейкозами, рецидивами острых лейкозов, и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на современные возможности диагностики, профилактики и лечения, смертность от ИА по-прежнему остается высокой. Известно, что факторами, оказывающими наибольшее влияние на благоприятный исход ИА, являются ранняя диагностика и незамедлительное начало противогрибковой терапии. Международными сообществами разработаны рекомендации по лечению ИА у детей, однако российские рекомендации отсутствуют. Дополнительная проблема, характерная для России, – неудовлетворительный уровень микробиологической диагностики, приводящий либо к убежденности врачей-гематологов в очень низкой заболеваемости инвазивными грибковыми инфекциями, либо к нерациональному назначению противогрибковых препаратов. В данной статье представлен алгоритм диагностики и выбора терапии ИА у иммунокомпрометированных пациентов с учетом особенностей, характерных для детей с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, дети, онкогематология, противогрибковая терапия

Солопова Г.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 158–166.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2020
Accepted 28.02.2020

Updated 2020 guidelines for diagnosis and treatment of invasive aspergillosis in children with hematologic malignancy

G.G. Solopova, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Invasive aspergillosis (IA) is a major cause of morbidity in immunocompromised children. Patients with acute myeloid leukemia, relapsed acute leukemia and stem cells recipients are at high-risk for IA. Despite improving of diagnosis, prevention and treatment of IA mortality remains high. The main factors for favorable outcome of IA are early diagnosis and prompt appropriate treatment. Currently, few different international guidelines for IA have been developed but there are no Russian recommendations. An additional problem typical for Russia is poor level of microbiological diagnostic leading to underestimated frequency of IA or non-appropriate usage of antifungal drugs. This article presents an algorithm for diagnosis and treatment of IA in immunocompromised patient taking into account the characteristics of children with hematologic malignancy.

Key words: invasive aspergillosis, pediatric patients, hematologic malignancy, antifungal treatment

Solopova G.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 158–166.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ), вызванные плесневыми грибами рода *Aspergillus*, – значимая причина тяжелых инфекционных осложнений и смертности иммунокомпрометированных детей. Развитие ИГИ, в том числе инвазивного аспергиллеза (ИА), сопряжено не только с непосредственным риском для жизни пациентов, но и с высоким финансовым уроном

для системы здравоохранения как за счет увеличения стоимости лечения данных инфекционных осложнений, так и за счет нарушения возможностей излечения пациентов от основного заболевания. Сообщается о 3–4-кратном увеличении частоты ИА за последнее десятилетие, что связано в первую очередь с развитием новых медицинских технологий, в том числе проведением различных видов

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), применением нового поколения таргетных и иммуномодулирующих препаратов, приводящих к развитию выраженной иммуносупрессии. Улучшение диагностических возможностей (современные методы визуализации и лабораторной диагностики) также позволяет достовернее и чаще устанавливать диагноз ИА. Популяцией риска являются пациенты с длительной нейтропенией, гемобластомами, реципиенты аллогенной ТГСК и трансплантации солидных органов, пациенты, получающие терапию глюкокортикостероидами (ГКС). К группе высокого риска (частота развития ИА > 10%) относятся пациенты с острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ) и рецидивами или рефрактерным течением острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). К этой группе относятся также пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД), такими как хроническая гранулематозная болезнь и дефект гена *STAT*, для которых характерно развитие ИГИ, в первую очередь ИА. Согласно моноцентровому исследованию наибольшая частота ИА встречалась у пациентов с первичными формами или рецидивами ОМЛ (до 28%), рецидивами ОЛЛ (9%) и первичными ОЛЛ (2%) [1–4].

Первичным очагом поражения чаще становятся легкие, реже диагностируют поражение придаточных пазух носа (ППН), центральной нервной системы (ЦНС) и диссеминированные формы ИА. В отличие от взрослых у детей чаще встречается первичное поражение кожи и мягких тканей, характеризующееся благоприятным течением и прогнозом. Наиболее частый изолят при поражении легких – *Aspergillus fumigatus*, при поражении кожи – *Aspergillus flavus*, у пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) – *Aspergillus nidulans*. Несмотря на улучшение возможностей профилактики и лечения, развитие ИА сопряжено с высокой смертностью, достигающей у детей с гемобластомами и реципиентов ТГСК 45–80% согласно различным исследованиям. У пациентов с ОМЛ и ОЛЛ развитие ИА может приводить к 5-кратному и 14-кратному увеличению смертности соответственно [2, 3, 5].

