

Э.Х.Лимпер, К.С.Нокс, Дж.А.Сарози, Н.М.Ампель, Дж.Е.Беннетт, А.Катанзаро, С.Ф.Дэвьес, В.Е.Дисмукс, Ч.А.Хейг, К.А.Марр, К.Х.Моди, Дж.Р.Перфект, Д.А.Стивенс от имени рабочей группы по грибковым заболеваниям Американского торакального общества

Лечение грибковой инфекции у взрослых пациентов в пульмонологической практике и интенсивной терапии

A.H.Limper, K.S.Knox, G.A.Sarosi, N.M.Ampel, J.E.Bennett, A.Catanzaro, S.F.Davies, W.E.Dismukes, C.A.Hage, K.A.Marr, C.H.Mody, J.R.Perfect, D.A.Stevens, on behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group an Official American Thoracic Society Statement

Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients

Источник: A.H.Limper, K.S.Knox, G.A.Sarosi et al. Official American Thoracic Society Statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 96–128.

Частота и тяжесть клинического течения легочных грибковых инфекций в последние годы нарастают быстрыми темпами, что обусловлено несколькими факторами. В повышение частоты этих заболеваний вносит немалый вклад рост числа иммунокомпрометированных пациентов со злокачественными и гематологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией, а также больных, получающих иммуносупрессивные препараты по поводу трансплантации органов или аутоиммунных воспалительных заболеваний. Легочные грибковые инфекции стали чаще выявляться в связи с развитием новых диагностических методов, таких как компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), бронхоскопия, медиастиноскопия, видео-ассистированная торакоскопическая биопсия. В то же время появление новых видов терапии существенно расширило возможности врача, занимающегося лечением таких состояний. Если раньше противогрибковая терапия была ограничена использованием амфотерицина В, флуцитозина и нескольких производных азола, сегодняшний выбор фармакологических средств включает в себя новые мощные препараты на основе азола с расширенным спектром противогрибковой активности, новые липидные формы амфотерицина В и новый класс противогрибковых средств, получивших название эхинокандинов. В связи с изменениями частоты, выявления и лечения легочных грибковых инфекций Американское торакальное общество (ATS) создало рабочую группу экспертов по грибковым инфекциям для разработки клинического соглашения по современным принципам терапии грибковых инфекций, встречающихся в пульмонологической практике и интенсивной терапии. В данном документе выделяются 3 основных аспекта: эндемические микозы (гистоплазмоз, споротрихоз, бластомикоз и кокцидиомикоз); грибковые инфекции у иммунокомпрометированных и критически тяжелых больных (критикококкоз, аспергиллез, кан-

дидоз и пневмоцистная пневмония); редкие и новые грибковые инфекции.

Методы

Эксперты, участвовавшие в разработке данного соглашения, выполнили тщательный анализ существующей литературы по каждому виду грибковой инфекции. Поиск доказательных данных проводился в журнальных статьях и ранее опубликованных клинических руководствах, в электронных базах данных, в том числе *PubMed* и *Medline*. В окончательный вариант рекомендаций были включены только англоязычные статьи и наиболее близкие по теме ссылки на литературу. Основа рекомендаций в данном документе была сформирована в результате обсуждения и последующего соглашения между членами рабочей группы. Авторы сделали обзор доказательной базы для каждой основной рекомендации и определили ее силу, согласно принципам, разработанным независимой группой экспертов США по первичной и профилактической медицинской помощи (табл. 1 и 2). Хотя ATS и Американское общество инфекционных заболеваний (IDSA) недавно приняли свою систему классификации качества доказательств и силы клинических рекомендаций GRADE, данный проект был уже начат и основной объем работ был выполнен до ее официального принятия. Таким образом, включенные в него рекомендации были классифицированы в соответствии с системой, использовавшейся в предыдущих рекомендациях [1–3]. Каждый раздел также содержит комментарии экспертов об оптимальном подходе в сложных клинических ситуациях, которые недостаточно описаны в литературе, но нередко являются поводом для консультаций членов рабочей группы ATS по грибковым инфекциям. Для удобства в конце документа содержится словарь редко встречающихся терминов.

Таблица 1
Определения силы рекомендаций по лечению
грибковых инфекций

Категория	Определение
A	Сильные доказательства в пользу применения данного вида лечения
B	Умеренные доказательства в пользу применения данного вида лечения
C	Слабые доказательства за или против данного вида лечения
D	Умеренные доказательства против применения данного вида лечения
E	Сильные доказательства против применения данного вида лечения

Таблица 2
Качество доказательств, на которых
основаны рекомендации

Качество	Определение
I	Доказательства получены как минимум в 1 рандомизированном контролируемом исследовании
II	Доказательства получены как минимум в 1 хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации, в когортных исследованиях или аналитических исследованиях «случай–контроль» (желательно выполненных более чем в 1 центре), в исследованиях множественных серий больных или из достоверных результатов неконтролируемых исследований
III	Источник доказательств – мнения общепризнанных экспертов, основанные на клиническом опыте, описательные исследования или сообщения экспертных комиссий

Каждый член авторского коллектива заявлял о любом конфликте интересов, и глава группы делал все возможное, чтобы на рекомендации не влияли никакие споры. Однако следует отметить, что этот процесс предшествовал официальному принятию пересмотренных клинических рекомендаций ATS по конфликту интересов 2008 г. [4].

Противогрибковые препараты: общие положения

В большинстве случаев лечение грибковых инфекций должно основываться на выделении этиологического возбудителя, определении тяжести заболевания и клинических особенностях конкретного пациента. В последующих разделах даны специальные рекомендации по терапии, в т. ч. по дозировке препаратов, для конкретных микроорганизмов и локализации инфекции. Данный раздел содержит общие сведения об основных группах существующих сегодня противогрибковых препаратов, включая новые, такие как триазолы с расширенным спектром противогрибковой активности и эхинокандины.

Полиены

Прототипом полиенов является амфотерицин В дезоксихолат, который по-прежнему остается основой лечения тяжелых, особенно жизнеугрожающих, грибковых инфекций: аспергиллеза, криптококкоза,

системного кандидоза и тяжелых случаев гистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиомикоза и зигомикоза. Полиены действуют за счет связывания стеролов в клеточной мембране грибковой клетки, нарушая трансмембранный транспорт и вызывая гибель клетки. Амфотерицин В назначается внутривенно и обладает широким спектром побочных эффектов. Во время лечения необходим тщательный контроль за креатинином, мочевиной, электролитами крови (особенно калием и магнием), развернутым клиническим анализом крови и функцией печени. Мониторинг этих показателей в период лечения должен осуществляться как минимум еженедельно, а при появлении признаков почечной недостаточности – ежедневно. Поскольку нефротоксичность амфотерицина развивается внезапно, среди больных с почечной недостаточностью любой степени рекомендуется более тщательный контроль. Многие опытные клиницисты для уменьшения температурной реакции и потрясающего озноба, сопровождающих инфузию этого препарата, заранее назначают пациентам антипиретики, антигистаминные препараты, противорвотные средства или меперидин (класс рекомендаций VIII). Меперидин наиболее эффективно устраняет тяжелый озноб. Быстрое внутривенное введение амфотерицина В повышает риск гиперкалиемии и аритмии [5], поэтому суточную дозу амфотерицина В дезоксихолата вводят в течение 2–6 ч. При инфузии препарата иногда могут наблюдаться гипотензия и шок. Амфотерицин В нельзя назначать одновременно с лейкоцитарной массой, т. к. это может усилить легочную токсичность [6]. Возможна аддитивная и, вероятно, синергическая нефротоксичность амфотерицина при его сочетании с другими нефротоксичными препаратами, например аминогликозидами [7]. Риск нефротоксичности снижается при внутривенном введении адекватных объемов жидкости [8]. Больным с осложнениями рекомендуется консультация опытного клинического фармаколога или компьютерное моделирование лекарственного взаимодействия с помощью специальных компьютерных программ, особенно для препаратов с потенциальной синергической нефротоксичностью и лекарств, выводящихся через почки. Нередко развиваются другие побочные эффекты: гипокалиемия, флебиты / тромбофлебиты, анорексия, потеря веса, лихорадка и озноб, головная боль, недомогание, нарушение сердечного ритма. Также может возникать гепатотоксичность, но гораздо реже, чем нефротоксичность. Нефротоксичность и другие нежелательные побочные эффекты амфотерицина В дезоксихолата в значительной степени дозозависимые. В клинических ситуациях, требующих назначения амфотерицина В дезоксихолата в дозе ~ 1,0 мг / кг в сутки, во избежание высокой частоты токсических побочных эффектов следует при возможности использовать липидные формы амфотерицина (см. ниже) (класс рекомендаций VIII).

Помимо амфотерицина В дезоксихолата разработаны и используются 2 липидные формы амфотери-

цина: липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В. Эти препараты имеют разные режимы дозирования и разную степень токсичности, но в целом значительно менее нефротоксичны, чем амфотерицин В дезоксихолат. Данные о повышенной эффективности липидных форм амфотерицина, по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом, немногочисленны. В связи с этим самым главным показанием к назначению липидных форм амфотерицина является необходимость в снижении нефротоксичности (класс рекомендаций АII), что особенно важно для больных с предшествующей нефротоксичностью или получающих несколько нефротоксичных препаратов одновременно. При заболеваниях, стандартом лечения которых является доза амфотерицина В ~ 1,0 мг / кг в сутки, нефротоксичность амфотерицина В обуславливает предпочтительное применение липидных форм препарата.

Как и при использовании стандартных форм амфотерицина В, терапия липидными формами требует еженедельного, а при наличии почечной недостаточности — ежедневного отслеживания побочных эффектов, включая концентрацию креатинина, мочевины, электролитов сыворотки крови (в первую очередь калия и магния), развернутый клинический анализ крови и печеночной функции. Теоретически липидные лекарственные формы амфотерицина могут иметь преимущество в проникновении в центральную нервную систему (ЦНС), особенно в высоких дозах, хотя бесспорные клинические данные, подтверждающие этот подход в лечении грибковых инфекций, отсутствуют.

Рекомендации. У больных с почечной недостаточностью или у больных, получающих одновременно несколько нефротоксичных лекарственных препаратов, рекомендуется использование липидных форм амфотерицина (класс рекомендаций DII).

Примечания. В отдельных клинических ситуациях, требующих назначения амфотерицина В дезоксихолата в дозе ~ 1,0 мг / кг в сутки, частота токсических эффектов возрастает, при этом применение липидных форм амфотерицина сопровождается меньшей частотой побочных эффектов и поэтому является более предпочтительным.

Триазолы

Противогрибковые препараты — производные азола содержат 3 атома азота внутри основного кольца. К триазолам, применяемым в клинике, относятся кетоконазол, итраконазол, флюконазол, вориконазол и позаконазол. Триазолы воздействуют на 14- α -деметилазу — фермент, участвующий в превращении ланостерола в эргостерол в грибковой клетке. Хорошо известно взаимодействие азоловых препаратов с цитохромом P450 в организме человека [9]. В связи с этим особенно проблематично их назначение иммуносупрессивным больным, в первую очередь — перенесшим трансплантацию органов или ВИЧ-инфицированным. У этих категорий пациен-

тов концентрация азолов в плазме крови может снижаться в результате усиленного метаболизма или изменения уровня других одновременно назначаемых препаратов. Взаимодействие большинства азоловых препаратов с такими лекарствами, как циклоспорин, бензодиазепины, статины и некоторые противовирусные препараты для лечения ВИЧ, развивается в результате изменения скорости метаболизма лекарств и индукции соответствующих ферментов P450 [10].

Применение азолов противопоказано во время беременности; при этом более предпочтителен амфотерицин, поскольку амфотерицин В и его липидные производные относятся к препаратам класса В. Напротив, флюконазол, итраконазол и позаконазол относятся к классу С, а кетоконазол — к классу D. Препараты раннего поколения азолов, например кетоконазол, влияют на уровень стероидных гормонов и функцию надпочечников [11].

Итраконазол

Изменение структуры азолов привело к расширению спектра противогрибковой активности. Так, итраконазол имеет липофильную концевую часть, состоящую из 4 колец, которая усиливает его взаимодействие с цитохромом CYP51 и повышает активность против плесневых грибов. Итраконазол эффективен при некоторых заболеваниях, вызванных *Aspergillus*, поверхностном кандидозе, гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиомикозе и других грибковых инфекциях [12]. К сожалению, из-за тесной связи с белками и плохой способности проникать в ЦНС итраконазол не является оптимальным препаратом при инфекциях ЦНС. Он выпускается как в капсулах, так и в виде раствора для перорального приема. Абсорбция капсул требует кислой среды в желудке, поэтому они должны приниматься вместе с пищей или кислыми напитками. Помимо этого, следует избегать одновременного приема антацидов и ингибиторов протонной помпы. Для устранения вариабельности абсорбции препарата, особенно при одновременном назначении ингибиторов протонной помпы, создан раствор итраконазола в циклодестрине, что значительно улучшило его абсорбцию [13]. В отличие от капсул раствор для перорального приема назначается натощак. В связи с широким распространением антацидов, H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы эксперты рекомендуют тщательно продумывать оптимальную форму препарата в каждом случае. При назначении перорального итраконазола важно удостовериться, что в сыворотке создаются его адекватные концентрации (класс рекомендаций АII). В ходе лабораторного анализа, используемого для оценки противогрибковой активности сыворотки, обнаруживаются все активные противогрибковые вещества, присутствующие в сыворотке во время тестирования, и, следовательно, точная концентрация конкретного препарата не может быть установлена. В отличие от него, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) позволяет определить концентрации отдельных веществ в сыворотке или

других жидкостях организма. Результат исследования, как правило, показывает концентрацию исходного вещества и его активных метаболитов, но не учитывает связанное активное вещество. Таким образом, доза, измеренная в каждом конкретном случае, должна быть скорректирована. Коррекция дозы перорального итраконазола не требуется у больных с почечной недостаточностью и, вероятно, во время гемодиализа. Итраконазол активно метаболизируется в печени, поэтому его следует с осторожностью назначать пациентам с выраженной печеночной недостаточностью [12].

Противопоказаниями к применению итраконазола являются предшествующая реакция гиперчувствительности к этому препарату или одновременное назначение цизаприда, дофетилида, мидазолама, пимозида, левацетилметадола, хинидина, статинов, триазолама и др. У больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), ахлоргидрией, дисфункцией печени или гиперчувствительностью к другим азолам препарат должен применяться с осторожностью. Побочные эффекты при использовании итраконазола развиваются редко и включают в себя диарею, кожную сыпь и тошноту. К серьезным, хотя и нечастым, побочным явлениям относятся утяжеление ЗСН, синдром Стивенса–Джонсона и гепатотоксичность. Как и другие производные азола, итраконазол взаимодействует со многими лекарственными препаратами, в первую очередь с циклоспорином, бензодиазепинами, статинами, некоторыми противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и рядом других средств, метаболизм которых связан с системой цитохрома P450 [10]. Особенности такого взаимодействия следует уточнить у фармаколога перед началом лечения.

