

Аспергиллез у онкогематологических больных

Н.Б. Булиева

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Контакты: Наталья Борисовна Булиева a-editor@yandex.ru

Инвазивный аспергиллез (ИА) — распространенное инфекционное осложнение у онкогематологических больных, которое отличается тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. Основными принципами эффективной терапии ИА являются своевременная диагностика и незамедлительное назначение высокоэффективных антимикотических препаратов.

Ключевые слова: аспергиллез, факторы риска, галактоманнан, антимикотики, принципы лечения

Aspergillosis in patients with hematological malignancies

N.B. Bulieva

Khanty-Mansiysk State Medical Academy

An invasive aspergillosis (IA) is a common infectious complication in patients with hematological malignancies characterized by severe manifestation of clinical syndromes and high mortality. Timely diagnosis and immediate use of high effective antimycotic drugs are the basic principles of IA effective therapy are timely diagnosis and immediate use of high effective antimycotic drugs.

Key words: aspergillosis, risk factors, galactomannan, antimycotic drugs, therapy

Поражения, вызванные грибами рода *Aspergillus*, известны очень давно, однако инвазивный аспергиллез (ИА) возник в качестве важнейшей проблемы онкогематологии сравнительно недавно, а именно — в последние 30 лет после доказательства принципиальной возможности излечения гемопоэтических опухолей с помощью химиопрепаратов. Раннее и массовое применение интенсивной химиотерапии и особенно аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в сотни раз увеличило число больных с ИА. Это заболевание отличается тяжестью клинических проявлений и чрезвычайно высокой летальностью. У некоторых категорий пациентов, например у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), именно ИА является основной причиной летальных исходов, которые у разных категорий пациентов составляют 50–100 % [6, 7, 9, 16].

Из известных более чем 150 видов *Aspergillus spp.* основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (≈ 70–90 %), *A. flavus* (≈ 10–15 %) и *A. niger* (≈ 2–6 %), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus*) и пр.) встречаются реже. При этом соотношение различных видов возбудителей зависит от популяции пациентов. *Aspergillus spp.* могут вызывать различные заболевания легких: ИА, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллому и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Они различаются по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу, возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий [5, 13, 18].

Факторы риска: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 клеток/мм на протяжении более 10 дней) в период диагностики или в предшествующие 60 дней; длительное (более 3 нед) использование системных глюкокортикостероидов (преднизолон более 0,3 мг/кг/сут) в течение 60 дней перед диагностикой; недавнее или текущее использование иммуносупрессоров (циклоsporин А, алемтузумаб и пр.); реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов при алло-ТГСК; СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus spp.* [9, 10].

ИА наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов алло-ТГСК при развитии РТПХ, а также у пациентов, длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры. В отделении реанимации и интенсивной терапии частота ИА составляет 0,3–4 % [3, 21, 26].

В развитии ИА также велико значение длительно сохраняющейся нейтропении. S. Gerson et al. показали значимую корреляцию между длительностью нейтропении и развитием ИА. Вероятность развития аспергиллеза прогрессивно возрастала после 6-го дня нейтропении ежедневно на 1 %, и так до 22-го дня, но между 22-м и 36-м днями наблюдался стремительный прирост возможной инвазии аспергиллами, который увеличивался ежедневно уже на 4,5 %. Продолжительность инкубационного перио-

да не определена. У многих пациентов поверхностную колонизацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа выявляют до госпитализации и ятрогенной иммуносупрессии [12, 29]. При ИА первичное поражение легких выявляют у 80–90 % больных, придаточных пазух носа – у 5–10 %. *Aspergillus spp.* ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы, что приводит к частой (15–40 %) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (≈ 3 –30 %), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек и пр. Следует подчеркнуть, что у иммунокомпрометированных больных выраженность симптомов не отражает тяжесть заболевания, поэтому у пациентов с факторами риска обязательными являются раннее выявление клинических признаков и незамедлительные диагностические мероприятия [8, 17].