Клиника. Клинические симптомы ИА у иммунокомпрометированных детей неспецифичны и зачастую схожи с проявлениями инфекций другой этиологии. Одним из важных симптомов, позволяющих заподозрить ИА, может быть фебрильная нейтропения, рефрактерная к проведению антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. Основные клинические проявления зависят от локализации инфекционного процесса. Поскольку развитие аспергиллеза в основном связано с вдыханием спор грибов рода *Aspergillus* и попаданием их на слизистые оболочки верхних и нижних дыха-

тельных путей, легкие и ППН наиболее часто становятся первичным очагом поражения. При отсутствии эффективного иммунного ответа попадание спор приводит к формированию гифов мицелия, поражению тканей и прорастанию в сосуды. Известно, что диссеминация ИА происходит гематогенным путем: вследствие развития артериального тромбоза и кровоизлияния в первичном очаге поражения формируется некроз с последующим распространением гифов мицелия в различные органы и ткани. При ИА наиболее часто поражаются легкие с развитием следующего комплекса симптомов: кашель, кровохаркание, жалобы на боль в грудной клетке или в боку.

Клинические проявления поражения ППН: заложенность носового дыхания, отделяемое из носа, головные боли или боли, иррадиирующие в лицо, выраженная локальная отечность и гиперемия кожных покровов. Поражение ЦНС встречается с частотой до 30% и проявляется развитием сонливости, судорог, нарушения сознания или локальной неврологической симптоматики. Поражение кожи и мягких тканей чаще наблюдается именно в детской популяции как следствие локальной травмы и контаминации либо гематогенной диссеминации ИА. Клинически кожные поражения могут варьировать от язвенных элементов до папулезных и инфильтративно-некротических изменений [2–4, 6–8].

Диагностика инвазивного аспергиллеза

Раннее установление диагноза ИГИ критически важно, поскольку исход терапии напрямую зависит от быстрого начала правильных действий. Однако диагностика ИГИ у детей зачастую сложна в связи с неспецифичностью клинических проявлений, отсроченным проведением радиологических исследований и предпочтением врачей-гематологов не выполнять инвазивные диагностические процедуры.

Методы визуализации. Показаниями к выполнению компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения у детей, находящихся в нейтропении, являются стойкий фебрилитет в течение 72–96 ч, несмотря на проводимую антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, вторая волна лихорадки после достигнутого ранее афебрилитета или развитие клинических симптомов, встречающихся при ИА.

Известно, что у пациентов в нейтропении рентгенография имеет низкие диагностические возможности, результаты исследования значительно «запаздывают» в сравнении с данными КТ. На рисунках 1, 2 представлены результаты КТ и рентгенограммы органов грудной клетки пациентов в случае вероятного развития ИА легких, демонстрирующие отсутствие признаков поражения легких

на рентгенограммах и наличие выраженных изменений на КТ. Методами визуализации, обладающими высокой чувствительностью, являются КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная КТ (ПЭТ–КТ). Однако стоит уточнить, что интерпретация результатов исследований МРТ и ПЭТ–КТ может быть затруднена ввиду редкого их проведения у детей с инфекционными осложнениями. Таким образом, однозначно рекомендованным методом визуализации, позволяющим установить диагноз ИГИ, является КТ высокого разрешения [2, 3, 6, 8]. Полученные при визуализации данные помогают выявить первичный очаг, определить объем поражения и дальнейшую диагностическую тактику в отношении выбора образца биоматериала – бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) или биопсия, а также контролировать ответ на проводимую противогрибковую терапию.

Большинство опубликованных литературных обзоров посвящено исследованиям, проведенным на взрослой популяции пациентов. Радиологи-

ческие изменения у детей могут значительно отличаться от таковых у взрослых, в частности, при аспергиллезе у детей намного реже можно выявить характерные для него признаки (симптом венца «*halo*», симптом полумесяца и др.). Учитывая, что у детей выявленные изменения часто неспецифичны и по совокупности клинико-радиологических данных можно лишь предположить генез поражения, для установления диагноза рекомендовано проведение БАЛ и исследование лаважной жидкости. Важно помнить, что результаты диагностических исследований наиболее достоверны при выполнении их в максимально короткие сроки от момента возникновения симптомов и начала противомикробной терапии. При развитии поражения придаточных пазух носа, кожи и других органов большая роль в диагностике ИГИ отводится инвазивным манипуляциям, таким как пункция и биопсия, в том числе с применением эндоскопической техники [9]. При определении диагностической тактики необхо-

Рисунок 1 А

Рентгенограмма органов грудной клетки пациента № 1 с инвазивным аспергиллезом легких