Флюконазол

Представитель противогрибковых препаратов данного класса флюконазол появился в 1990-х гг. Он обладает более низкой липофильностью, что облегчает его применение. Этот препарат активен в отношении *Candida albicans* и применяется для профилактики и лечения как поверхностного, так и инвазивного кандидоза. Высока его активность при криптококкозе и кокцидиомикозе. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы: ее снижают на 50 % при клиренсе креатинина < 50 мл / мин. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в восполнении дозы препарата после каждого сеанса [14]. Противопоказанием к использованию флюконазола является гиперчувствительность к препарату. Побочные эффекты развиваются нечасто, к ним относятся кожная сыпь и зуд, тошнота и рвота, повышение уровня печеночных ферментов, головная боль. Анафилактическая реакция при использовании всех азолов возникает нечасто. По сравнению с другими азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как итраконазол, вориконазол и позаконазол, межлекарственное взаимодействие с флюконазолом встречается относительно редко, поскольку он является менее активным ингибитором P450. Однако пе-

ред началом лечения врачи должны проконсультироваться у фармаколога о возможных взаимодействиях флюконазола с другими лекарственными средствами.

Вориконазол

Вориконазол является новым азоловым противогрибковым препаратом, который все чаще применяется при инвазивном аспергиллезе и других инфекциях, вызванных плесневыми грибами. Как и другие азолы, он противопоказан больным, получающим одновременно другие лекарства, взаимодействующие с P450-CYP3A4, в т. ч. фексофенадин, астемизол, пимозид и хинидин, поскольку их взаимодействие может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме, удлинению интервала QT и иногда к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Кроме того, противопоказан одновременный с вориконазолом прием рифампицина, карбамазепина, барбитуратов, ритонавира и эфавиренса. Вориконазол следует осторожно назначать больным с гиперчувствительностью к другим азоловым противогрибковым препаратам и пациентам с циррозом печени. В связи с наличием циклодестрина внутривенную лекарственную форму вориконазола следует осторожно применять при почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл / мин), поскольку циклодестрин может кумулировать. Несмотря на отсутствие прямых данных о нефротоксичности циклодестрина при внутривенном назначении вориконазола, в этих случаях лучше использовать его пероральную форму. У больных с легкой и среднетяжелой почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы перорального вориконазола. Если же пациенту с такой патологией (клиренс креатинина < 50 мл / мин) крайне необходим внутривенный вориконазол, следует тщательно мониторировать сывороточный уровень креатинина. У больных, находящихся на гемодиализе, препарат не настолько активно удаляется из организма в результате данной процедуры, чтобы требовать коррекции дозы.

Назначение вориконазола не рекомендуется при тяжелой печеночной недостаточности, если только ожидаемый эффект от лечения не превышает риск нежелательного воздействия на печень. Пациентам также рекомендуется избегать инсоляции из-за риска развития реакций фотосенсибилизации. К побочным эффектам вориконазола относятся периферические отеки, кожная сыпь, тошнота, рвота и нарушение функции печени. Тяжелое нарушение функции печени и печеночная недостаточность развиваются редко [15]. Примерно у 1/3 больных возникают нарушения зрения (скотомы), но это состояние обратимо и уменьшается через несколько минут или часов после отмены препарата [16]. Некоторые исследователи считают, что применение вориконазола повышает риск рака кожи. Препарат может по-разному метаболизироваться, и опыт последнего времени свидетельствует о необходимости мониторинга его концентрации в сыворотке крови. Нередко развива-

ется межлекарственное взаимодействие, поэтому перед началом терапии рекомендуется консультация фармаколога.

Позаконазол

Позаконазол разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для профилактики инвазивных грибковых инфекций у больных с тяжелым иммунодефицитом, а также для лечения орофарингеального кандидоза, резистентного к флюконазолу и итраконазолу. Кроме того, препарат является эффективным резервным средством у тяжелых иммуносупрессированных больных с рефрактерной инфекцией *Aspergillus* [17] и при лечении кокцидиомикоза [18]. Позаконазол также активен в отношении зигомикетов [19] и различных других грибов. Позаконазол противопоказан больным, получающим алкалоиды спорыньи, терфенадин, астемизол, пимозид, хинидин, поскольку взаимодействие с этими препаратами может привести к повышению их концентрации в плазме и удлинению интервала QT [20]. Среди частых побочных эффектов – диарея и дискомфорт в брюшной полости, к серьезным нежелательным явлениям относятся случаи нарушения печеночной функции, а также удлинение интервала QT. Абсорбция позаконазола требует адекватного содержания жиров в пище, что ограничивает пероральную дозу препарата до ~ 800 мг в сутки. Оптимальной считается доза 200 мг 4 раза в день, по возможности вместе с жирной пищей. Коррекция дозы позаконазола у больных с любой степенью печеночной или почечной недостаточности не требуется. Также не нужна коррекция дозы после гемодиализа. Рекомендуется соответствующий клинический мониторинг, включая анализ печеночных функциональных показателей в начале и в течение курса лечения и измерение концентрации калия, магния и кальция в сыворотке крови. Если необходимо, эти параметры должны быть скорректированы перед началом терапии. Также до лечения следует также выяснить возможные варианты межлекарственного взаимодействия.

Рекомендации. У больных, получающих итраконазол, вориконазол или позаконазол, рекомендуется измерять концентрацию этих препаратов в сыворотке крови для уверенности в достаточной абсорбции лекарств и своевременной коррекции терапии (класс рекомендаций АII).

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина – < 50 мл / мин) рекомендуется снижать дозы флюконазола на 50 % (класс рекомендаций ВIII).

Примечания. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повторном назначении дозы препаратов после каждого сеанса гемодиализа.

Эхинокандины

Эхинокандины – совершенно новый класс противогрибковых препаратов, которые разрушают клеточную стенку гриба за счет ингибирования комплекса 1,3-β-глицансинтетазы. В связи с этим данные

препараты получили название противогрибковых пенициллинов. В настоящее время выпускаются 3 представителя этого класса: каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин.

Каспофунгин

Каспофунгин обладает противогрибковой активностью в отношении грибов рода *Candida* и рода *Aspergillus*. В первую очередь, каспофунгин применяется при кандидозах, в лечении фебрильной нейтропении и как резервное средство при инвазивном аспергиллезе. Лабораторные исследования также подтвердили эффективность препарата против *Pneumocystis* и некоторых других грибковых инфекций, но клинические данные пока скудные [21, 22]. Каспофунгин назначается единственным путем – внутривенно. При печеночной недостаточности дозу корректируют. Препарат противопоказан больным с гиперчувствительностью и назначается с осторожностью при печеночной недостаточности, беременности и больным, одновременно получающим циклоспорин. К наиболее частым побочным эффектам относятся повышение уровня печеночных ферментов, тошнота, отеки лица, головная боль и кожный зуд. Следует заметить, что каспофунгин и другие эхинокандины не ингибируют и не активируют ферменты системы цитохрома. Однако межлекарственное взаимодействие все же возможно, особенно с циклоспорином, такролимусом, рифампицином и некоторыми противовирусными препаратами для лечения ВИЧ.

Микафунгин

Как и каспофунгин, микафунгин активен в отношении *Candida* и *Aspergillus*. Этот препарат прошел клинические испытания при лечении инвазивного кандидоза, профилактике кандидоза у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток, а также при кандидозном эзофагите [23]. Препарат следует с осторожностью назначать больным с предшествующей гиперчувствительностью к другим эхинокандинам. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, наблюдались редко. Побочные эффекты включали в себя флебиты, кожную сыпь, дискомфорт в брюшной полости, тошноту, рвоту, диарею и гипербилирубинемия.

Анидулафунгин

Анидулафунгин – самый современный из эхинокандинов, который прошел испытания при лечении кандидемии, кандидоза и кандидозного эзофагита; активен он и в отношении грибов рода *Aspergillus* [22]. В настоящее время ведутся исследования его эффективности в сравнении с другими препаратами. В целом анидулафунгин хорошо переносится, но следует вводить его медленно. Частым побочным эффектом является гипокалиемия. К серьезным нежелательным явлениям относятся тромбоз глубоких вен и редко гепатотоксичность.

Препарат следует осторожно назначать больным с нарушением функции печени – у таких пациентов

необходим соответствующий клинический мониторинг. В настоящее время считается, что все 3 разрешенных к применению эхинокандина одинаково эффективны при кандидемии.

Лечение гистоплазмоза

Histoplasma capsulatum представляет собой диморфный гриб, эндемичный для штатов Огайо, Миссури и долины реки Миссисипи в Центральной Америке. Тяжесть заболевания после ингаляционного заражения *H. capsulatum* зависит от количества микроорганизмов, попавших в дыхательные пути, а также от состояния иммунитета и морфологических особенностей легких. Тяжесть заболевания во многом определяет лечение (табл. 3). Хронические проявления гистоплазмоза после предшествующего лечения в данном документе будут рассмотрены кратко, поскольку, как правило, они не требуют специфической противогрибковой терапии. При тяжелой прогрессирующей диссеминированной форме заболевания, а также при вовлечении в процесс ЦНС лечение всегда начинают с амфотерицина В, в то время как при легкой и среднетяжелой форме патологии обычно используют итраконазол (класс рекомендаций АП).

Легочная очаговая форма

Бессимптомные очаги в легких, обусловленные недавним или отдаленным инфицированием *Histoplasma*, хотя и не лечатся противогрибковыми препаратами, но встречаются часто и создают диагностические трудности, т. к. похожи на опухоль. Нередко такие очаги подвергают биопсии или резекции, иногда они дают положительную окраску на *Histoplasma*. Обычно, если *Histoplasma* не выделяется в посевах, противогрибковая терапия не показана (класс рекомендаций ЕП). До кальцификации очагов проходит разный период времени, и этот процесс сам по себе, как правило, не позволяет дифференцировать гистоплазмоз и злокачественные заболевания, хотя некоторые исследователи обнаруживают на КТ-изображениях типичную центральную и концентричес-

кую кальцификацию, которая характерна для доброкачественных опухолей. Более того, многие очаги никогда не кальцифицируются. ПЭТ позволяет выявить повышенное потребление глюкозы в этих очагах [24]. Решение о дальнейшей диагностике таких больных зависит от многих факторов, в том числе статуса курения, наличия хронических заболеваний и желаний пациента. При появлении клинических симптомов у пациента с очагами в легких, сопровождающимися внутригрудной лимфаденопатией, более вероятно недавнее инфицирование, поэтому может быть оправдано лечение противогрибковыми препаратами соответственно тяжести заболевания, что подробно описано ниже для иммунокомпетентных больных.

Бронхолитиаз

Бронхолитиаз развивается, когда кальцифицированные лимфоузлы эрозируют стенки дыхательных путей, вызывая одышку, хрипы или кровохарканье. Многие такие пациенты лечатся консервативно, и больной может спонтанно выкашлять бронхолит. При необходимости более активной терапии в первую очередь рекомендуется бронхоскопия (класс рекомендаций ВП). Частичное или полное удаление бронхолита из дыхательных путей, как правило, проводится безопасно во время бронхоскопии [25], но иногда могут потребоваться хирургические меры, если бронхолитиаз осложнился обструктивной пневмонией, формированием фистулы или массивным кровотечением (класс рекомендаций ВП). При этом противогрибковая терапия показана не всегда (класс рекомендаций ВП).

Фиброзирующий медиастенит

Фиброзирующий медиастенит – нечастое, но нередко прогрессирующее заболевание с деформацией и сдавлением крупных сосудов и центральных дыхательных путей. Это состояние следует отличать от гранулематозного медиастенита, обусловленного недавно перенесенной инфекцией, опухолью или хронической тромбоэмболией легочных сосудов. Пациенты могут жаловаться на самочувствие в тече-

Таблица 3
Рекомендации по лечению гистоплазмоза

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Легочный гистоплазмоз легкого течения при вероятной необходимости в лечении	Итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 12 нед.	У больных с почечной недостаточностью желательно применять липосомальный амфотерицин
Среднетяжелый и тяжелый легочный гистоплазмоз	Амфотерицин В 0,7 мг / кг / сут. ± ГКС в течение 1–2 нед., затем итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 12 нед.	В течение 2 нед. лечения следить за сывороточной концентрацией итраконазола. Также следует мониторировать функцию почек и печени
Хронический легочный гистоплазмоз	Итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 12–24 мес.	Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается рентгенологическое улучшение. После прекращения терапии продолжают наблюдение за пациентом для выявления рецидивов. Рекомендуется измерять сывороточную концентрацию итраконазола в течение первых 2 нед. лечения и затем каждые 3–6 мес.
Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз	Липидный амфотерицин В (3–5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В дезоксихолат (0,7–1,0 мг / кг в сутки в течение 1–2 нед.), затем итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 12 мес.*	Иногда требуется длительная поддерживающая терапия, если не удается уменьшить иммуносупрессию. Желательно мониторировать уровень антигенов. Рекомендуется следить за функцией почек и печени

Примечание: * – для легкого и среднетяжелого течения прогрессирующего диссеминированного гистоплазмоза можно использовать итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 12 мес.

ние нескольких лет до постановки диагноза. Фиброзирующий медиастенит может привести к гибели больного, и, несмотря на отсутствие терапии с доказанной эффективностью, некоторые клиницисты рекомендуют 12-недельный курс итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в день (класс рекомендаций СIII) [27, 28]. При достижении рентгенологического или клинического улучшения лечение продолжают в течение 12 мес. Глюкокортикостероиды (ГКС) обычно не рекомендуются (класс рекомендаций DIII), роль антифибротических препаратов (таких как тамоксифен) окончательно не установлена (класс рекомендаций СIII) [29]. У тщательно отобранных пациентов, обычно с поздней стадией заболевания, свободными дыхательными путями и тяжелыми сосудистыми проявлениями, могут использоваться внутрисосудистые стенты (класс рекомендаций ВIII) [30]. При компрессии дыхательных путей алгоритм лечения сложен. Эксперты рекомендуют баллонную бронхопластику и эндобронхиальное стентирование после консультации торакального хирурга, имеющего опыт лечения заболеваний средостения (класс рекомендаций СIII). Стентирование дыхательных путей при доброкачественной патологии расценивается как резервный метод при отсутствии других вариантов лечения. Сначала ставят силиконовый стент, который можно удалить (класс рекомендаций СIII). Эндобронхиальная лазерная терапия применяется при кровохарканье, вызванном фиброзирующим медиастенитом и дилатацией сосудов дыхательных путей [31].