Наиболее частыми клиническими признаками ИА легких у больных с нейтропенией являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38 °С длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. Клинические признаки обычно появляются после 10–12 дней агранулоцитоза. У 10–15 % больных повышение температуры тела не отмечают. Иногда проявления ИА легких напоминают признаки тромбоза ветвей легочной артерии: внезапно возникшие боли в груди и одышка. Летальность при ИА легких у больных с нейтропенией составляет от 35 до 60 % и зависит от времени начала лечения и разрешения нейтропении [11, 33]. Особенности клинических проявлений ИА легких у реципиентов алло-ТГСК по сравнению с больными с нейтропенией являются развитие клинических симптомов в поздние сроки после трансплантации, очень быстрое прогрессирование, нередко отсутствие лихорадки у получающих стероиды больных, а также очень высокая (> 50 %) частота поражения экстрапульмональных органов, особенно центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, летальность при ИА у реципиентов алло-ТГСК существенно выше, чем у больных с нейтропенией, и составляет от 80 до 90 % [4].

У больных в отделении реанимации и интенсивной терапии клинические признаки ИА легких чрезвычайно неспецифичны. Рефрактерная к антибиотикам лихорадка отмечается лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно [13, 16].

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет ≈ 5 –10 % всех случаев ИА. Этот вариант инфекции развивается преимущественно у больных гемобластозами с длительной постцитостатической нейтропенией и апластической ане-

мией, а также у реципиентов алло-ТГСК. У других категорий иммунокомпрометированных больных этот вариант инфекции возникает редко, чаще развивается хронический аспергиллезный риносинусит. Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпов. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания [19, 21].

Гематогенная диссеминация является частым осложнением прогрессирующего ИА легких или придаточных пазух носа у больных с тяжелой иммуносупрессией, в том числе с длительным агранулоцитозом, РТПХ III–IV степени, высокодозной терапией стероидами и пр. У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро, при этом могут поражаться различные органы и ткани, наиболее часто – головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр. Летальность при диссеминированном ИА достигает 90 % [31].

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (80–99 %) и нередко диагностируется лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС широко варьирует (3–30 %) у разных категорий больных и зависит от степени иммуносупрессии. Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с ИА другой локализации [21]. Диссеминация с поражением кожи (5–20 %) проявляется быстро увеличивающимися макуло-папулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре. При поражении щитовидной железы (3–15 %) обычно возникают локализованные абсцессы либо диффузное увеличение органа. Аспергиллезный остеомиелит может возникать вследствие гематогенной диссеминации (позвонки, череп, длинные кости), а также распространения инфекции из придаточной пазухи (мастоидит, поражение орбиты). Клинические проявления неспецифичны и неотличимы от бактериального остеомиелита [19].

Аспергиллезный перикардит может возникать при распространении инфекции из легкого, а так-

же вследствие гематогенной диссеминации. У большинства больных развиваются симптомы инфекционного перикардита, у 30 % — тампонады перикарда. Аспергиллезный перикардит обычно заканчивается летальным исходом. Диагноз подтверждается выявлением возбудителя или специфического антигена при исследовании перикардиальной жидкости [28]. Поражение желудка и кишечника обычно появляется в терминальном периоде ИА у больных гемобластозами, апластической анемией и реципиентов алло-ТГСК. Основным проявлением являются тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, обычно заканчивающиеся летальным исходом [15].

Важнейшее условие успешного лечения ИА — ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Клинические признаки заболевания неспецифичны, радиологические — недостаточно специфичны, получение материала для микробиологического подтверждения диагноза часто затруднено в связи с тяжестью состояния больных и высоким риском осложнений.

Методы диагностики (EORTC/MSG, 2002):

- компьютерная томография (КТ) или рентгенография легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или магнитно-резонансная томография головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), спинномозговой жидкости — СМЖ (*Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала [6].