Figure 1 A

Chest X-Ray of a patient № 1 with IA

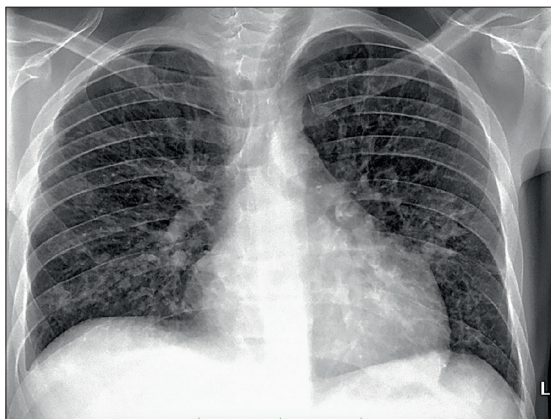


Рисунок 1 Б

Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента № 1 с инвазивным аспергиллезом легких

Figure 1 Б

Chest CT of a patient № 1 with invasive aspergillosis



Рисунок 2 А

Рентгенограмма органов грудной клетки пациента № 2 с инвазивным аспергиллезом легких

Figure 2 A

Chest X-Ray of a patient № 2 with IA

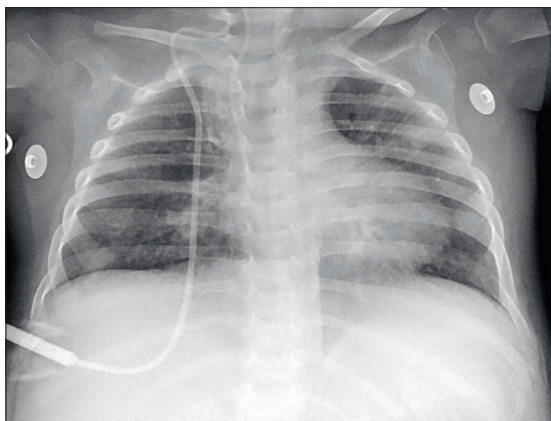
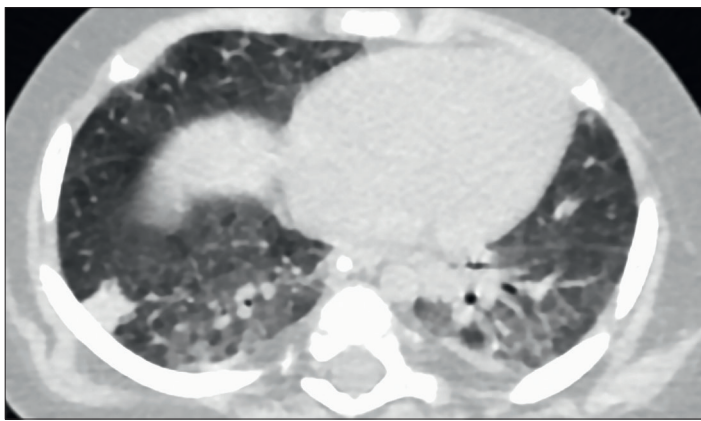


Рисунок 2 Б

Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента № 2 с инвазивным аспергиллезом легких

Figure 2 Б

Chest CT of a patient № 2 with invasive aspergillosis



можно оценить соотношение польза/риск для жизни пациента.

Микробиологическая диагностика. При подозрении на развитие ИА, особенно у пациентов группы высокого риска, для диагностики необходимо исследовать все возможные биологические субстраты. В лабораториях, получающих материал от иммунокомпрометированных пациентов, необходимо проводить активный поиск дрожжевых и плесневых грибов. Полноценное исследование можно выполнить только в том случае, если клинический материал не измельчен и не высушен. Для этого мазок, взятый тупфером с пораженной поверхности, необходимо поместить в транспортную питательную среду, а материал, полученный с помощью инвазивных манипуляций (БАЛ, аспират, биоптат и др.), – в стерильную емкость с небольшим количеством физиологического раствора (не в фиксирующий раствор). При подозрении на развитие ИГИ максимально быстро должна быть проведена люминесцентная микроскопия биологического материала с использованием калькофлюора белого (КФБ). С помощью люминесцентной микроскопии можно оценить такие характеристики, как структура мицелия, толщина гифов, наличие септ, тип ветвления.

Для грибов рода *Aspergillus* характерны следующие признаки: тонкостенный мицелий толщиной 3–5 мкм в диаметре, ветвящийся дихотомически под углом 45° и имеющий регулярное септирование (рисунк 3). Учитывая скорость проведения микроскопии, а также тот факт, что лабораторное куль-

тивирование плесневых грибов даже при их наличии результативно лишь в 50–70% случаев, данный метод следует обязательно применять для диагностики ИГИ. Культивировать грибы необходимо в разных температурных режимах, предпочтительно на питательной среде Сабуро (как плотном агаре, так и в бульоне). После получения роста колоний грибов они должны быть идентифицированы, что на сегодняшний день возможно с помощью времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF) при инсталлировании микологической базы данных. Оптимально определение чувствительности грибов к основным противогрибковым препаратам (вориконазол, позаконазол, амфотерицин В), что можно выполнить диффузионными методами или методом микроразведений [2, 4, 9–11].