Иммунокомпетентные больные с пневмонией прогрессирующего либо тяжелого течения, вызванной гистоплазмой

У людей, не имеющих хронических заболеваний, прогрессирующее течение гистоплазмоза встречается редко, поэтому рекомендации по лечению иммунокомпетентных пациентов основаны преимущественно на мнении экспертов. У здоровых лиц после контакта с небольшой концентрацией возбудителя инфекция протекает бессимптомно и обычно не требует лечения [32]. Сегодня доступны эффективные пероральные препараты с минимальной токсичностью, поэтому адекватной терапией для больных с сохраняющимися через 3 нед. наблюдения клиническими симптомами является итраконазол 200 мг 2 раза в день длительностью до 12 нед. (класс рекомендаций ВIII). Напротив, массивное ингаляционное поступление возбудителя даже у здоровых лиц может вызвать тяжелое легочное заболевание с выраженной лимфоаденопатией средостения, гипоксемией, дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

У больных с жизнеугрожающей легочной инфекцией, в т. ч. у пациентов с тяжелыми нарушениями газообмена, тяжелой интоксикацией и быстрым прогрессированием заболевания лечение должно начинаться с амфотерицина В (0,7 мг / кг в сутки) или его липидных форм (5 мг / кг в сутки) (класс рекомендаций АIII), который после клинического

улучшения рекомендуется заменить на итраконазол 200 мг 2 раза в день при общей продолжительности лечения не менее 12 нед. (класс рекомендаций ВIII). Больным с легким или среднетяжелым течением заболевания рекомендуется сразу начинать лечение с итраконазола 200 мг 2 раза в день в течение 12 нед. (класс рекомендаций ВIII). Роль ГКС при острой инфекции неоднозначна. У больных с гипоксемией и диффузными инфильтратами, а также у больных с массивным гранулематозным медиастенитом сочетание противогрибковых препаратов со стероидами может быть эффективным (класс рекомендаций СIII). Эксперты считают, что адекватным режимом стероидной терапии является преднизолон 40–60 мг в сутки в течение 1–2 нед. (класс рекомендаций СIII).

Иммунокомпрометированные больные

У больных с иммуносупрессией возникает прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз, и для начальной терапии больных, нуждающихся в госпитализации из-за тяжести патологии, рекомендуются амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки до клинического улучшения или до суммарной дозы 2 г) или липидные формы амфотерицина (3–5 мг / кг в сутки), который после клинического улучшения заменяют итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 12 мес. (класс рекомендаций АII). В одном исследовании у больных СПИДом начальной терапия липосомальным амфотерицином В (Амбисомом) привела к улучшению выживаемости [33] (класс рекомендаций VI). Однако в этом исследовании у пациентов, получавших амфотерицина В дезоксихолат, активность заболевания была выше, что могло исказить результаты в пользу липосомального амфотерицина В.

Пациенты с легким или среднетяжелым течением болезни могут получать монотерапию итраконазолом, при этом нагрузочная доза составляет 200 мг 3 раза в день в течение первых 3 дней лечения, а затем дозу уменьшают до 200 мг 2 раза в день и применяют в течение 12 мес. (класс рекомендаций АII) [34]. Желательно мониторировать концентрацию итраконазола в крови методом биоанализа или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Должные величины терапевтической концентрации препарата в крови рассчитываются в местных лабораториях с помощью контрольных тестов и зависят от методики измерения. В среднем терапевтическая концентрация, определенная методом биоанализа, находится в пределах 1–10 мкг / мл. Должные величины для ВЭЖХ также различаются в зависимости от методики, но в целом они в 3–5 раз ниже, чем полученные методом биоанализа.

Больным с ВИЧ или СПИДом могут потребоваться более длительные курсы итраконазола [35]. Однако при появлении эффективного иммунного ответа ($CD4^+ > 200$ в 1 мкл) поддерживающая терапия обычно прекращается [36] (класс рекомендаций ВII). У больных с сохраняющейся иммуносупрессией поддерживающая терапия продолжается пожизненно, и у них несколько раз в год определяют уровень

полисахаридных антигенов *Histoplasma* в моче и сыворотке крови. Повышение уровня данных антигенов прогнозирует рецидив заболевания (класс рекомендаций VIII). Применение ГКС у иммуносупрессивных больных с тяжелой гипоксемией и диффузным инфильтратом, например, при воспалительном синдроме иммунного восстановления, изучено недостаточно и остается спорным [37]. Однако эксперты считают, что в индивидуальном порядке можно назначать преднизолон 40–60 мг в сутки в течение 1–2 нед. (класс рекомендаций VIII).

Больным СПИДом, проживающим в районах, эндемичных по гистоплазмозу, особенно тем, у которых не достигнуто восстановление иммунного ответа на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (повышение CD4⁺ > 200 в 1 мкл), или пациентам с высокой вероятностью профессионального или бытового контакта с возбудителем гистоплазмоза может проводиться профилактическое лечение итраконазолом в дозе 200 мг в сутки [38], однако неясно, насколько польза от такой профилактики превышает ее стоимость и риск побочных эффектов (класс рекомендаций VIII). Кроме того, недавно показано, что риск гистоплазмоза, а также других эндемичных и оппортунистических грибковых инфекций повышается при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [39]. Врачи должны помнить об этой взаимосвязи при лечении таких больных. Кроме того, в 7 % случаев диссеминированный гистоплазмоз осложняется надпочечниковой недостаточностью, что тоже следует иметь в виду, особенно если у пациентов наблюдается слабый ответ на терапию [40].

У больных с сопутствующей структурной патологией легких (особенно с эмфиземой) может развиваться хронический легочный гистоплазмоз. Это состояние встречается во время вспышек гистоплазмоза у пациентов с центрилобулярной эмфиземой или другими структурными изменениями в верхних долях легких. Клинические и рентгенологические признаки хронического легочного гистоплазмоза похожи на классическую реактивацию туберкулеза, и при отсутствии лечения инфекция может прогрессировать [41]. Однако следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, хронический легочный гистоплазмоз не является реактивацией предшествующей инфекции [42]. При этом обычная терапия нередко бывает неэффективной, и требуется пролонгированное лечение [43]. Терапией выбора при хроническом легочном гистоплазмозе в настоящее время считается итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 12–24 мес. (класс рекомендаций VIII). Следует мониторировать уровень итраконазола в крови для подтверждения достаточной абсорбции препарата. Альтернативной ему является амфотерицин В, если того требует клиническая тяжесть заболевания [41]. Оценка эффективности терапии такими методами, как исследование антигена *Histoplasma*, реакция связывания комплемента и реакция диффузии в геле, у больных с хроническим легочным гистоплазмозом не используется.

В некоторых исследованиях высказывается мнение, что флюконазол и кетоконазол могут применяться для лечения как активного, так и хронического легочного гистоплазмоза, однако они менее эффективны, чем итраконазол, и должны назначаться только в особых ситуациях либо при плохой переносимости последнего (класс рекомендаций VIII). Вориконазол и позаконазол активны в отношении *H. capsulatum* и успешно применяются в качестве резервных препаратов [44–48]. Эхинокандины не эффективны при лечении инфекции, вызванной *Histoplasma* [49].

Рекомендации. Иммунокомпетентные больные с очаговыми изменениями в легких, бронхолитиазом или фиброзирующим медиастинитом, вызванными *Histoplasma*. При бессимптомном течении заболевания с очаговыми изменениями в легких и отсутствии *Histoplasma* в посевах противогрибковая терапия не рекомендуется (класс рекомендаций VIII).

Большинству больных с бронхолитиазом противогрибковая терапия также не рекомендуется (класс рекомендаций VIII).

Некоторым пациентам с бронхолитиазом, нуждающимся в лечении (при выраженном кровохарканье), рекомендуется выполнение бронхоскопии и удаление бронхолитов бронхоскопически или хирургически (класс рекомендаций VIII).

Некоторым больным с бронхолитиазом, осложненным обструктивной пневмонией, фистулой или массивным кровохарканьем, рекомендуется хирургическое лечение (класс рекомендаций VIII).

Пациентам с фиброзирующим медиастинитом некоторые клиницисты рекомендуют терапию итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 12 нед. (класс рекомендаций VIII). При сохранении рентгенологических или клинических симптомов спустя 12 нед. после начала терапии рекомендуется продолжить лечение до 24 мес. (класс рекомендаций VIII). Назначение антифибротических препаратов и системных глюкокортикостероидов (сГКС) таким больным не рекомендуется (класс рекомендаций VIII).

Некоторым больным с фиброзирующим медиастинитом и тяжелым поражением сосудов или дыхательных путей рекомендуются интраваскулярное стентирование (класс рекомендаций VIII), бронхопластика и (или) эндобронхиальное стентирование при наличии соответствующего опыта (класс рекомендаций VIII). Если принято решение о стентировании, сначала следует использовать сменные стенты, которые при необходимости можно удалить (класс рекомендаций VIII).

Иммунокомпетентные больные с клинически значимым, прогрессирующим или тяжелым легочным гистоплазмозом. При бессимптомном течении противогрибковое лечение не рекомендуется (класс рекомендаций VIII).

При легком течении легочного гистоплазмоза с клиническими проявлениями, сохраняющимися спустя 3 нед. наблюдения, рекомендуется назначение итраконазола 200 мг 2 раза в день до 12 нед. (класс рекомендаций VIII).

Некоторым больным с легким или среднетяжелым течением легочного гистоплазмоза для начальной терапии предпочтительнее назначать итраконазол 200 мг 2 раза в день, а не амфотерицин В (класс рекомендаций ВІІІ).

Пациентам с тяжелым легочным гистоплазмозом, например с жизнеугрожающими состояниями (тяжелые нарушения газообмена, тяжелая интоксикация, быстрое прогрессирование заболевания), рекомендуется амфотерицин В 0,7 мг / кг в сутки до достижения клинического улучшения или до кумулятивной дозы амфотерицина В 2 г (класс рекомендаций ВІ). При достижении клинического улучшения на фоне начальной терапии амфотерицином В рекомендуется поддерживающая терапия итраконазолом 200 мг 2 раза в день не менее 12 нед. (класс рекомендаций ВІІ).

Больным с тяжелым легочным гистоплазмозом при наличии диффузных легочных инфильтратов или массивного гранулематозного медиастенита рекомендуется дополнительное назначение сГКС (класс рекомендаций СІІ).

Примечание. У таких больных целесообразно использовать преднизолон 40–60 мг в сутки (или эквивалентную дозу другого стероида) в течение 1–2 нед.

Для пациентов с легочным гистоплазмозом итраконазол более предпочтителен, чем флюконазол или кетоконазол (класс рекомендаций СІІ).

Примечание. Отдельных больных, плохо переносящих итраконазол, можно лечить флюконазолом или кетоконазолом.

Иммуноскомпрометированные больные с легочным гистоплазмозом или с прогрессирующей либо диссеминированной формой заболевания, или с хроническим легочным гистоплазмозом. Пациентам с легким или среднетяжелым гистоплазмозом рекомендуется итраконазол 200 мг 3 раза в день в течение 3 дней с последующим снижением дозы до 200 мг 2 раза в день, которую назначают на 12 мес. (класс рекомендаций СІ).

Больным с тяжелым прогрессирующим диссеминированным гистоплазмозом, нуждающимся в госпитализации, рекомендуется лечение амфотерицином В 0,7–1,0 мг / кг в сутки или липидными формами амфотерицина (3–5 мг / кг в сутки) до достижения клинического улучшения или до кумулятивной дозы 2 г амфотерицина В (класс рекомендаций ВІІ). При клиническом улучшении на фоне такой начальной терапии дальнейшее лечение проводят итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 12 мес. (класс рекомендаций СІ).

Больным СПИДом с прогрессирующим диссеминированным гистоплазмозом, закончившим 12-месячный курс лечения итраконазолом, рекомендуется продолжать прием итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в день до получения эффективного иммунного ответа (повышения уровня $CD4^+$ > 200 в 1 мкл) (класс рекомендаций СІІ).

У больных СПИДом с сохраняющейся иммуносупрессией, которые нуждаются в пожизненной поддерживающей терапии, рекомендуется несколько

раз в год измерять уровень полисахаридного антигена *Histoplasma* в моче и крови (класс рекомендаций ВІІІ).

У пациентов с хроническим легочным гистоплазмозом лечение итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 12–24 мес. предпочтительнее, чем полное отсутствие противогрибковой терапии (класс рекомендаций ВІ), но нет необходимости мониторировать антиген *Histoplasma* (класс рекомендаций ВІІІ).

У больных с тяжелым хроническим легочным гистоплазмозом амфотерицин В в начальной терапии более эффективен, чем итраконазол (класс рекомендаций ВІІ).

Некоторым иммуноскомпрометированным пациентам с тяжелым легочным гистоплазмозом и диффузными легочными инфильтратами рекомендуется дополнительное назначение ГКС (класс рекомендаций ВІІ).

Примечание. У таких больных желательно использовать преднизолон в дозе 40–60 мг в сутки (или другой ГКС в эквивалентной дозе) в течение 1–2 нед.

Лечение споротрихоза

Введение

Споротрихоз вызывается диморфным грибом *Sporothrix schenckii*, который распространен по всему миру и имеет различные формы вегетации. Заражение чаще происходит при инокуляции микроорганизма в кожу и подкожные ткани. Обычно заболевание проявляется типичной лимфокожной или язвенной формой. Иногда заражение происходит ингаляционным путем, что приводит к развитию легочного споротрихоза, который может распространяться на другие органы, в первую очередь на крупные суставы. Рекомендации по лечению споротрихоза основаны преимущественно на нерандомизированных исследованиях, сериях наблюдений и описаниях случаев [50–52]. Рандомизированные контролируемые исследования по терапии этого заболевания отсутствуют. Препаратом выбора при большинстве форм споротрихоза остается итраконазол [53], дозы варьируют от 200 мг в сутки при лимфокожной форме до 200 мг 2 раза в день при легочной и костно-суставной формах патологии (класс рекомендаций ВІІІ). Амфотерицин В дезоксихолат и липидные формы амфотерицина применяют при менингеальной, тяжелой легочной или костно-суставной формах с суммарной курсовой дозой 1–2 г (класс рекомендаций ВІІІ). К сожалению, после завершения лечения нередки рецидивы.

Рекомендации. При легком и среднетяжелом легочном споротрихозе, диагностированном по рентгенографии легких и данным оксигенации, рекомендуется терапия итраконазолом 200 мг 2 раза в день при общей продолжительности лечения 3–6 мес. в зависимости от динамики клинического состояния (класс рекомендаций ВІІІ).

Больным тяжелым легочным споротрихозом с жизнеугрожающими состояниями (тяжелые нарушения

газообмена, тяжелая интоксикация, быстрое прогрессирование заболевания) рекомендуется амфотерицин В в дозе 0,7 мг / кг в сутки до клинического улучшения или до кумулятивной дозы 1–2 г препарата, после чего лечение продолжают итраконазолом 200 мг 2 раза в день при общей длительности терапии 3–6 мес. в зависимости от динамики клинического состояния (класс рекомендаций ВП).

Лечение бластомикоза

Введение

Blastomyces dermatidis является диморфным грибом, эндемичным для центральных и юго-восточных районов США. Заражение происходит ингаляционным путем, течение заболевания может быть острым, подострым или хроническим. Редко заболевание протекает как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с фулминантной диффузной пневмонией [54]. Чаще встречаются менее тяжелые формы бластомикоза в виде лобарной пневмонии, объемных образований, одиночных или множественных очагов и хронических фиброзно-нодулярных или фиброзно-деструктивных изменений. Распространение процесса за пределы легких, как правило, возникает у небольшого числа больных либо одновременно с легочным процессом либо после разрешения клинической или субклинической легочной инфекции (обычно в течение 1–2 лет) [55]. Пока неясно, являются ли такие случаи отсроченного распространения реактивацией первичной инфекции. Чаще всего процесс распространяется на кожу и кости, но в < 5 % случаев диссеминированные формы инфекции поражают ЦНС и мозговые оболочки, еще реже – вещество мозга. У больных с иммуносупрессией, особенно при СПИД, болезнь протекает более тяжело и ускоренными темпами [56, 57]. Лечение бластомикоза в данном документе будет рассматриваться с позиции широкого спектра клинических проявлений (табл. 4).