Доступность иммуноферментного метода выявления антигена галактоманна является значительной составляющей некультуральных методов подтверждения диагноза ИА. Мониторинг определения антигена галактоманна в крови производят 2 раза в неделю в группе больных высокого риска возникновения ИА (больные с ОМЛ, острым лимфобластным лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиенты алло-ТГСК) в период нейтропении, при лихорадке (даже при субфебрильной температуре), а у реципиентов алло-ТГСК при терапии глюкокортикоидами мониторинг проводят даже при нормальной температуре). В группе больных невысокого риска (лимфомы, множественная миелома) исследование антигена галактоманна проводят только при пневмониях у указанных выше пациентов [28]. Основным методом радиологической диагностики ИА легких является КТ в режиме высокого разрешения. При наличии факторов риска и появлении клинических признаков у иммунокомпрометированного больного показано срочное проведение КТ

грудной полости в режиме высокого разрешения [19]. «Ранними» КТ-признаками ИА легких являются: мелкие (< 2 см), связанные с сосудами округлые очаги, расположенные субплеврально; симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют «поздние» признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Симптом «ореола» обычно возникает в течение первых 3–7 дней ИА у больных с агранулоцитозом [28].

Основными принципами эффективной терапии ИА являются своевременная диагностика и незамедлительное назначение высокоэффективных антимикотиков [2, 22, 27, 31]. Арсенал антимикотических препаратов, используемых в лечении инвазивных микозов, невелик: это — амфотерицин В, вориконазол, итраконазол, липосомальный амфотерицин В, каспофунгин (см. таблицу).

Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол [23]. Лечение вориконазолом следует проводить во всех случаях ИА, если нет абсолютных противопоказаний к его назначению, например, препарат противопоказан больным печеночной порфирией. Вориконазол можно применять как внутривенно, так и перорально. Препарат отличается высокой биодоступностью при приеме внутрь ($\approx 96\%$), на которую не влияет pH желудочного содержимого. Метаболизируется в печени, менее 2 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде. Для вориконазола характерны свойственные азолам лекарственные взаимодействия. Концентрация вориконазола в плазме крови может снижаться при совместном использовании с рифампицином, карбамазепином, барбитуратами длительного действия. Незначительно снижают концентрацию вориконазола в плазме крови циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир.

Эффективность вориконазола доказана в контролируемых клинических исследованиях [23, 34]. При этом вориконазол был достоверно более эффективен, чем амфотерицин В, как при пульмональном, так и при экстрапульмональном аспергиллезе, а также у различных категорий больных (реципиенты аллогенной и аутологичной трансплантации костного мозга, пациентов с нейтропенией и без нее). Частота обусловленных аспергиллезом летальных исходов при лечении вориконазолом была более чем в 2 раза меньше, чем при использовании амфотерицина В. Нежелательные явления при использовании вориконазола возникали достоверно реже по сравнению с амфотерицином В. Результаты исследования показали, что вориконазол — более эффективное и безопасное средство лечения ИА, чем амфотерицин В.

Лечение ИА вориконазолом начинают с дозы 6 мг/кг в/в каждые 12 ч (2 дозы), затем по 4 мг/кг каж-

Спектр антимикотического действия и некоторые фармакокинетические параметры антифунгальных средств [10]

Препарат	Наиболее чувствительные к препарату возбудители	Биодоступность	Проникновение
Амфотерицин В	Практически все возбудители глубоких микозов: • диморфные грибы (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>) • плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>) • дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	0–2 %	2–4 %
Вориконазол	• <i>Candida</i> spp., в том числе резистентные к флуконазолу <i>C. krusei</i> и <i>C. glabrata</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Trichosporon asahii</i> и <i>Saccharomyces cerevisiae</i> • <i>Aspergillus</i> spp., в том числе резистентные к амфотерицину В, <i>A. terreus</i> и <i>A. nidulans</i> • <i>Scedosporium</i> и <i>Fusarium</i> spp. Кроме того, установлена клиническая эффективность вориконазола в лечении инфекций, обусловленных <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Fonsecaea</i> , <i>Paecilomyces</i> spp.	96 %	75–80 %
Миконазол	• Спектр кетоконазола + плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	25 %	10 %
Итраконазол	• Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>) • Возбудители дерматомикозов (<i>Trychophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>) • Диморфные грибы (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>) • Плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	70–75 %	
Каспофунгин	• <i>Candida</i> spp., включая резистентные (<i>C. krusei</i>) и со сниженной чувствительностью (<i>C. glabrata</i>) к азолам или резистентные к амфотерицину В (<i>C. lusitanae</i>) штаммы • <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> и <i>A. terreus</i> , в том числе на резистентные к амфотерицину В изоляты • <i>Acremonium</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Trichoderma</i> и <i>Alternaria</i> spp. • <i>Paecilomyces variotii</i> и <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> и <i>Sporothrix schenckii</i> • В отличие от амфотерицина В и триазолов каспофунгин действует на <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Более 80 %	