Серологическая диагностика. Галактоманнан (ГМ) – это полисахарид, входящий в состав клеточной стенки грибов рода *Aspergillus*. Принято определять ГМ в сыворотке крови или жидкости БАЛ. Однако необходимо принимать во внимание, что у пациентов без нейтропении или получающих противогрибковую терапию препаратами, активными в отношении плесневых грибов, чувствительность данного метода исследования очень низкая. У пациентов, находящихся в нейтропении и не получающих противогрибковую профилактику, исследование уровня ГМ высокочувствительно и обладает высоким негативным предсказательным уровнем (*Negative Predictive Value*).

Согласно рекомендациям Американского сообщества по инфекционным болезням (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) и Европейского сообщества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID*) для диагностики ИА у детей, находящихся в нейтропении, однозначно рекомендовано определение уровня ГМ в сыворотке крови или жидкости БАЛ. На сегодняшний день общепризнано использование тест-системы *Platelia™ BioRad*, получившей регистрационное удостоверение в России. Галактоманнан считается положительным при индексе оптической плотности более 0,5 в сыворотке крови и более 1 – в жидкости БАЛ. Пациентам, не получающим противогрибковую профилактику препаратами, активными в отношении плесневых грибов, может быть рекомендован еженедельный мониторинг уровня ГМ в сыворотке крови в период нейтропении [1–3, 9, 11, 12].

Критерии диагноза ИА. На основании комплексной оценки клинических, радиологических и лабораторных признаков диагноз ИА может быть установлен с разным уровнем достоверности – возможным, вероятным или доказанным [12, 13].

Рисунок 3

Микроскопия жидкости БАЛ с окраской КФБ (ув. × 1000): тонкий септированный мицелий, ветвящийся под углом 45°

Figure 3

CFW stain of BAL (enlargement × 1000): thin septate hyphae, branching in 45°



Диагноз «возможный ИА» устанавливают на основании комплекса только клинических данных: стойкая фебрильная нейтропения более 72–96 ч, несмотря на проводимую антибактериальную терапию широкого спектра действия у пациентов с факторами риска развития ИА, без лабораторно-инструментального подтверждения. Диагноз «вероятный ИА» устанавливают на основании комбинации клинико-лабораторных данных. Согласно обновленным критериям диагностики ИГИ вероятный ИА регистрируют при выявлении у пациентов с факторами риска ИА инфильтративных изменений на КТ органов грудной клетки – как неспецифических, так и более специфических для ИА (либо изменений при выполнении КТ/МРТ ППН или ЦНС в зависимости от наличия той или иной локализации поражения), и/или при выявлении микологических признаков из нестерильных локусов, таких как жидкость БАЛ, трахеобронхиальный аспират и др. Диагноз «доказанный ИА» установить сложнее, так как для этого требуется гистопатологическое или микробиологическое исследование биоптатов стерильных органов и тканей при наличии признаков их поражения. Под микологическими признаками понимают следующие: обнаружение элементов мицелия плесневых грибов при микроскопии или гистологическом исследовании; идентификация культуры грибов; выявление суррогатных маркеров, таких как ГМ. Для диагностики ИА рекомендовано также проведение молекулярно-биологических исследований стерильных образцов тканей (например, кровь, биоптат), однако следует отметить, что в России нет валидированных тест-систем для клинических исследований [14].

Терапия инвазивного аспергиллеза

Для уменьшения частоты развития ИА и улучшения исхода лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями разработаны различные стратегии. Большинство экспертов в области лечения инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов склоняется к необходимости назначения противогрибковой профилактики пациентам с высоким риском развития ИА [15, 16].

Профилактическое назначение препаратов, обладающих активностью в отношении плесневых грибов, необходимо пациентам, относящимся к группе высокого риска с вероятностью развития ИА более 10%. К группе высокого риска относятся пациенты с ОМЛ, ОЛЛ при развитии рецидива или рефрактерном течении заболевания, пациенты с длительным течением глубокого агранулоцитоза (миелодиспластический синдром, сверхтяжелая апластическая анемия), пациенты с хронической