Иммунокомпетентные больные

Огромное количество случаев клинически диагностированного бластомикоза характеризуется легким или среднетяжелым течением с поражением легких и / или кожи и костей. При этих формах заболевания обычно проводится лечение итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 6 мес. (класс рекомендаций АП) [43, 58, 59]. Эта терапия высокоэффективна и также назначается при легочном поражении с неменингеальным распространением (сопровождающим легочный процесс или изолированным), но продолжительность лечения увеличивается до 12 мес. при поражении костей (класс рекомендаций ВП) [59–63]. Таким образом, терапия пероральным итраконазолом на протяжении 6–12 мес. адекватна в большинстве случаев бластомикоза. Проблемы возникают у небольшого числа больных с трудными для лечения и жизнеугрожающими формами инфекции. Поскольку пациенты с очень тяжелым течением, в т. ч. с поражением ЦНС, исключались из протоколов крупных клинических исследований, в которых сравнивались эффективность итраконазола и амфотерицина В дезоксихолата, последний остается «золотым стандартом» в лечении таких больных. Следует отметить, что описано несколько случаев достаточно тяжелого течения заболевания, при которых итраконазол был эффективен [63, 64].

Жизнеугрожающие легочные формы бластомикоза включают в себя тяжелые нарушения газообмена, тяжелую интоксикацию, быстрое прогрессирование заболевания. Рекомендовано лечение амфотерицином В дезоксихолатом внутривенно (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до достижения общей кумулятивной дозы 1,5–2,5 г (класс рекомендаций АП) [58, 65]. Лечение проводится ежедневно до клинического улучшения и затем 3 дня в неделю до полного завершения курса (класс рекомендаций АП) [65]. Липидные формы амфотерицина должны применяться у больных с сопутствующей почечной недостаточностью или с по-

Таблица 4
Рекомендации по лечению бластомикоза

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Легкое и среднетяжелое течение легочного и распространенного бластомикоза (кроме поражения мозговых оболочек)	Итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 24 нед.	Мониторирование концентрации препарата для уверенности в достаточной абсорбции. Возможно назначение растворов
Кожная форма	Итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 24 нед.	Мониторирование концентрации препарата для уверенности в достаточной абсорбции. Возможно назначение растворов
Костная форма	Итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 24 нед.	Мониторирование концентрации препарата для уверенности в достаточной абсорбции. Возможно назначение растворов
Жизнеугрожающий тяжелый бластомикоз, в т. ч. ОРДС	Липосомальный амфотерицин (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, затем итраконазол (200 мг 2 раза в день в течение 6–12 мес.)	При тяжелых нарушениях газообмена возможно одновременное назначение ГКС. У больных с иммуносупрессией длительность лечения составляет не менее 12 мес., у больных СПИДом без восстановления иммунного ответа – бессрочная
Менингеальная форма	Липосомальный амфотерицин (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения и одновременное или последовательное назначение итраконазола (400 мг в сутки) или флюконазола (400–800 мг в сутки) в течение 6–12 мес.	У больных с иммуносупрессией длительность лечения составляет не менее 12 мес., у больных СПИДом без восстановления иммунного ответа – бессрочная

чечными осложнениями лечения амфотерицина В дезоксихолатом. Обычная суточная доза составляет 5 мг / кг в сутки, но могут применяться более высокие дозы (класс рекомендаций ВПШ). Несмотря на большой позитивный клинический опыт, клинические исследования, в которых сравнивалось бы лечение бластомикоза липидными формами амфотерицина и амфотерицина В дезоксихолатом, отсутствуют, и общая кумулятивная доза препарата и длительность курса не изучены. В современной клинической практике часто используется последовательная терапия разными препаратами. Дезоксихолат амфотерицина В (или липидные формы амфотерицина) назначаются до клинического улучшения (500–1 000 мг амфотерицина В дезоксихолата или 1–3 нед. лечения липидными формами амфотерицина), после чего препарат меняют на итраконазол 200 мг 2 раза в день перорально, который назначают на 6 мес. (класс рекомендаций ВПШ) [58]. Таким образом, трудно установить оптимальную длительность лечения липидными формами амфотерицина В, поскольку они редко используются в течение всего курса терапии. Предполагается применение амфотерицина в течение 6–8 нед. в зависимости от ответа на лечение, но только по аналогии с терапией других грибковых инфекций.

Поражение мягких мозговых оболочек лечат иначе из-за высокого связывания итраконазола с белками и его плохого проникновения в ЦНС. Рекомендуется амфотерицина В дезоксихолат в дозе 0,7 мг / кг в сутки при общей курсовой дозе не менее 2 г (класс рекомендаций ВПШ) [58, 65]. Липидные формы амфотерицина могут назначаться больным с плохой переносимостью стандартного дезоксихолата. В моделях животных теоретическим преимуществом липидных форм амфотерицина В была более высокая концентрация в ткани мозга по сравнению с дезоксихолатом амфотерицина В. Описаны случаи успешного лечения рецидивов бластомикоза ЦНС липидными формами амфотерицина после неэффективной терапии дезоксихолатом амфотерицина В [66, 67]. При микотическом менингите не следует применять монотерапию триазолами (класс рекомендаций СШ), более эффективна комбинированная терапия. Одновременно с амфотерицина В дезоксихолатом (или липидными формами амфотерицина В) либо последовательно можно назначать высокие дозы флюконазола (400–800 мг в сутки внутривенно или перорально). Длительность лечения флюконазолом должна составлять не менее 6 мес. Несмотря на то что при легочном и диссеминированном неменингеальном бластомикозе флюконазол менее эффективен, чем итраконазол [68, 69], он предпочтителен у больных менингитом из-за лучшего проникновения в ЦНС (класс рекомендаций СШ). Новый представитель триазолов вориконазол занимает промежуточное положение между итраконазолом и флюконазолом по проникновению в ЦНС, и на моделях бластомикоза у животных он также был эффективным [70, 71]. Вероятно, вориконазол может применяться в составе комбинированной или последовательной терапии при менингите (класс реко-

мендаций СШ), но соответствующие клинические данные ограничены описаниями случаев и небольшими серийными наблюдениями [72, 73].

Лечение больных с иммуносупрессией

Бластомикоз у больных с иммуносупрессией – еще одна ситуация, в которой меняется стандартный 6–12-месячный курс перорального итраконазола, но опять на основании крайне ограниченных данных. Главный принцип лечения заключается в том, что среди иммуносупрессивных пациентов выше летальность и чаще возникает необходимость в более агрессивной и продолжительной терапии [56, 57]. Рекомендуемое лечение при легочном и неменингеальном бластомикозе у больных с умеренной иммуносупрессией (например, перенесших трансплантацию органа) состоит в последовательной терапии амфотерицина В дезоксихолатом (или липосомальным амфотерицином В для пациентов с почечной недостаточностью или непереносимостью дезоксихолата) до клинического улучшения и затем пероральным итраконазолом 200 мг 2 раза в день не менее 12 мес. При легкой или среднетяжелой инфекции можно назначать итраконазол с самого начала лечения. Больным СПИДом необходима пожизненная поддерживающая терапия, кроме случаев полного восстановления иммунитета (число лимфоцитов CD4⁺ > 200 в 1 мкл в течение 3 мес.) (класс рекомендаций ВП).

Поражение ЦНС может развиваться у иммуносупрессивных больных либо в изолированном виде, либо как часть диссеминированного процесса. При этом летальность высока, и лечение должно быть агрессивным. Нередко применяется комбинированная терапия, но достаточные доказательства отсутствуют. Одним из вариантов лечения является амфотерицина В дезоксихолат (или липосомальный амфотерицин В) вместе с высокими дозами флюконазола (400–800 мг в сутки) с самого начала терапии. Дезоксихолат амфотерицина В (или липосомальный амфотерицин В) отменяют по достижении клинического улучшения, после чего лечение флюконазолом продолжают не менее 12 мес. Пожизненная поддерживающая терапия флюконазолом рекомендуется больным СПИДом при отсутствии восстановления иммунитета (класс рекомендаций АП). Как обсуждалось выше, теоретическим преимуществом липосомального амфотерицина В является создание более высоких концентраций в ткани мозга, а вориконазола – как производного триазола, но разные режимы лечения при бластомикозе не сравнивались (класс рекомендаций СШ).

Заслуживают комментариев и два других клинических обстоятельства. Во-первых, если поражение ЦНС прогрессирует на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом или впервые появляется при лечении итраконазолом легочного или диссеминированного бластомикоза, но без первоначального поражения ЦНС, это требует смены тактики лечения [64, 67, 69, 74]. Целесообразным, хотя и недоказанным режимом может быть комбинация липосомального

амфотерицина В и флюконазола 800 мг в сутки до достижения клинического улучшения, после чего продолжают терапию флюконазолом в течение 6 мес. (у иммунокомпетентных больных), 12 мес. (у иммунокомпрометированных больных без СПИДа) или в течение неопределенного срока (у больных СПИДом без достаточного восстановления иммунитета) (класс рекомендаций ВП). Альтернативой флюконазолу в данном варианте лечения может быть вориконазол 200 мг 2 раза в день, учитывая его фармакокинетические свойства и чувствительность возбудителя *in vitro* (класс рекомендаций СП). При очаговом поражении ЦНС можно обсуждать хирургическое лечение в комбинации с агрессивной противогрибковой химиотерапией.

Во-вторых, больные с крайне нестабильным течением легочного или диссеминированного blastomикоза, нуждающиеся в мощной поддержке жизненно важных функций (в т. ч. в искусственной вентиляции легких, активной кислородотерапии, вазопрессорах), имеют спорный прогноз. У многих таких пациентов развивается ОРДС. Целесообразным, но недоказанным режимом терапии может быть амфотерицин В дезоксихолат или липосомальный амфотерицин В и итраконазол 200 мг 2 раза в день до клинического улучшения и затем продолжение лечения пероральным итраконазолом в течение 6 мес. (у иммунокомпетентных больных), 12 мес. (у иммунокомпрометированных больных без СПИДа) или в течение неопределенного срока (у больных СПИДом) (класс рекомендаций СП). В данной схеме вориконазол 200 мг 2 раза в день можно заменить на итраконазол, учитывая фармакокинетические свойства этих препаратов и активность возбудителя *in vitro* (класс рекомендаций СП). Роль ГКС при тяжелом диффузном поражении легких не доказана, но иногда их используют на фоне обязательной адекватной противогрибковой терапии, пытаясь уменьшить тяжелую гипоксемию в начальном и наиболее нестабильном периоде [75]. Кроме того, применение ГКС у иммунокомпрометированных больных с тяжелой гипоксемией и диффузными инфильтратами, обусловленными blastomикозом, например при воспалительном синдроме иммунного восстановления, изучено недостаточно и остается спорным. Эксперты считают, что у некоторых больных, как и при гистоплазмозе, возможно применение ГКС в дозе, эквивалентной 40–60 мг преднизолона в сутки, в течение 1–2 нед. (класс рекомендаций СП).

Лечение в особых клинических ситуациях

1. Особого внимания заслуживает сочетание blastomикоза и беременности. У таких больных амфотерицин В более предпочтителен, чем другие производные азола. Амфотерицин В и его липидные формы относятся к классу В при беременности, в то время как итраконазол, флюконазол и позаконазол – к классу С, а вориконазол – к классу D [76].
2. Высокая эффективность итраконазола в подавляющем большинстве случаев blastomикоза дока-

зана в крупных клинических исследованиях и, вероятно, превосходит эффективность вориконазола и новых триазолов, например позаконазола, несмотря на некоторые теоретические преимущества новых представителей в отношении абсорбции и проникновения в ткани. Поскольку не ожидается проспективных исследований, сравнивающих эти препараты с итраконазолом как в стандартных случаях, так и особых клинических ситуациях, например при поражении ЦНС, маловероятно, что в ближайшее время появятся сильные доказательные рекомендации по преимущественному применению новых препаратов.

3. Эхинокандины, скорее всего, не имеют значения в лечении blastomикоза ни в виде монотерапии, ни в комбинированном или последовательном лечении – даже в ситуациях, требующих нестандартного подхода (класс рекомендаций ДП). Эхинокандины проявляют некоторую активность *in vitro* в отношении *Blastomyces*, но их клиническая эффективность не доказана [77].
4. Предстательная железа, как и ЦНС, является малодоступной локализацией для итраконазола, учитывая его тесную связь с белками. В этих случаях успешно применяются липидные формы амфотерицина В и новые триазолы с менее тесной связью с протеинами (класс рекомендаций СП).

Рекомендации. Иммунокомпетентные больные. Больным с легким или среднетяжелым легочным blastomикозом рекомендуется пероральный итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 6 мес. (класс рекомендаций АП).

Пациентам с тяжелым легочным blastomикозом рекомендуется амфотерицин В 0,7–1,0 мг / кг в сутки до клинического улучшения (класс рекомендаций ВП) с последующим снижением дозы до 0,7–1,0 мг / кг в сутки 3 раза в неделю до общей кумулятивной дозы 1,5–2,5 г (класс рекомендаций ВП). После достижения клинического улучшения продолжают терапию пероральным итраконазолом 200 мг 2 раза в день в течение 6 мес. (класс рекомендаций ВП).

Примечания. Больным с почечной недостаточностью рекомендуется использовать липидные формы амфотерицина.

Пациенты с крайне тяжелым blastomикозом не включались в клинические исследования, в которых сравнивали итраконазол с амфотерицином В, поэтому отсутствует единое мнение об относительной эффективности итраконазола по сравнению с амфотерицином.

Больным с легочным blastomикозом и поражением костей рекомендуется пролонгированная терапия итраконазолом до 12 мес. (класс рекомендаций СП).

Пациентам с легочным blastomикозом и поражением ЦНС рекомендуется:

- липосомальный амфотерицин В 0,7 мг / кг в сутки до кумулятивной дозы 2 г (класс рекомендаций ВП);
- при менингеальном blastomикозе триазолы не должны использоваться в качестве монотерапии (класс рекомендаций ДП);

- у больных с тяжелой или рефрактерной инфекцией в дополнение к внутривенному амфотерицину В могут назначаться высокие дозы флюконазола 400–800 мг в сутки внутривенно или перорально при общей продолжительности терапии флюконазолом не менее 6 мес. (класс рекомендаций ВП).

Иммуноскомпрометированные больные. У больных с тяжелым легочным blastomикозом без поражения ЦНС рекомендуется амфотерицин В 0,7 мг / кг в сутки до клинического улучшения (класс рекомендаций ВП). После его достижения рекомендуется пероральный итраконазол 200 мг 2 раза в день при длительности курса не менее 12 мес. (класс рекомендаций ВП).

Больным с легким или среднетяжелым легочным blastomикозом без поражения ЦНС рекомендуется пероральный итраконазол 200 мг 2 раза в день не менее 12 мес. (класс рекомендаций ВП).