дые 12 ч. Эти дозы выше, чем обычно назначаемые при пероральном приеме (200 мг каждые 12 ч). Поскольку у детей имеет место более быстрый метаболический клиренс, доза вориконазола у них должна быть выше. Поддерживающая доза вориконазола у детей составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки, что рекомендуется Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency — ЕМЕА) для достижения концентраций препарата в плазме, сравнимых с таковыми у взрослых. При нейтропении вориконазол назначают внутривенно, при улучшении клинического состояния больного препарат можно принимать и в таблетированной форме.

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков с отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-β-D-глюкана — важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. В связи с тем, что 1,3-β-D-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений.

Все эхинокандины назначаются только внутривенно. Они обладают дозозависимой фармако-

кинетикой с β-периодом полувыведения 10–15 ч, что позволяет назначать их 1 раз в сутки. Каспофунгин и эхинокандины метаболизируются в печени и медленно экскретируются с мочой и калом. Каспофунгин показан пациентам с вероятным или возможным ИА при неэффективности или непереносимости других зарегистрированных препаратов [14, 25]. Рекомендуемая на настоящий момент доза каспофунгина для взрослых составляет 70 мг в качестве нагрузочной (в первый день), затем по 50 мг/сут в виде медленной внутривенной инфузии примерно в течение 1 ч. Появились данные об использовании более высоких доз каспофунгина (70 мг/сут) в качестве комбинированной «терапии спасения». В случаях значимого снижения функции печени доза препарата для взрослых пациентов должна быть снижена до 35 мг/сут [2, 25].

Эффективность каспофунгина оценивали при ИА, рефрактерном к амфотерицину В или итраконазолу. Активно исследуется эффективность комбинированного применения каспофунгина с другими антимикотиками (обычным и липосомальным амфотерицином В, вориконазолом, итраконазолом и пр.) при различных микозах, рефрактерных к стандартному лечению. Например, при

рефрактерном к липосомальному амфотерицину В ИА эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным амфотерицином В составила 46 % и 60 % [14, 17].

Применение амфотерицина В и амбизома ограничивают недостаточная эффективность, дозозависимая нефротоксичность и инфузионные реакции. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Для снижения нефротоксичности применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отмену других нефротоксичных препаратов. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют, однако при проведении хронического гемодиализа амфотерицин В используют в обычной дозе — 1–1,5 мг/кг/сут [22].

Итраконазол выпускается в виде капсул, перорального раствора в гидроксипропил-β-циклодекстрине (HPCD) и парентерального раствора, который также содержит HPCD в качестве растворителя [20, 30]. Абсорбция активного вещества при приеме капсул, которой способствует низкий уровень рН желудка и пищевых жиров, может изменяться и становиться минимальной при приеме препарата натошак, особенно у пациентов

с гранулоцитопенией на фоне онкологических заболеваний и пациентов с пониженной кислотностью желудка. Рекомендуемая доза итраконазола при пероральном приеме для взрослых составляет 400 мг/сут (капсулы) и 2,5 мг/кг 2 раза в сутки (пероральный раствор). Итраконазол 200 мг 2 раза в сутки (суспензия) назначают при стабилизации состояния больного после начального применения вориконазола и др. В связи с вариабельной биодоступностью итраконазол для лечения аспергиллеза у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии не применяют [21, 22]. Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, а также завершения нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Обычно антифунгальную терапию продолжают не менее 3 мес, у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение [3, 8].

Без адекватной терапии ИА почти всегда неуклонно прогрессирует, заканчиваясь фатальным исходом, поэтому чрезвычайно важным является раннее назначение противогрибковой терапии предпринимаемым вкупе с контролем ее эффективности.