гранулематозной болезнью, а также реципиенты аллогенных ТГСК до приживления гранулоцитарного ростка кроветворения или после его приживления при развитии реакции «трансплантат против хозяина» 3–4-й степени [1–4, 12, 13]. Дополнительным фактором для назначения противогрибковой профилактики могут быть данные локальной эпидемиологической обстановки. Согласно рекомендациям ESCMID препаратами для профилактического назначения являются вориконазол (для детей старше 2 лет) и позаконазол (для детей старше 12 лет) с обязательным мониторингом их концентрации в крови. Эффективной терапевтической концентрацией вориконазола в сыворотке крови считается 1,0–5,0 мкг/мл; позаконазола – 0,7–5,0 мкг/мл [17]. Исключением, позволяющим не проводить лекарственный мониторинг, может быть только прием препарата позаконазол в форме таблеток, учитывая их высокую биодоступность. В исследовании *P. Soler-Palacin* и соавт. продемонстрировано, что при проведении лекарственного мониторинга у 50% детей концентрация препарата в крови составляла менее 1 мг/л; в 73% случаев требовалось изменение дозы вориконазола: медиана дозы у детей младше 5 лет составила 38 мг/кг/сут; у детей старше 5 лет – 15 мг/кг/сут [18].

При наличии у пациента противопоказаний к назначению азолов или при их непереносимости в качестве альтернативы может быть назначен препарат из группы эхинокандинов (микафунгин) или липосомальная форма амфотерицина В. Пациентам с хронической гранулематозной болезнью рекомендован прием итраконазола или позаконазола с проведением терапевтического мониторинга.

Вторичная профилактика показана при наличии ранее установленного диагноза ИА, так как риск рецидива ИГИ у пациентов с гемобластозами или реципиентов аллогенной ТГСК составляет 30–50%. Вторичная профилактика однозначно рекомендована и должна проводиться эффективным ранее препаратом до окончания нейтропении или приема иммуносупрессивной терапии.

При подозрении на развитие ИА рекомендации всех экспертов сводятся к необходимости ранней диагностики и быстрому началу терапии [2–4, 13, 19, 20]. Стратегия лечения ИА включает терапию, основанную на шкале достоверности диагноза ИА, – эмпирическую, упредительную (*preemptive*) или целенаправленную, контроль основного заболевания (отмена или уменьшение дозы ГКС, уменьшение длительности периода нейтропении, в том числе назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), трансфузии донорских гранулоцитов), а также проведение хирургического вмешательства при наличии показаний.

Эмпирическую противогрибковую терапию назначают пациентам группы высокого риска при сохранении фебрильной нейтропении в течение 72–96 ч, несмотря на проводимую антибактериальную терапию широкого спектра действия, а также при развитии второй волны лихорадки после достигнутого ранее афебрилитета. Согласно международным рекомендациям различных экспертных групп препаратами выбора являются препарат из группы эхинокандинов (каспофунгин) или липосомальная форма амфотерицина В. Продолжать эмпирическую терапию следует до выхода пациента из агранулоцитоза. Упреждающую противогрибковую терапию назначают при выявлении у пациента клинико-лабораторных признаков вероятного ИА согласно критериям Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC). Целенаправленная противогрибковая терапия рекомендована при выполнении критериев доказанного микоза – микробиологической или морфологической идентификации мицелия грибов из стерильных в норме тканей.

В качестве препарата первой линии терапии ИА детям старше 2 лет однозначно рекомендован вориконазол; при этом для пациентов с 2 до 12 лет или с 12 до 14 лет при массе тела менее 50 кг доза препарата составляет 8 мг/кг каждые 12 ч (в первые сутки – 9 мг/кг каждые 12 ч); для пациентов старше 15 лет или с 12 до 14 лет при массе тела более 50 кг доза составляет 4 мг/кг каждые 12 ч (в первые сутки – 6 мг/кг каждые 12 ч). Показано, что при пероральном приеме вориконазола чаще отмечается низкий уровень препарата в крови, в связи с чем терапию всегда начинают с внутривенной формы. Препаратами выбора для лечения аспергиллеза могут быть также следующие формы амфотерицина В: липосомальная в дозе 3 мг/кг/сут (Амбизом®) или липидная в дозе 5 мг/кг/сут (на российском рынке – «Амфолип»).

Монотерапия эхинокандинами в качестве первой линии терапии не показана, тогда как комбинированная терапия вориконазолом и эхинокандином (анидулафунгином) может быть рассмотрена у отдельных пациентов, в том числе при невозможности проведения терапевтического мониторинга [21]. Продолжительность упреждающей и целенаправленной терапии при развитии вероятного или доказанного ИА чаще всего составляет не менее 6–12 недель и при сохранении факторов риска переходит в обязательную вторичную профилактику.

Если на фоне проведения противогрибковой терапии вориконазолом или позаконазолом появились признаки «прорывной» грибковой инфекции, то необходима смена класса препарата, например, азола на липосомальную/липидную форму амфотерицина В.