Пациентам со СПИДом рекомендуется пероральный итраконазол 200 мг в сутки в течение неопределенного времени или до полного восстановления иммунитета (класс рекомендаций ВП).

Для больных с легочным blastomикозом и вовлечением ЦНС рекомендуется следующее лечение:

- Проводится комбинированная терапия амфотерицином В 0,7 мг / кг в сутки вместе с внутривенным или пероральным флюконазолом 400–800 мг в сутки с самого начала лечения до клинического улучшения (класс рекомендаций ВП).
- После завершения комбинированной внутривенной терапии амфотерицином В и высокими дозами флюконазола больных переводят на монотерапию флюконазолом в течение как минимум 12 мес. (класс рекомендаций ВП).
- Желательно использовать липосомальный амфотерицин В, а не амфотерицин В дезоксихолат в связи с теоретически лучшим проникновением в ткани ЦНС (класс рекомендаций СП).
- Триазолы не применяются как монотерапия (класс рекомендаций ДП).
- Больные СПИДом должны продолжать прием перорального флюконазола 400 мг в сутки неопределенно долго или до восстановления иммунитета (класс рекомендаций АП).

Схема лечения пациентов с легочным blastomикозом и развившимся или прогрессирующим поражением ЦНС на фоне монотерапии амфотерицином В следующая:

- Проводится комбинированная терапия липосомальным амфотерицином В 5 мг / кг в сутки до клинического улучшения вместе с флюконазолом 800 мг / кг в сутки внутривенно или перорально (класс рекомендаций СП)ю
- После завершения комбинированной терапии амфотерицином В и флюконазолом длительность приема флюконазола должна составлять не менее 6 мес. у иммунокомпетентных больных и не менее 12 мес. у иммуноскомпрометированных больных (класс рекомендаций СП).
- Больные СПИДом должны получать пероральный флюконазол 400 мг в сутки неопределенно

долго или до восстановления иммунитета (класс рекомендаций АП).

У некоторых тщательно отобранных больных с blastomикозом и очаговым поражением ЦНС возможна хирургическая резекция очага при наличии соответствующего опыта у хирургов (класс рекомендаций СП).

Для критически тяжелых пациентов с легочным blastomикозом рекомендовано следующее лечение:

- Проводится комбинированная терапия амфотерицином В (0,7–1,0 мг / кг в сутки амфотерицина В дезоксихолата или 5 мг / кг в сутки липосомального амфотерицина В) до клинического улучшения одновременно с пероральным итраконазолом 200 мг в сутки (класс рекомендаций СП);
- После завершения курса комбинированной терапии амфотерицином В и итраконазолом и после начальной внутривенной терапии назначается итраконазол перорально в течение не менее 6 мес. у иммунокомпетентных и не менее 12 мес. – у иммуноскомпрометированных больных (класс рекомендаций СП).
- После завершения курса начальной терапии больные СПИДом должны получать пероральный итраконазол 200 мг в сутки неопределенно долго или до восстановления иммунитета (класс рекомендаций СП). Как альтернатива итраконазолу может применяться вориконазол 200 мг 2 раза в день (класс рекомендаций СП).

Некоторым критически тяжелым больным с тяжелым легочным blastomикозом, например с ОРДС на фоне blastomикоза, рекомендуется дополнительное назначение сГКС (класс рекомендаций СП): преднизолона в дозе 40–60 мг в сутки (или другого стероида в эквивалентной дозе) в течение 1–2 нед.

У больных с легочным blastomикозом при развившемся или прогрессирующем поражении ЦНС на фоне монотерапии амфотерицином В схема лечения следующая:

- Проводится комбинированная терапия липосомальным амфотерицином В 5 мг / кг в сутки до клинического улучшения одновременно с внутривенным или пероральным флюконазолом 800 мг / кг в сутки (класс рекомендаций СП).
- После завершения курса комбинированной терапии амфотерицином В и флюконазолом прием флюконазола продолжается еще не менее 6 мес. у иммунокомпетентных и не менее 12 мес. – у иммуноскомпрометированных больных (класс рекомендаций СП).
- Больные СПИДом должны получать флюконазол 400 мг в сутки перорально в течение неопределенного времени или до восстановления иммунитета (класс рекомендаций АП).
- Как альтернатива флюконазолу может применяться вориконазол 200 мг 2 раза в день, хотя доказательные данные его эффективности в подобной ситуации пока отсутствуют (класс рекомендаций СП).

У некоторых тщательно отобранных больных с blastomикозом и очаговым поражением ЦНС

возможна хирургическая резекция очага при наличии соответствующего опыта у хирургов (класс рекомендаций СП).

Критически тяжелым больным с легочным blastomикозом рекомендуется:

- Комбинированная терапия амфотерицином В (0,7–1,0 мг / кг в сутки амфотерицина В дезокси-холата или 5 мг / кг в сутки липосомального амфотерицина В) до клинического улучшения одновременно с пероральным итраконазолом 200 мг в сутки (класс рекомендаций СП).
- После завершения курса комбинированной терапии амфотерицином В и итраконазолом и после начальной внутривенной терапии назначается пероральный итраконазол на срок не менее 6 мес. у иммунокомпетентных больных и не менее 12 мес. у иммуносупрессированных больных (класс рекомендаций СП).
- после завершения курса начальной терапии больные СПИДом должны получать пероральный итраконазол 200 мг в сутки неопределенно долго или до восстановления иммунитета (класс рекомендаций СП).
- Как альтернатива итраконазолу может применяться вориконазол 200 мг 2 раза в день, хотя эта рекомендация основана преимущественно на чувствительности *in vitro* и ограниченных сведениях об отдельных случаях (класс рекомендаций СП).

Лечение кокцидиомикоза

Кокцидиомикоз вызывается живущими в почве грибами *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*, которые распространены в относительно засушливых районах западного полушария. Самая высокая эндемичность в Северной Америке наблюдается в долине реки Сан-Хоакин в Калифорнии, центральном и южном районах Аризоны и северо-западных районах Мексики. В большинстве случаев заражение кокцидиомикозом происходит ингаляционным путем. Около 60 % случаев протекают бессимптомно [78]. В остальных случаях заболевание нередко проявляется легочным синдромом, похожим на внебольничную пневмонию (ВП) или инфекцию верхних дыхательных путей. Острый легочный кокцидиомикоз следует дифференцировать с ВП по неэффективности антибактериальной терапии, лимфоаденопатии корней легких, эозинофилии крови, выраженной слабости, ночной потливости и наличию мультиформной или узловой эритемы. Диагноз подтверждается выявлением антител к *Coccidioides* в сыворотке крови методами ELISA, иммунодиффузии или реакции связывания комплемента и реакции преципитации. Диагноз также можно поставить при обнаружении кокцидиодных сферул в тканях или высеивании гриба в клиническом материале. Острый первичный легочный кокцидиомикоз часто завершается без лечения, поэтому многие случаи могут ложно диагностироваться как ВП. В эндемичных

Таблица 5
Рекомендуемая начальная терапия кокцидиомикоза

Проявления заболевания	Имунокомпетентные больные	Имуносупрессированные больные
Первичный легочный кокцидиомикоз	В большинстве случаев терапия не требуется. В отдельных случаях – флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение 3–6 мес. *	Флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение ~ 3–6 мес. в зависимости от клинического ответа на лечение
Легочные узлы	Терапия не требуется	Возможно назначение флюконазола 400 мг в сутки или итраконазола 400 мг в сутки в период выраженной иммуносупрессии
Полости в легких	Терапия не требуется. В отдельных случаях** – флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение ~ 3–6 мес. до стабилизации полостей и клинического состояния	Флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение ~ 12–18 мес. до стабилизации полостей и клинического состояния
Диффузный легочный кокцидиомикоз	Липосомальный амфотерицин В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, после чего лечение продолжают флюконазолом (400 мг в сутки) или итраконазолом (400 мг в сутки) не менее 1 года	Липосомальный амфотерицин В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, после чего лечение продолжают флюконазолом (400 мг в сутки) или итраконазолом (400 мг в сутки) не менее 1 года***. При продолжительной иммуносупрессии проводят длительную терапию поддерживающими дозами азолов
Диссеминированный неменингеальный кокцидиомикоз (в том числе костная форма)	Флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол*** 400 мг в сутки не менее 1 года и до клинического улучшения и стабилизации. В тяжелых случаях – липосомальный амфотерицин В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, после чего назначают флюконазол (400 мг в сутки) или итраконазол (400 мг в сутки) на срок не менее 1 года	Флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол*** 400 мг в сутки не менее 1 года и до клинического улучшения и стабилизации состояния. В тяжелых случаях – липосомальный амфотерицин В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, после чего назначают флюконазол (400 мг в сутки) или итраконазол (400 мг в сутки) на срок не менее 1 года
Менингит	Флюконазол 400–1 000 мг в сутки или итраконазол 400–600 мг в сутки пожизненно. В некоторых случаях вводят амфотерицин В интратекально	Флюконазол 400–1 000 мг в сутки или итраконазол 400–600 мг в сутки пожизненно. В некоторых случаях вводят амфотерицин В интратекально

Примечания: * – при среднетяжелом, тяжелом и затяжном (> 6 нед.) течении или у больных с ХОБЛ, хронической почечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и некоторыми этническими и демографическими факторами, которые обсуждаются в тексте; ** – в случаях персистирующего продуктивного кашля или кровохарканья, сохраняющихся плевральных болей, увеличения размеров полости деструкции или нарастания титра антител; *** – при поражении костей итраконазол предпочтительнее.

районах $1/3$ всех инфекций нижних дыхательных путей могут быть обусловлены кокцидиомикозом [79].

Иммунокомпетентные больные

В большинстве случаев первичного легочного кокцидиомикоза лицам без факторов риска лечение (класс рекомендаций ВП) (табл. 5) [78]. Терапия первичного легочного кокцидиомикоза проводится при сохранении симптомов > 6 нед. или при особенно тяжелом остром течении заболевания [80]. Принципы терапии этой группы больных аналогичны тем, что применяются у больных с иммуносупрессией и больных с риском диссеминации инфекции.

Больные с иммуносупрессией и с риском диссеминации инфекции

Лечение первичного легочного кокцидиомикоза требуется больным со сниженным клеточным иммунитетом, например, перенесшим трансплантацию органа, ВИЧ-инфицированным с числом $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови < 200 в 1 мкл и лицам с сопутствующими заболеваниями, на течение которых грибковая инфекция может оказывать негативное влияние (хронические заболевания легких, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность) (класс рекомендаций ВП) (табл. 5). У пациентов, получающих лечение ингибиторами $TNF-\alpha$, также повышен риск развития клинически значимого кокцидиомикоза [81]. У больных с сахарным диабетом может развиваться хронический легочный кокцидиомикоз, особенно его деструктивная форма, поэтому они нуждаются в тщательном наблюдении с клиническим осмотром и рентгенографией легких каждые 1–2 мес. до закрытия полостей или стабилизации состояния [82]. Деструктивный кокцидиомикоз может осложняться кровохарканьем, что само по себе является показанием к лечению. Все больные с первичным легочным кокцидиомикозом должны наблюдаться как минимум в течение 1 года до полного разрешения симптомов и уверенности в отсутствии осложнений (класс рекомендаций ВП). У небольшой части пациентов развиваются персистирующая форма заболевания или диссеминация инфекции. Больные, перенесшие трансплантацию органа, и ВИЧ-инфицированные с низким числом $CD4^+$ -лимфоцитов имеют особенно высокий риск диссеминации инфекции. У афро-американцев и филиппино-американцев мужского пола также повышен риск развития диссеминированного кокцидиомикоза, как и у беременных женщины, заразившиеся кокцидиомикозом во 2-м или 3-м триместре [83]. Наиболее частыми локализациями диссеминированного кокцидиомикоза являются кожа, мягкие ткани, кости, суставы и мягкие мозговые оболочки. При первичной форме заболевания, протекающей с головной болью, снижением остроты зрения, фотофобией, менингизмом или другими признаками поражения ЦНС, необходима спинномозговая пункция с анализом цереброспинальной жидкости. Эти мероприятия могут выполняться и у тяжелых

больных или больных без возможности дальнейшего наблюдения.

При персистирующей легочной форме кокцидиомикоза развиваются очаги, полости и хронические инфильтраты в легких. Кокцидиоидные очаги, как правило, бессимптомные, требуют дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, и в терапии обычно необходимости нет. Полости иногда могут сопровождаться плевральными болями, продуктивным кашлем и кровохарканьем. Такие больные могут нуждаться в лечении, особенно при кровохарканье или прогрессирующем увеличении размеров полостей (класс рекомендаций ВП). Хронический легочный кокцидиомикоз, который диагностируется при сохранении симптомов > 3 мес., нередко возникает у пациентов с фоновыми легочными заболеваниями и нуждается в лечении (класс рекомендаций ВП).

Все формы диссеминированного кокцидиомикоза требуют противогрибковой терапии (класс рекомендаций АП). Особым случаем является менингит, поскольку таким больным лечение существующими сегодня азоловыми противогрибковыми препаратами должно проводиться пожизненно (класс рекомендаций АП) [84], учитывая крайне высокую частоту рецидивов. При кокцидиоидном менингите внутривенный амфотерицин В дезоксихолат неэффективен, но при неэффективности терапии азоловыми производными или при необходимости быстрого достижения результата амфотерицин В может вводиться интратекально (класс рекомендаций АП) [85]. В связи с риском гидроцефалии и других осложнений даже при адекватной противогрибковой терапии больные кокцидиоидным менингитом должны консультироваться опытным микологом (класс рекомендаций ВП) [82].

Противогрибковая терапия при хроническом кокцидиомикозе обычно проводится длительно с минимальной продолжительностью курса 12–18 мес. (класс рекомендаций АП) [86–88]. Курсы длительностью > 18 мес. могут требоваться больным с иммуносупрессивными состояниями. Эффективность лечения оценивается по снижению титра сывороточных противоккокцидиоидных антител. К противогрибковым препаратам для лечения кокцидиомикоза относятся азоловые производные и амфотерицин В. Эффективность эхинокандинов при кокцидиомикозе пока не оценивалась должным образом, но, скорее всего, при этом заболевании они неэффективны. Среди азоловых производных хорошо изучено действие при кокцидиомикозе кетоконазола, флюконазола и итраконазола. Эффективность вориконазола и позаконазола при кокцидиомикозе показана в небольших сериях наблюдений и отдельных случаях трудно поддающегося лечению кокцидиомикоза [18, 89–91]. Кетоконазол в терапии кокцидиомикоза почти полностью вытеснен флюконазолом и итраконазолом, причем последний более эффективен, чем флюконазол, при поражении костей и суставов (класс рекомендаций АП) [87]. Минимальная доза флюконазола и итраконазола при кокцидиомикозе

составляет 400 мг в сутки (класс рекомендаций ВП) [86–88].