Л и т е р а т у р а

- Алехина Л.К., Клясова Г.А., Сперанская Л.Л. и др. Грамотрицательные бактерии при нейтропении. Материалы I Всероссийского съезда гематологов (16–18 апреля 2002 г., Москва) 2002. С. 38.
- Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре. Инфекции и противомикробная терапия 2001;3:178–82.
- Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М: Медицина, 2001. 576 с.
- Галстян Г.М., Гласко Е.Н., Городецкий В.М., Гржимоловский А.В., Данишян К.И., Демидова И.А., Капланская И.Б., Кесельман С.А., Клясова Г.А., Любимов Л.С., Шулуток Е.М., Савченко В.Г. Биопсия легкого в диагностике причин поражения легких у больных гемобластозами. Тер Архив 2003;75(10):57–60.
- Городецкий Г.М., Галстян Г.М., Шулуток Е.М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. Гематол и трансфузиол 2001;3:59–64.
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. М.: Боргес, 2010. 92 с.
- Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Иванова Л.Ф. и др. Грибковые инфекции у больных солидными опухолями и гемобластозами. Инфекции и антимикробная химиотерапия 2001;3(3):92–3.
- Долгих М.С. Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. Тер архив 2001;11:59–65.
- Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. В кн.: Руководство для врачей, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Ви Жи Групп, 2008. 336 с.
- Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Инфекции и антимикробная терапия 2000;2(6):184–9.
- Клясова Г.А., Масчан А.А., Веселов А.В. Лечение инвазивного аспергиллеза легких на основании рекомендаций американского общества по инфекционным болезням. Онкогематология 2008;1–2:58–63.
- Клясова Г.А., Савченко В.Г. Тактика антибиотической терапии инфекционных осложнений у больных с критической нейтропенией. Проблемы гематологии 1998;4:54–60.
- Козлова Ю.Е., Петрова Н.А., Клясова Г.А. Распространение потенциально патогенных мицелиальных грибов в гематологическом стационаре. Проблемы гематологии 2002;1:41–3.
- Ларионов В.Б., Фаломеева Н.А., Рябухина Ю.Е. и др. Опыт применения каспофунгина (кансидас) у онкогематологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии 2006;4:2–10.
- Лессовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта. Проблемы мед. микологии 2004;6(2):19–23.
- Масчан А.А. Клиника, диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями. Пособие для врачей. М., 2005.
- Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. Методические рекомендации. М., 2008. 134 с.
- Петрова Н.А., Клясова Г.А. Возможные источники инфицирования аспергилами в гематологическом стационаре. Тер Архив 2005;7:71–7.
- Ричардсон М.Д., Кокки М. Руководство по лечению системных микозов. М.: Гилеад Сайнсиз, 1999. 64 с.
- Стецюк И.В., Поночевная Е.В.,

- Кавардакова Н.В. Опыт использования итраконазола у детей с онкогематологическими заболеваниями на фоне проведения интенсивных химиотерапевтических программ. *Український журнал гематології та трансфузіології* 2004;6:27–9.
21. Тимофеева В.Н., Румянцева Ю.В., Мансурова Е.Г. и др. Характеристика инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: результаты проспективного исследования в России. Материалы VI симпозиума «Биологические основы терапии онкологических и гематологических заболеваний», Москва, 29–30 января 2009. С. 76–7, 472.
22. Baden L.R., Katz J.T., Fishman J.A. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003;76:1632–7.
23. Beyer J., Schwartz S., Heinemann V. Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:911–7.
24. Brodman D., Rosenthal D., Redner A. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005;146(5):654–61.
25. Brown H.A. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55:809–18.
26. Carratala J. The antibiotic lock technique for therapy of «highly needed» infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:282–9.
27. Cornely O., Lasso M., Betts R. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:363–9.
28. Cornely O., Maertens J., Winston D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348–59.
29. Denning D., Kibbler C., Barnes R. Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *British Lancet* 2003;3:230–40.
30. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;346:1713–20.
31. Pagano L., Caira M., Candoni A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068–75.
32. Pappas P.G. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503–35.
33. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M. Invasive aspergillosis disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000;79(9):250–60.
34. Rex J.H., Pfaller M.A. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002;35:982–98.
35. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:676–709.
36. Wingard J.R., Leather H.L. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology* 2001;15:351–63.