Собственный алгоритм. Алгоритм противогрибковой терапии был разработан в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с целью систематизации и адаптации актуальных международных рекомендаций по диагностике и лечению ИГИ (рисунки 4).

При развитии стойкой фебрильной нейтропении, несмотря на комбинацию карбапенема с аминогликозидом и/или ванкомицином, необходимо решить вопрос о начале эмпирической противогрибковой терапии и провести поиск очага инфекции [22, 23]. В первую очередь следует провести КТ органов грудной клетки – даже при отсутствии какой-либо клинической симптоматики со стороны органов дыхательной системы; от результатов КТ зависит дальнейшая тактика терапии.

В алгоритме представлены три варианта радиологических находок:

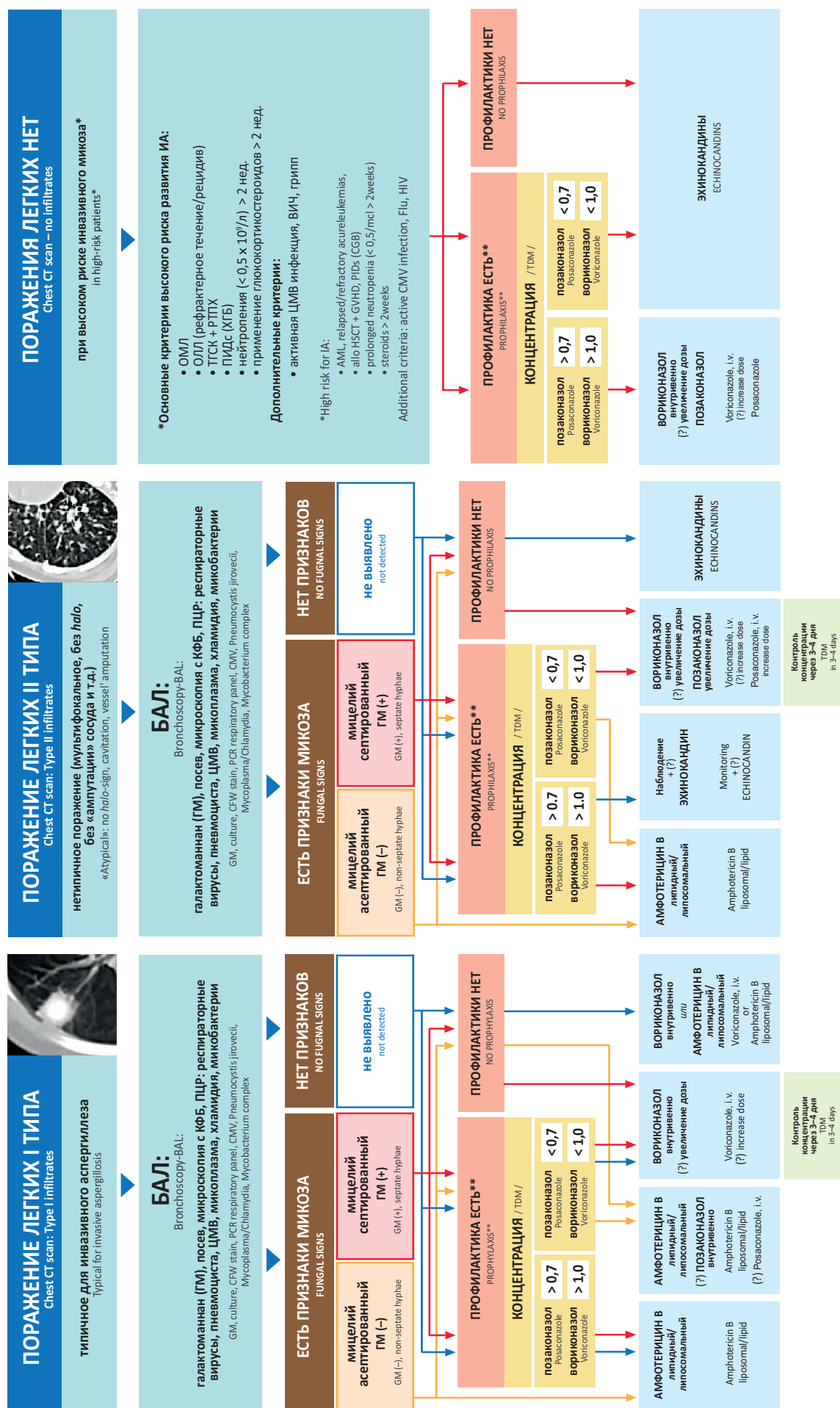
- поражение легких I типа: фокусы консолидации легочной ткани с признаками, типичными для ИА (симптомы венца («halo»), воздушной полости, ампутации сосуда – при введении контраста);
- поражение легких II типа: интерстициальное поражение и/или неспецифические мультифокальные изменения;
- отсутствие каких-либо изменений легочной ткани.