Амфотерицин В в настоящее время рассматривается как резервный препарат в наиболее тяжелых случаях кокцидиомикоза или при неэффективности азолов (класс рекомендаций АП). Пока отсутствуют доказательства того, что новые липидные формы амфотерицина В более эффективны, чем традиционный амфотерицин В дезоксихолат, но липидные формы амфотерицина лучше переносятся и позволяют уменьшить нефротоксичность и другие побочные эффекты препарата (класс рекомендаций ВП). **Рекомендации.** Иммунокомпетентные больные. Большинству иммунокомпетентных больных с первичным легочным кокцидиомикозом, не имеющих факторов риска диссеминации инфекции, противогрибковая терапия не требуется (класс рекомендаций ВП).

Примечание. К факторам риска диссеминации инфекции относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или другие хронические заболевания легких с их структурными изменениями, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, беременность, принадлежность к афроамериканской или филиппино-американской расам, ВИЧ и лечение антагонистами TNF- α .

У иммунокомпетентных больных с первичным легочным кокцидиомикозом и среднетяжелой или тяжелой клинической симптоматикой или у больных с персистенцией симптомов > 6 нед. рекомендуется лечение триазоловыми противогрибковыми препаратами в течение как минимум 3–6 мес. или дольше при сохранении клинических и рентгенологических проявлений (класс рекомендаций ВП).

Иммуносупрессированные больные и больные с высоким риском диссеминации инфекции. Терапия первичного легочного кокцидиомикоза может назначаться больным со сниженным клеточным иммунитетом, например перенесшим трансплантацию органа или ВИЧ-инфицированным с числом CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови < 200 в 1 мкл, или при наличии сопутствующих заболеваний, на течение которых длительная грибковая инфекция может оказать негативное влияние (хронические заболевания легких, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, терапия антагонистами TNF- α) (класс рекомендаций ВП).

У больных с первичным кокцидиомикозом с неврологическими проявлениями рекомендуется люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости на наличие *Coccidioides spp.* (класс рекомендаций ВП).

Примечание. К симптомам, требующим исследования цереброспинальной жидкости на наличие *Coccidioides spp.*, относятся головная боль, снижение остроты зрения, фотофобия, менингизм и другие неврологические симптомы.

У многих больных с первичным кокцидиомикозом, проявляющимся только очаговыми изменения-

ми в легких, рекомендуется наблюдение в течение 1 года без специфического противогрибкового лечения. Однако в периоды выраженной иммуносупрессии (химиотерапия, лечение сГКС или снижение числа CD4⁺ < 200 в 1 мкл) могут назначаться флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки (класс рекомендаций СП).

У больных с легочным кокцидиомикозом и очаговыми изменениями в легких, имеющих факторы риска диссеминации инфекции, у больных с полостями в легких и у больных с кровохарканьем рекомендуется лечение триазоловыми противогрибковыми препаратами: флюконазолом 400 мг в сутки или итраконазолом 400 мг в сутки (класс рекомендаций ВП).

Примечание. К факторам риска более тяжелого течения болезни относятся ХОБЛ и другие хронические болезни легких с их структурными изменениями, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, беременность, принадлежность к афро-американской или филиппино-американской расам, ВИЧ-инфекция и лечение антагонистами TNF- α .

Терапия азолами хронического легочного кокцидиомикоза (очаги или полости с клиническими проявлениями, существующими > 3 мес.) обычно длительная с минимальной продолжительностью курса ~ 12–18 мес. до стабилизации полостей и клинического состояния (класс рекомендаций ВП).

При диффузном легочном кокцидиомикозе с выраженными нарушениями газообмена рекомендуется начальная терапия липосомальным амфотерицином В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицина В дезоксихолатом (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения с дальнейшим лечением флюконазолом 400 мг в сутки или итраконазолом 400 мг в сутки не менее 1 года (класс рекомендаций ВП). У больных с сохраняющейся иммуносупрессией терапия азолами может продолжиться неопределенно долго.

Все больные – как иммунокомпетентные, так и иммуносупрессированные – с любыми формами диссеминированного кокцидиомикоза нуждаются в лечении. При диссеминированной форме заболевания без поражения мозговых оболочек рекомендуется флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение как минимум 1 года и до клинического улучшения и стабилизации состояния (класс рекомендаций ВП). Итраконазол более предпочтителен при костной форме кокцидиомикоза. В тяжелых или рефрактерных случаях можно начинать терапию липосомальным амфотерицином В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицином В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинического улучшения, после чего продолжают лечение флюконазолом 400 мг в сутки или итраконазолом 400 мг в сутки в течение не менее 1 года (класс рекомендаций ВП).

У больных с менингитом рекомендуется флюконазол 400–1 000 мг в сутки или итраконазол 400–600 мг в сутки пожизненно (класс рекомендаций ВП). У отдельных больных с менингитом при неэффективности противогрибковой терапии триазолами ре-

комендуется интратекальное введение амфотерицина В (класс рекомендаций ВПІ).

Примечание. Эксперты считают, что пациентов с диссеминированным кокцидиомикозом и менингитом должны лечить клиницисты с соответствующим опытом ведения больных с кокцидиоидным менингитом (класс рекомендаций ВПІ).

Лечение паракокцидиомикоза

Паракокцидиомикоз вызывается диморфным грибом *Paracoccidioides brasiliensis*. Этот микроорганизм эндемичен для некоторых районов Южной и Центральной Америки, включая Мексику, но не встречается на Карибских островах и ни в одном районе США. Заражение происходит при ингаляции спор, что приводит к легочной и диссеминированной формам заболевания. Болеют чаще мужчины, и многие инфицированные заняты физическим трудом, что позволяет предположить профессиональную связь с возбудителем.

В большинстве диагностированных случаев является диссеминированная форма паракокцидиомикоза с вовлечением лимфоузлов и образованием кожно-слизистых язв. Инфекция также может протекать в хронической туберкулезоподобной форме с длительным субфебрилитетом, снижением веса и инфильтрацией в верхних долях на рентгенограмме легких. Менее частая ювенильная форма проявляется быстро прогрессирующим поражением легких с множественными инфильтратами, гепатоспленомегалией и лимфоаденопатией. Заболевание может возникать как оппортунистическая инфекция у ВИЧ-инфицированных и / или больных СПИДом, как правило, в диссеминированной форме.

Информация о лечении паракокцидиомикоза ограничена серийными наблюдениями и одним рандомизированным исследованием. Критически тяжелые больные обычно лечатся амфотерицином В, дезоксихолатом или липидными формами (класс рекомендаций ВПІ). Медленно прогрессирующую форму инфекции можно лечить кетоконазолом 200–400 мг в сутки, итраконазолом 100–400 мг в сутки или сульфадиазином 4–6 г в сутки. Последние 3 препарата имеют сходную эффективность (класс рекомендаций ВІІ) [92, 93].

Рекомендации. У критически тяжелых больных с диссеминированным паракокцидиомикозом рекомендуется начальная терапия амфотерицином В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) до клинической стабилизации состояния или до суммарной дозы 2 г (класс рекомендаций ВІ). После этого можно продолжить лечение азолами, как описано ниже.

У больных с диссеминированным паракокцидиомикозом легкого, среднетяжелого или медленно прогрессирующего течения рекомендуется один из следующих режимов терапии до клинической стабилизации и разрешения симптомов (класс рекомендаций ВІІ). Общая длительность лечения определяется индивидуально по ответу на лечение, но обычно со-

ставляет ~ 6–12 мес. Возможны следующие режимы терапии:

- кетоконазол 200–400 мг в сутки;
- итраконазол 100–400 мг в сутки;
- сульфадиазин 4–6 г в сутки.

Лечение криптококкоза

Самой частой причиной криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*. Близкий к нему микроорганизм *Cryptococcus gattii* (который раньше назывался *C. neoformans var. gattii*) является значимым возбудителем на северо-западном тихоокеанском побережье США и острове Ванкувер (Канада), а также в тропическом и субтропическом климате Африки, Индии, Папуа Новой Гвинеи, Южной Америки и Австралии [94]. *Cryptococcus* относится к дрожжевым грибам базидиомицетам и существует в природе в минимально инкапсулированной форме, а при попадании в легкие быстро синтезирует полисахаридную капсулу [95]. *C. neoformans* обычно вызывает заболевание у иммунокомпрометированных лиц, особенно у больных СПИДом. Напротив, инфицированию *C. gattii* чаще всего подвержены иммунокомпетентные лица в соответствующих геоклиматических районах [96–98].

Имунокомпетентные больные

Наиболее серьезным и распространенным проявлением криптококкоза является менингит, но поражение легких также может развиваться и у иммунокомпетентных, и у иммуноскопрометированных больных. Вторичная локализация инфекции может включать в себя кожу, предстательную железу, глаза и кости [97]. У иммунокомпетентных больных поражение легких может протекать в виде бессимптомной колонизации, нередко на фоне хронических заболеваний легких [99, 100]. При клинически значимых формах поражения чаще всего возникают очаги или объемные образования в легочной ткани либо интерстициальный пневмонит [100–102]. Однако при массивном инфицировании могут возникать плевральный выпот, лимфоаденопатия и даже тяжелый ОРДС [100, 103].

У иммунокомпетентных больных при бессимптомном течении или простой колонизации *C. neoformans* специфическая терапия может не потребоваться (табл. 6) [104] (класс рекомендаций АІІ). Легочный криптококкоз может спонтанно подвергнуться обратному развитию, но иногда трудно определить, является ли пациент действительно иммунокомпетентным или в будущем может приобрести иммуносупрессию. Поскольку легочный криптококкоз иногда приобретает диссеминированное течение, целесообразно лечить инфицированных больных флюконазолом (перорально и нетоксично) и тщательно наблюдать в течение 1 года (класс рекомендаций ВПІІ). У всех пациентов с подозрением на инфицирование криптококком следует определять сывороточный криптококковый антиген (класс

рекомендаций АП) и у больных с клиническими проявлениями, персистирующей лихорадкой, признаками прогрессирования процесса, нарушением функций, диссеминацией или положительным титром криптококкового антигена в сыворотке крови рекомендуется проводить активное лечение (класс рекомендаций АI).

Криптококкоз может протекать достаточно тяжело – с дыхательной недостаточностью и летальным исходом [105]. У больных с признаками распространения инфекции за пределы легких, симптомами поражения ЦНС или положительным титром криптококкового антигена в сыворотке крови следует выполнять люмбальную пункцию (класс рекомендаций ВП). При необходимости лечение пациентов с изолированной легочной инфекцией терапию начинают с флюконазола 400 мг в сутки с последующим снижением дозы до 200 мг в сутки, часто этого бывает достаточно [100, 104, 106] (класс рекомендаций АП). Терапия проводится в течение ~ 6 мес., особенно у больных, инфицированных *C. gattii*, в связи с несколько сниженной чувствительностью этого микроорганизма к флюконазолу [106–108] (класс рекомендаций СП).

Пациентов с поражением ЦНС или диссеминированной формой инфекции следует лечить как иммуносупрессивных. В отдельных случаях может проводиться хирургическая резекция крупных объемных образований или участков, рефрактерных к консервативной терапии (класс рекомендаций ВП) [109, 110].

Иммуносупрессивные больные

К криптококкозу предрасположены пациенты со сниженным Т-клеточным иммунитетом, такие как ВИЧ-инфицированные с числом CD4⁺ Т-клеток < 100 в 1 мкл, больные злокачественными заболеваниями крови, больные с иммуносупрессией, обусловленной приемом химиотерапевтических препаратов или моноклональных антител; больные, получающие ГКС по поводу трансплантации органов или воспалительных заболеваний (например, саркоидоза), и пациенты с сахарным диабетом [106, 111]. Несмотря на то, что циклоспорин и такролимус обладают прямым противогрибковым действием и могут снизить риск инфекции по сравнению с другой иммуносупрессивной терапией [112, 113], пациенты, перенесшие трансплантацию органов и получающие эти препараты, все равно могут заболеть криптококкозом [114]. В последние годы выявлено, что фактором

риска криптококкоза также является лечение новыми иммуносупрессивными препаратами, такими как инфликсимаб и алемтузумаб [115–118].

Наиболее частым проявлением криптококкоза является менингит; легкие поражаются у 39 % больных криптококкозом на фоне СПИДа [119]. Однако легочные проявления этой патологии у больных СПИДом значительно варьируются. Чаще всего это ретикулярные или ретикуло-нодулярные уплотнения [119, 120], но также могут обнаруживаться участки «матового стекла», консолидация легочной ткани, лимфоаденопатия, плевральный выпот и даже милиарные очаги [120, 121]. У больных без ВИЧ-инфекции криптококковое поражение легких чаще проявляется очаговыми изменениями, паренхиматозными объемными образованиями и консолидацией легочной ткани [121].

Стандартной терапией для иммуносупрессивных больных с менингитом, диссеминированной инфекцией или тяжелым течением считается применение амфотерицина В (0,7 мг / кг в сутки) и флуцитозина (100 мг / кг в сутки в 4 приема), кроме случаев тромбоцитопении или нейтропении, при которых флуцитозин противопоказан (табл. 7). При отрицательном посеве цереброспинальной жидкости через 2 нед. объем терапии можно уменьшить и перевести пациента на флюконазол (400 мг в сутки) еще на 8 нед. [122] (класс рекомендаций АI). Дозу флуцитозина следует титровать в зависимости от уровня препарата в сыворотке (50–100 мкг / мл в зависимости от методики анализа), если есть возможность его измерения, хотя при дозе 100 мг / кг в сутки и нормальной почечной функции токсический эффект проявляется редко (класс рекомендаций АП). Если невозможно назначить флюконазол, альтернативой является итраконазол 400 мг в сутки [123, 124] (класс рекомендаций ВП). Если в лечении нельзя применять азолы, используют амфотерицин В и флуцитозин в течение 6–10 нед. [125–127] (класс рекомендаций АI). Монотерапия флюконазолом, как правило, не рекомендуется в качестве начального лечения иммуносупрессивных пациентов с менингитом [128] (класс рекомендаций ЕI). В то время как большинство экспертов поддерживают такой режим лечения, в недавнем небольшом рандомизированном исследовании с участием ВИЧ-инфицированных больных с криптококковым менингитом при сравнении амфотерицина В в дозах 0,7 и 1,0 мг / кг в сутки в сочетании с флуцитозином показано, что при более высоких дозах амфотерици-

Таблица 6
Лечение иммунокомпетентных больных криптококкозом

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Колонизация	Специфическая противогрибковая терапия не требуется	
Легкое локализованное поражение легких	Флюконазол 400 мг в сутки в течение 6 мес. или итраконазол 400 мг в сутки в течение 6 мес.	При неполной эффективности терапия может продолжаться дольше
Поражение ЦНС или диссеминированная инфекция	Амфотерицин В 0,7–1,0 мг / кг в сутки ± флуцитозин 100 мг / кг в сутки в течение 2 нед., затем флюконазол или итраконазол 400 мг в сутки в течение 10 нед. или амфотерицин В 0,7–1,0 мг / кг в сутки ± флуцитозин 100 мг/кг в сутки в течение 6–10 нед.	При неполной эффективности терапия может продолжаться дольше

Лечение иммунокомпрометированных больных криптококкозом

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Поражение легких с положительным посевом, бессимптомное или легкое течение	Флюконазол 400 мг в сутки или итраконазол 400 мг в сутки в течение 6–12 мес. с последующей вторичной профилактикой	Вторичную профилактику флюконазолом следует прекратить после начала высокоактивной антиретровирусной терапии при отсутствии симптомов и количестве CD4 ⁺ > 200 в 1 мкл
Поражение ЦНС или диссеминированная инфекция	Амфотерицин В 0,7–1,0 мг / кг в сутки + флуцитозин* диссеминированная инфекция 100 мг / кг в сутки в течение 2 нед.**; затем флюконазол или итраконазол 400 мг в сутки в течение 8 нед.** с последующей поддерживающей терапией*** или амфотерицин В 0,7–1,0 мг / кг в сутки + флуцитозин* 100 мг / кг в сутки в течение 6–10 нед.** с последующей поддерживающей терапией,*** или липидная форма амфотерицина В (3–6 мг / кг в сутки) в течение 6–10 нед.** с последующей поддерживающей терапией***	
Поддерживающая терапия (вторичная профилактика)	Флюконазол 200 мг в сутки	Вторичную профилактику флюконазолом следует прекратить после начала высокоактивной антиретровирусной терапии при отсутствии симптомов и количестве CD4 ⁺ > 200 в 1 мкл

Примечание: * – кроме больных с тромбоцитопенией и нейтропенией, которые являются противопоказанием к назначению флуцитозина; ** – при недостаточной эффективности может потребоваться более длительная терапия; *** – вторичная профилактика (поддерживающая терапия) флюконазолом может быть прекращена после начала высокоактивной антиретровирусной терапии при отсутствии симптомов инфекции и количестве CD4⁺ > 200 в 1 мкл.