При выявлении поражения легких I и II типов алгоритм предусматривает проведение бронхоскопии и БАЛ (при наличии фибринозно-некротических изменений дыхательных путей дополнительно может быть проведена браш-биопсия). Объем исследования лаважной жидкости должен быть максимальным, включая микроскопию с КФБ, окраску по Цилю–Нильсену и микробиологическое исследование на различных питательных средах для выявления бактерий и грибов; молекулярно-биологическое исследование для выявления респираторных вирусов, цитомегаловируса, микобактерий, пневмоцистов, легионеллы, атипичных микроорганизмов; ИФА-диагностику для определения уровня ГМ. Наибольшей диагностической ценностью обладают результаты БАЛ, выполненного в кратчайшие сроки от выявления поражения легких. В отношении исследования ГМ следует уточнить, что его постановка должна быть проведена максимально быстро, а если это невозможно, образец жидкости БАЛ необходимо заморозить до предполагаемого дня постановки.

Выбор дальнейшей тактики противогрибковой терапии связан с несколькими факторами: обнаружением микологических признаков и видом предшествующей противогрибковой терапии.

- При выявлении положительного ГМ, и/или септированного мицелия, или микробиологической

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ



идентификации грибов рода *Aspergillus* показано немедленное начало противогрибковой терапии внутривенной формой вориконазола. Однако, если пациент уже получал профилактику и концентрация вориконазола или позаконазола в крови оказалась терапевтической, то однозначно рекомендована смена класса препарата на липосомальную/липидную форму амфотерицина В. При обнаружении низкой концентрации профилактических препаратов в крови возможен переход на внутривенную форму вориконазола и увеличение дозы под контролем концентрации препарата в крови.

- При подозрении на мукормикоз (отрицательный ГМ в БАЛ и обнаружение несептированного мицелия при микроскопии или микробиологическая идентификация грибов рода *Mucor*) препаратом выбора является липосомальная/липидная форма амфотерицина В с возможной комбинацией с позаконазолом под контролем его концентрации в крови и/или каспифунгином.

- При поражении легких I типа и отсутствии микологических признаков пациентам, ранее не получавшим противогрибковую профилактику, может быть назначен вориконазол или липосомальная/липидная форма амфотерицина В; пациентам, получавшим профилактику, при низкой концентрации показано увеличение дозы и назначение внутривенной формы вориконазола; при терапевтической концентрации – смена на липосомальную/липидную форму амфотерицина В.

- При поражении легких II типа и отсутствии микологических признаков пациентам, ранее не получавшим противогрибковую профилактику, может быть назначен эхинокандин; пациентам, получавшим профилактику, при низкой концентрации показана коррекция дозы; при терапевтической концентрации – наблюдение или добавление эхинокандина.

При выявлении на КТ легких очагов инфильтрации или интерстициальных изменений выбор терапии напрямую зависит от результатов исследования жидкости БАЛ, и в зависимости от полученных результатов может включать антимикробные, противовирусные либо противогрибковые препараты.

В случае отсутствия изменений при проведении визуализации пациенту, не получавшему противогрибковую профилактику препаратами, активными в отношении ИА (позаконazol, вориконазол), может быть инициирована эмпирическая противогрибковая терапия. При проведении предшествующей профилактики показано определение концентрации препарата в крови; в случае выявления низкой концентрации необходимо отменить пероральные формы и назначить вориконазол внутривенно. Если концентрация препарата в крови оказалась терапев-

тической, то необходимо перейти к стратегии эмпирической противогрибковой терапии и назначить препарат из группы эхинокандинов.