на фунгицидный эффект проявляется быстрее, чем при более низких, однако летальность не различается. В связи с малым размером исследования результаты не позволяют сделать окончательное заключение о различиях в токсичности этих режимов амфотерицина [129].

Некоторые исследователи склоняются в пользу одновременного применения амфотерицина В и флюконазола [130], однако в одном небольшом рандомизированном исследовании не получено преимуществ такой комбинации [131], поэтому сочетание этих препаратов нельзя рекомендовать для повседневной практики (класс рекомендаций DI). Пациентам с почечной недостаточностью, или при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата рекомендуются липидные формы амфотерицина (3–5 мг / кг в сутки) [132–134] (класс рекомендаций ВII).

ВИЧ-инфицированные пациенты с числом лимфоцитов CD4⁺ < 200 в 1 мкл должны получать длительную поддерживающую терапию флюконазолом, обычно в дозе 200 мг в сутки [135–137] (класс рекомендаций AI). Эти рекомендации не изменились после появления сообщений о резистентности к флюконазолу [138–141] (класс рекомендаций ВIII). Антиретровирусная терапия обычно отсрочивается до 8–10 нед. от начала лечения криптококкоза во избежание развития синдрома иммунного восстановления в период начального контроля инфекции [142–144] (класс рекомендаций ВII). После начала антиретровирусной терапии поддерживающую противогрибковую терапию заканчивают, если в течение 3 мес. сохраняется количество CD4⁺ > 200 в 1 мкл, не определяется РНК ВИЧ и состояние пациента остается стабильным в течение 1–2 лет [145, 146] (класс рекомендаций AI). Врачи также должны помнить о нечастом парадоксальном развитии криптококкового менингита [147] или внутричерепной криптококкомы [148] после начала антиретровирусной терапии.

Роль новых препаратов в лечении криптококкоза пока не установлена. Эхинокандины (каспофунгин) неактивны в отношении *Cryptococcus* [149, 150] и не должны назначаться этим больным (класс рекомендаций EIII). Несмотря на теоретическое преимущество вориконазола и позаконазола [151, 152], отсутствуют рандомизированные клинические исследования по их использованию при криптококкозе. Эти препараты могут быть эффективными в отдельных случаях рефрактерной инфекции или при непереносимости основного лечения [44, 153], но их повседневное применение не должно рекомендоваться до проведения клинических исследований (класс рекомендаций СIII), за исключением случаев рефрактерной инфекции. Описано добавление рекомбинантного интерферона-γ (INF-γ) к терапии [154], но для использования его в повседневной практике необходимы клинические исследования, подтверждающие его эффективность (класс рекомендаций CI). Однако при рефрактерной инфекции такое лечение может проводиться.

Важной частью лечения криптококкового менингита является ведение больных с повышением внутричерепного давления. При этом основным методом считается дренаж цереброспинальной жидкости для снижения внутричерепного давления после выполнения КТ или МРТ головного мозга, чтобы убедиться в отсутствии объемных образований, обуславливающих подобный эффект (класс рекомендаций АII). При этом могут использоваться повторные люмбальные пункции, люмбальный дренаж, вентрикулоперитонеальные шунты, временная вентрикулостомия и маннитол [155–160] (класс рекомендаций ВIII). В последние годы повторным люмбальным пункциям предпочитают люмбальный дренаж, особенно в условиях ограниченного выбора методов лечения, несмотря на риск инфекции, избыточного удаления ликвора и необходимости перекрывать дренаж, если пациент меняет положение

тела для поднятия изголовья относительно резервуара для сбора ликвора [161, 162]. Не следует назначать ацетазоламид и стандартную диуретическую терапию [163] (класс рекомендаций EI). У больных, инфицированных *C. gattii*, могут применяться ГКС для профилактики слепоты, а также при синдроме иммунного восстановления, хотя исследования по рутинному применению ГКС при криптококковом менингите отсутствуют, и в ретроспективных исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов использование данных препаратов ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [164] (класс рекомендаций СИ).

Синдром иммунного восстановления проявляется усугублением симптомов менингита, внутригрудной лимфоаденопатии, абсцедирующей пневмонии, нарастанием легочных инфильтратов или развитием стерильных абсцессов у больных, получающих антиретровирусную терапию, у больных, перенесших трансплантацию легких и даже у иммунокомпетентных пациентов [142–144, 165, 166]. При этом синдроме гистологически обнаруживают микроорганизмы, но посевы, как правило, стерильные. При подозрении на синдром иммунного восстановления можно применять ГКС (преднизолон в дозе 40–60 мг в сутки) (класс рекомендаций ВП) и желательнее получить консультацию миколога.

Рекомендации. Иммунокомпетентные больные. Иммунокомпетентным больным с бессимптомной колонизацией дыхательных путей *C. neoformans* противогрибковая терапия не рекомендуется (класс рекомендаций АП).

Пациентам с легочным криптококкозом и любыми подозрениями на диссеминацию, неврологическими симптомами или положительным титром криптококкового антигена рекомендуется люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости на наличие *Cryptococcus spp.* (класс рекомендаций AI).

У иммунокомпетентных больных с легочным криптококкозом и отсутствием признаков поражения других органов рекомендуется начинать лечение с флюконазола 400 мг в сутки с последующим снижением дозы до 200 мг в сутки после клинического улучшения при общей длительности терапии 6 мес. (класс рекомендаций АП). Альтернативным вариантом является итраконазол 400 мг в сутки в течение 6 мес. (класс рекомендаций ВП). Больным с подтвержденной инфекцией *C. gattii* рекомендуется курс лечения флюконазолом > 6 мес. в связи с несколько сниженной чувствительностью этого гриба к флюконазолу, по сравнению с *C. neoformans* [88, 102, 106–108] (класс рекомендаций СИ).

У некоторых больных с легочным криптококкозом и большими объемными образованиями или очагами, рефрактерными к консервативной терапии, возможна их хирургическая резекция (класс рекомендаций СИ).

Иммуносупрессированные больные и иммунокомпетентные больные с диссеминированной инфекцией или поражением ЦНС. Пациентам с диссе-

минированным криптококкозом или поражением ЦНС рекомендуется амфотерицин В (0,7–1,0 мг / кг в сутки) плюс флуцитозин (100 мг / кг в сутки) в течение 2 нед., затем флюконазол или итраконазол (400 мг в сутки) в течение 8–10 нед. (класс рекомендаций AI). Альтернативным вариантом для больных с невозможностью назначения азоловых производных является применение амфотерицина В 0,7–1,0 мг / кг в сутки и флуцитозина 100 мг / кг в сутки в течение 6–10 нед. (класс рекомендаций AI).

Примечание. При назначении флуцитозина доза должна корректироваться по концентрации препарата в крови, если это возможно.

Больным с диссеминированным криптококкозом или поражением ЦНС не рекомендуется назначать азолы в качестве монотерапии (класс рекомендаций DI).

Пациентам с рефрактерным течением, не отвечающим на лечение флюконазолом и итраконазолом, на индивидуальной основе рекомендуются вориконазол или позаконазол как препараты резерва (класс рекомендаций ВП).

Больным СПИДом и числом CD4⁺ Т-лимфоцитов < 200 в 1 мкл при диссеминированном криптококкозе или поражении ЦНС рекомендуется при достижении эффекта от начальной терапии, описанной выше, назначать флюконазол 200 мг в сутки на неопределенный срок либо до повышения количества CD4⁺ > 200 в 1 мкл, исчезновения определяемой РНК ВИЧ, стабилизации этих изменений в течение 3 мес. и стабилизации состояния пациента в течение 1–2 лет (класс рекомендаций AI).

Примечание. После начала лечения криптококкоза следует отложить антиретровирусную терапию на 8–10 нед. во избежание развития синдрома иммунного восстановления.

Ведение больных с повышением внутричерепного давления на фоне криптококкоза с вовлечением ЦНС. У больных криптококкозом при повышении внутричерепного давления и отсутствии объемных образований в головном мозге, по данным КТ или МРТ, рекомендуется дренирование цереброспинальной жидкости (класс рекомендаций АП).

Пациентов с криптококкозом и повышением внутричерепного давления должны лечить клиницисты с соответствующим опытом терапии криптококкоза ЦНС, при необходимости следует проконсультироваться у нейрохирурга (класс рекомендаций ВП).

Больным криптококкозом с повышением внутричерепного давления не рекомендуется назначать ацетазоламид и диуретики (класс рекомендаций EI).

Большинству больных криптококкозом с повышением внутричерепного давления не рекомендуются сГКС (класс рекомендаций ДП).

У больных, получающих антиретровирусную терапию, может возникать синдром иммунного восстановления с усугублением симптомов менингита, внутригрудной лимфоаденопатии и нарастанием легочных инфильтратов. Этим пациентам можно дополнительно назначать сГКС (класс рекомендаций СИ).

Примечание. Таким больным может назначаться преднизолон 40–60 мг в сутки или другой ГКС в эквивалентной дозе в течение 1–2 нед.

Лечение аспергиллеза

Аспергиллы существуют повсеместно в окружающей среде и насчитывают > 150 видов. В тканях они имеют вид септированных гиф. В США аспергиллы являются самой частой причиной летальности от инвазивных микозов. У животных самым распространенным возбудителем является *A. fumigatus* (64–67 % в 2 сериях наблюдений), *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* [167, 168]. Инвазивные инфекции, как правило, протекают остро и с угрозой для жизни больного; предрасполагающими факторами являются нейтропения, терапия ГКС или цитостатиками. Помимо этого, все чаще встречаются пациенты, не имеющие традиционных факторов риска инфицирования *Aspergillus*, особенно среди больных отделений интенсивной терапии (ОИТ). В этой новой популяции больных аспергиллез протекает на фоне нескольких заболеваний: ХОБЛ, перенесенного гриппа, цирроза печени, алкоголизма, различных послеоперационных состояний и гетерозиготной хронической гранулематозной болезни взрослых. К легочным проявлениям инфицирования *Aspergillus* относятся аллергический бронхолегочный аспергиллез, аспергиллома и хронический некротизирующий аспергиллез [169].

Больным, предрасположенным к этой инфекции, особенно иммунокомпрометированным, с выраженной нейтропенией, нередко показана профилактика системными противогрибковыми препаратами

[170–174] (класс рекомендаций АII). Для снижения концентрации *Aspergillus* в стационарах часто используют экологические меры, такие как высокоэффективная фильтрация воздуха (HEPA) [175]. Недавно продемонстрирована некоторая польза от противогрибковых средств, активных против плесени, в том числе итраконазола, позаконазола, амфотерицина В и эхинокандинов, в профилактике инвазивного аспергиллеза у больных злокачественными новообразованиями и больных, перенесших трансплантацию кроветворных стволовых клеток. Наиболее убедительные данные получены в крупных рандомизированных исследованиях, показавших преимущества позаконазола перед флюконазолом и итраконазолом в профилактике инвазивного аспергиллеза у больных с нейтропенией на фоне острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома, а также у реципиентов кроветворных стволовых клеток [172, 173]. Опыт других исследователей свидетельствует об эффективности итраконазола, микафунгина и ингаляционного липосомального амфотерицина В. Эксперты считают, что профилактика инфицирования *Aspergillus* необходима в отдельных группах реципиентов кроветворных стволовых клеток с высоким риском инвазивного аспергиллеза и у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, особенно при наличии тяжелой нейтропении. Однако мнения об оптимальном препарате и целевой популяции больных неоднозначны. Кроме того, пациенты, перенесшие трансплантацию легких, имеют особенно высокий риск инвазивного аспергиллеза, и у них нередко проводится профилактика, в частности ингаляционным амфотерицином В,

Таблица 8
Рекомендации по начальной терапии легочного аспергиллеза

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Инвазивный аспергиллез	Начальная терапия: внутривенный вориконазол 6 мг / кг каждые 12 ч в течение 1-х суток, затем 4 мг / кг каждые 12 ч до улучшения, затем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений или внутривенный липосомальный амфотерицин В 3–5 мг / кг в сутки до улучшения состояния, затем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений. Терапия резерва: внутривенный каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки или внутривенный микафунгин 100–150 мг в сутки до улучшения состояния, затем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до излечения, или позаконазол 200 мг 4 раза в день и после стабилизации состояния 400 мг 2 раза в день перорально	Контроль сыровоточного уровня галактоманна. Устранение иммуносупрессии (нейтропении)
Хронический некротизирующий («полуинвазивный») легочный аспергиллез	При легком и среднетяжелом течении: вориконазол 200 мг каждые 12 ч или итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений. При тяжелом течении: начало терапии с липосомальной формы амфотерицина В или внутривенного вориконазола, как описано выше для инвазивной инфекции. Возможно хирургическое лечение	Устранение иммуносупрессии (ГКС). Исключить диссеминацию
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	ГКС (дозы и длительность лечения различны в зависимости от степени бронхиальной обструкции, эозинофилии и уровня IgE)	В качестве дополнения к терапии ГКС используется итраконазол 200 мг 2 раза в день в течение 16 нед.
Аспергиллома	Противогрибковые препараты не показаны. Бронхиальная ангиография и эмболизация. Хирургическая резекция	На фоне иммуносупрессии (например, саркоидоз, ХОБЛ) возможна трансформация в хроническую прогрессирующую или инвазивную форму
Гиперчувствительный пневмонит	Противогрибковые препараты не показаны. ГКС	Меры по устранению контакта с возбудителем

несмотря на отсутствие крупных рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность такого лечения.