В качестве препарата для эмпирической противогрибковой терапии рекомендован также липосомальный амфотерицин В, однако при отсутствии очагов поражения легких его назначение не рационально. В такой ситуации может быть рекомендовано дальнейшее обследование: заборы крови для гемокультивирования, ультразвуковое исследование (УЗИ) клапанов сердца и сосудов верхней полой вены, а также визуализация органов брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ, МРТ/КТ с контрастом).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный выше алгоритм включает диагностический поиск, цель которого – не только начало противогрибковой терапии, но и ее своевременная модификация. Для диагностики ИГИ важна как настороженность врачей-гематологов, так и подготовленность микробиологической лаборатории к работе с материалом, полученным от иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с целью поиска плесневых грибов. Для грамотного выбора препарата, помимо знаний о спектре активности, биодоступности в различные органы и ткани, важно понимание особенностей фармакокинетики препарата у детей, в том числе измерение концентрации азолов в крови. Вориконазол – препарат, рекомендованный всеми международными сообществами для лечения ИА. В некоторых ситуациях возможно назначение комбинированной терапии с эхинокандинами. При развитии ИА на фоне хорошей концентрации вориконазола/позаконзола однозначно рекомендовано назначение липосомальной/липидной формы амфотерицина В. Развитие ИА на фоне терапии амфотерицином В – показание для смены класса препаратов и назначения вориконазола.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании *Пфайзер*. Позиция авторов статьи может отличаться от позиции компании *Пфайзер*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Solopova G.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-00021680-7269>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Groll A., Castagnola E., Cesaro S., Dalle J.-H., Engelhard D., Hope W., et al. Fourth European Conference on infections in leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Lancet oncol* 2014; 15: 327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8
- Warris A., Lehrnbecher T., Roilides E., Castagnola E., Brüggemann R.J.M., Groll A. ESCMID-ECMM guidelines: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection* 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.019
- Lernbecher T., Hassler A., Groll A.H., Bochennek K. Diagnostic approaches for invasive aspergillosis – specific considerations in the pediatric population. *Frontiers in Microbiology* 2018; 9(518):1–8. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00518
- Apsemidou A., Petridis N., Vyzantiadis T.-A., Tragiannidis A. Invasive aspergillosis in children: update of current guidelines. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10 (1): e2018048. DOI: 10.4084/MDHID.2018.048
- Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *JPIDS* 2017; 6 (Suppl 1): 3–11. DOI: 10.1093/jpids/pix046
- Katragkou A., Fisher B., Groll A.H., Roilides E., Walsh T. Diagnostic Imaging and invasive fungal diseases in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society* 2017; 6 (Suppl 1): 22–31. DOI: 10.1093/jpids/pix055
- King J., Pana Z., Lernbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *JPIDS* 2017; 6 (Suppl 1): 12–21. DOI: 10.1093/jpids/pix053
- Anantasit N., Nuntacharuksa N., Incharoen P., Preuthiphan A. Clinical and pathological correlation in pediatric invasive pulmonary aspergillosis. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6 (Art 31): 1–6. DOI: 10.3389/fped.2018.00031
- Wattier R., Ramirez-Avila L. Pediatric invasive aspergillosis. *Journal of Fungi* 2016; 2: 19. DOI: 10.3390/jof2020019
- Климко Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М. и соавт. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. *Онкогематология* 2014; 2: 13–9.
- Warris A. The European pediatric mycology network (EPMN): towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Curr Fungal Infect Rep* 2016; 10: 7–9.
- Segal B., Herbrecht R., Stevens D., Ostrosky-Zeichner L., Sobel J., Viscoli C., et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1; 47 (5): 674–83. DOI: 10.1086/590566
- Donnelly P., Chen S., Kauffman C., Steinbach W., Baddley J., Verweij P., et al. Revision and update of the consensus definitions of the invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases* 2019. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
- Huppler A.R., Fisher B.T., Lernbecher T., Walsh T., Steinbach W.J. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *JPIDS* 2016; 6 (Suppl 1): 32–44. DOI: 10.1093/jpids/pix054
- Morgan J., Hassan H., Cockle J., Lethaby Ch., James B., Phillips R. Critical review of current clinical practice guidelines for antifungal therapy in paediatric haematology and oncology. *Support Care Cancer* 2017. ISSN 1433–7339. DOI: 10.1007/s00520-016-3412-y
- Wattier R., Dvorak C., Hoffman J., Brozovich A.A., Bin-Hussain I., Groll A., et al. A prospective, international cohort study of invasive mold infections in children. *JPIDS* 2015; 4 (4): 313–22. DOI: 10.1093/jpids/piu074
- Huurneman L., Neely M., Veringa A., Perez F.D., Ramos-Martin V., Tissing W.J., et al. Pharmacodynamics of voriconazole in children: further step along the path to true individualized therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 2336–42.
- Soler-Palacin P., Frick M.A., Martin-Nalda A., Lanaspa M., Pou L., Rosello E., et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 700–6. DOI: 10.1093/jac/dkr517
- Lilienfeld-Toal M., Wagener J., Einsele H., Cornely O.A., Kurzai O. Invasive fungal infection. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 271–8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0271
- Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10 (2): 133–70.
- Qiu K., Liao X., Fang J., Xu H., Li Y., Huang K., Zhou D. Combination antifungal treatment for invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with hematological disorders. *Transpl Infect Dis*. 2019; 21:e13066. DOI: 10.1111/tid.13066
- Солопова Г.Г., Новичкова Г.А. Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в Центре детской гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 16 (3): 35–47.
- Hamdy R., Zaoutis T., Seo S. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2017; 8 (6): 658–72.