Диагностика инвазивного аспергиллеза трудна, но недавние исследования продемонстрировали эффективность определения антигена *Aspergillus* галактоманна в сыворотке крови или бронхо-альвеолярном смыве [176]. Недавно была предложена стратегия превентивной терапии на основании выявления антигена галактоманна *Aspergillus* или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови при динамическом наблюдении за больными с высоким риском инфицирования [177]. Два недавних рандомизированных исследования доказали целесообразность таких мероприятий, хотя результаты не бесспорны [178, 179]. Для окончательного вывода об использовании этих тестов у больных с лихорадкой на фоне нейтропении в качестве критерия начала или завершения превентивной терапии требуется больше информации.

Инвазивный аспергиллез

При подозрении на инвазивный аспергиллез или подтверждении этого диагноза необходима агрессивная противогрибковая терапия (табл. 8). Почти всем больным для выздоровления необходимо восстановление, насколько возможно, нормального числа нейтрофилов крови. Хирургические методы лечения играют важную роль при поражении грибковой инфекцией костей, ожоговых ран, эпидуральных абсцессов и стекловидного тела (класс рекомендаций VIII). Хирургическое лечение также может применяться, когда инвазивное поражение легких не поддается агрессивной противогрибковой терапии, особенно если в зону поражения попадают крупные сосуды, что создает риск массивных кровотечений (класс рекомендаций СИИ). Таким образом, лечебная тактика выбирается индивидуально на основании клинической картины, но нередко бывает эффективным сочетание консервативного и хирургического лечения.

Липидные формы амфотерицина В

Доказательные данные или единое мнение о повышенной эффективности какой-либо липидной формы амфотерицина В по сравнению с амфотерицина В дезоксихолатом в лечении инвазивного аспергиллеза отсутствуют [183–185]. Таким образом, оптимальным показанием к назначению липидных форм амфотерицина является необходимость уменьшить нефротоксичность (класс рекомендаций АII) при использовании высоких доз препарата в течение длительного времени. Недавно в крупном рандомизированном исследовании продемонстрировано отсутствие дополнительных преимуществ высоких доз (10 мг / кг в сутки), по сравнению с низкими дозами (3 мг / кг в сутки) липосомального амфотерицина В, и исходы при низкодозовом режиме в целом были благоприятными, что предполагает целесообразность применения липосомального амфотерицина В в дозах 3–5 мг / кг в сутки и высокий риск токсичности более высоких доз [186].

Вориконазол

Вориконазол недавно был включен в стандартную терапию инвазивного аспергиллеза на основании результатов рандомизированного исследования, в котором сравнивали исходы заболевания при лечении вориконазолом и амфотерицина В дезоксихолатом. Однако остается неясным, улучшает ли вориконазол исходы заболевания по сравнению с липидными формами амфотерицина [181]. Во многих случаях он может считаться препаратом выбора (класс рекомендаций АII) [187]. В целом в исследованиях *in vitro*, хотя и не во всех, показана более высокая активность вориконазола, по сравнению с амфотерицина В дезоксихолатом и итраконазолом [188–192]. *A. terreus* нередко резистентен к амфотерицину, но чувствителен к вориконазолу [187, 193]. Важными клиническими проблемами являются потенциальное межлекарственное взаимодействие вориконазола, адекватная дозировка для достижения оптимальной концентрации, хотя окончательное терапевтическое значение мониторинга уровня препарата в крови в настоящее время не определено. После достижения адекватного контроля заболевания при начальной терапии внутривенным вориконазолом пациент может быть переведен на пероральный прием этого препарата.

Итраконазол

Пероральный итраконазол не рекомендуется для начальной терапии инвазивного аспергиллеза. Однако после остановки прогрессирования заболевания с помощью вориконазола или амфотерицина пациента можно перевести на пероральный итраконазол [180] (класс рекомендаций VIII). У больных со слабым или сомнительным клиническим ответом на терапию необходимо определять сывороточный уровень итраконазола (класс рекомендаций АII).

Позаконазол

Позаконазол высокоактивен в отношении *Aspergillus in vitro* и в моделях на животных [194–198], и последние исследования показали его эффективность в качестве резервного препарата при инвазивном аспергиллезе [17]. Препарат существует только в пероральной форме. Как говорилось выше, эффективность и безопасность позаконазола сравнивались с флюконазолом и итраконазолом при профилактическом лечении больных с нейтропенией, получавших химиотерапию по поводу острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома [173]. В группе позаконазола инвазивный аспергиллез развился у значительно меньшего числа больных, и выживаемость была достоверно выше среди пациентов, лечившихся позаконазолом, по сравнению с группами флюконазола и итраконазола. Однако в группе позаконазола были более выражены серьезные побочные эффекты, которые могли быть связаны с лечением; наиболее часто встречались желудочно-кишечные нарушения. Рекомендуется мониторировать уровень позаконазола в крови, как и других азолов.

Точный диапазон концентрации зависит от методики измерения, что должно учитываться при коррекции дозы.

Каспофунгин

Применение каспофунгина при инвазивном аспергиллезе в основном ограничено резервной терапией, нередко в комбинации с другими противогрибковыми препаратами, после того как начальная терапия амфотерицином не дала результата [199, 200] (класс рекомендаций СII). Несмотря на то, что при резервной терапии инвазивного аспергиллеза доказана возможность применения каспофунгина в качестве монотерапии, препарат не уничтожает *Aspergillus in vitro*, и крупные клинические исследования отсутствуют.

Комбинированная терапия

Поскольку каждый противогрибковый препарат имеет свои ограничения в использовании, комбинации могут обеспечить больший эффект и более быстрое противогрибковое действие и синергизм, расширить спектр активности, снизить дозы токсичных лекарств и риск развития резистентности [201, 202]. В литературе широко анализируется комбинированная терапия амфотерицином В и азолами [203]. Несмотря на теоретический антагонизм амфотерицина и азолов, комбинация амфотерицина В и итраконазола эффективно применяется в лечении инвазивного аспергиллеза [168, 204].

Недавно опубликованная серия наблюдений по использованию комбинации вориконазола и каспофунгина достаточно оптимистична [205], но результаты такого лечения должны быть подтверждены в рандомизированном исследовании. В настоящее время недостаточно клинических доказательств для рекомендаций комбинированной терапии аспергиллеза, хотя многие клиницисты практикуют этот подход как «последний вариант» либо при поздних стадиях заболевания (класс рекомендаций СII).

Последовательная терапия

Имеются сообщения о различных вариантах последовательной противогрибковой терапии аспергиллеза [206]. Ранее назначали амфотерицин В больным с острой инфекцией до восстановления числа нейтрофилов крови и затем в качестве поддерживающей терапии – пероральный итраконазол [168, 207]. В настоящее время заслуживает внимания схема перевода больного с внутривенного амфотерицина В или вориконазола на пероральный вориконазол.

Иммуномодулирующая терапия

Устранение иммуносупрессии, например с помощью отмены ГКС, улучшает исход у больных, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток, но часто это бывает невозможным. Целью иммунотерапии – например, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСМ) или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСМ) – является повышение

числа фагоцитирующих клеток, сокращение периода нейтропении, модулирование кинетики и функции этих клеток в очаге инфекции и / или активация фунгицидной активности фагоцитов [208, 209]. ГМ-КСМ, по-видимому, обеспечивает некоторую защиту против инвазивного аспергиллеза, как было показано в 1 клиническом исследовании, проведенном среди больных с острым миелолейкозом, при этом летальность, связанная с грибковой инфекцией, снизилась с 19 до 2 % [210] (класс рекомендаций СII). Однако чрезмерный иммунный ответ во время курса терапии цитокинами может привести к повреждению тканей и потенциальному утяжелению заболевания [211, 212]. Интерферон- γ может снижать частоту инвазивного аспергиллеза у пациентов с хронической гранулематозной болезнью [213]. Однако, учитывая осложнения после трансплантации органов (например, провоцирование реакции «трансплантат против хозяина» или отторжения трансплантата), необходимы сравнительные исследования. В литературе существуют отдельные сообщения о повышении эффективности лечения грибковых инфекций у нейтропенических больных с помощью трансфузии гранулоцитов (класс рекомендаций СIII).

Хронический некротизирующий аспергиллез («полуинвазивный аспергиллез»)

Хронический «полуинвазивный» легочный аспергиллез встречается нечасто и может протекать в некротизирующей, деструктивной и / или фиброзирующей форме. Клиническая картина больше всего напоминает хронический легочный кокцидиомикоз или гистоплазмоз. Частыми фоновыми состояниями при этой патологии являются диабет, хронические легочные заболевания и / или последствия терапии ГКС, хотя возможны и другие причины иммуносупрессии, в том числе СПИД. Кроме того, полуинвазивная форма заболевания может развиваться у пациентов с аспергилломой после длительных курсов ГКС. Симптомы включают в себя кашель, кровохарканье, одышку, потерю веса, утомляемость и боли в грудной клетке. Гистологически выявляют хроническое воспаление, некроз, фиброз и / или гранулемы с гифами в полостях или в прилежащих или некротизированных тканях. Могут формироваться утолщение плевры и внутриполостные шаровидные образования, состоящие из грибов. Очень часто выявляются преципитирующие антитела иммуноглобулина G (IgG) к *Aspergillus*. Рандомизированные исследования по лечению этого заболевания не проводились, однако в сериях наблюдений использовались вориконазол, итраконазол, амфотерицин В, хирургическое лечение и INF- γ как дополнение к противогрибковой терапии [214–219] (класс рекомендаций СII). При легком и среднетяжелом течении эксперты склоняются к применению либо вориконазола, либо итраконазола до разрешения или стабилизации клинических и рентгенологических проявлений. Начальная терапия внутривенным

амфотерицином В или внутривенным вориконазолом назначается при тяжелом течении аналогично инвазивному легочному аспергиллезу. Кроме того, в некоторых случаях возможно хирургическое лечение в зависимости от тяжести заболевания, структурных изменений в легких и эффективности противогрибковой терапии.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА)

АБЛА является неинвазивной гиперчувствительной формой заболевания, поэтому рекомендации по лечению существенно отличаются от терапии инвазивного аспергиллеза. Цель терапии при АБЛА – лечение и профилактика обострений и предотвращение терминальной стадии фиброзирование. Основу составляют ГКС (класс рекомендаций А [220–226]). Рекомендованная начальная доза – 0,5 мг/кг преднизолона в сутки (или эквивалентная доза другого ГКС) с последующим снижением по мере уменьшения симптомов. Легкое обострение можно купировать ингаляционными ГКС (иГКС) и бронходилататорами, при этом можно добавить антагонисты лейкотриенов (класс рекомендаций ВП). При более выраженном обострении назначают преднизолон 0,5–1,0 мг / кг в сутки в течение 1–2 нед., затем дозу снижают до 0,5 мг / кг через день в течение 6–12 нед. до клинической ремиссии, после чего ее вновь уменьшают до поддерживающей дозы, которую пациент получал до данного обострения. Повторные обострения бронхиальной астмы (БА) на фоне такой терапии требуют постоянного приема ГКС, как правило, в дозе > 7,5 мг в сутки. Следует отметить, что риск АБЛА особенно высок у больных муковисцидозом, среди которых инфицированы до 10 % пациентов. Ранее были опубликованы отдельные рекомендации по лечению этой специфической категории больных [227].

Поскольку легкие поражаются даже при бессимптомном течении АБЛА, важно регулярно мониторировать уровень иммуноглобулина Е (IgE), например каждые 1–2 мес. При значительном повышении сыровоточного IgE (например, вдвое от исходного значения после первоначальной стабилизации на фоне поддерживающей терапии стероидами) дозу ГКС следует увеличить (класс рекомендаций СIII). Также показан динамический контроль над легочной функцией и рентгенологическим состоянием легких с коррекцией дозы ГКС при появлении инфильтратов, слизистых пробок, фиброза, ухудшение состояния бронхоэктазов или снижении легочной функции. У некоторых таких больных можно использовать итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в день в течение ~ 6 мес. как пробную терапию. Результаты рандомизированного исследования показали, что лечение итраконазолом в дополнение к ГКС сопровождается клиническим улучшением и снижением потребности в ГКС, по сравнению с монотерапией ГКС (класс рекомендаций АI) [228]. Роль анти-IgE-терапии у таких больных в настоящее время изучается, но пока не определена [229].

Аспергилломы

Аспергилломы представляют собой шаровидные скопления грибов внутри полости в легком. Течение заболевания при отсутствии терапии может быть различным. Факторы неблагоприятного прогноза включают в себя тяжесть фонового заболевания легких, увеличение размеров и числа аспергиллом, иммуносупрессию, нарастание титров IgG, специфических для *Asperillus*, ВИЧ-инфекцию, хронический легочный саркоидоз с деструктивными изменениями и трансплантацию легких [230, 231]. Опасным осложнением является кровохарканье. Противогрибковая терапия имеет ограниченное применение из-за скудного кровоснабжения аспергиллом [232–234]. Рандомизированных исследований этой патологии немного. При массивном кровохарканье требуется неотложная эмболизация бронхиальных артерий, которая может спасти жизнь больному (класс рекомендаций ВП) [235–237]. Нередко после эмболизации наблюдается повторное легочное кровотечение, что требует консультации торакального хирурга. Оптимальным лечением в такой ситуации является хирургическая резекция, но это связано с высокой летальностью (класс рекомендаций ВП) [238–241]. Хирургические вмешательства не всегда возможны из-за сопутствующей патологии и низкой легочной функции. Предпринимались попытки чрескожного введения противогрибковых препаратов в полости аспергиллом при противопоказаниях к хирургическому лечению, но они были успешными только в отдельных случаях [242–244]. Применение противогрибковых препаратов ограничено, они должны назначаться только больным с подозрением на наличие полуинвазивного компонента.

Гиперчувствительный пневмонит, вызванный *Aspergillus*

Широкое распространение *Aspergillus* в окружающей среде может провоцировать гиперчувствительный пневмонит. Иногда хроническая гиперчувствительность может протекать подобно обычной интерстициальной пневмонии и приводить к формированию легочного фиброза. При подозрении на гиперчувствительный пневмонит необходимо определять сыровоточные антитела к *Aspergillus* для подтверждения контакта с грибами. При гиперчувствительном пневмоните противогрибковая терапия не показана. Лечение включает устранение контакта с *Aspergillus* и при необходимости – применение ГКС (до 60 мг в сутки со снижением дозы через 1 мес.) (класс рекомендаций ВП) [245].

Рекомендации. Иммунокомпетентные больные. АБЛА. Больным АБЛА рекомендуется преднизолон (или другой стероид в эквивалентной дозе) с начальной дозой 0,5 мг / кг в сутки, которую снижают при достижении клинического улучшения (класс рекомендаций АI).

При обострении АБЛА рекомендуемая доза преднизолона составляет 0,5–1,0 мг / кг в сутки в течение 1–2 нед., затем дозу уменьшают до 0,5 мг / кг в сутки через день в течение 6–12 нед. до достиже-

ния клинической ремиссии, после чего дозу вновь снижают до поддерживающей, которую пациент принимал перед данным обострением (класс рекомендаций АI).

При легком обострении АБЛА у некоторых больных возможно назначение иГКС и бронходилататоров, а также антагонистов лейкотриенов (класс рекомендаций ВII) [221].

При многократных обострениях БА, несмотря на вышеописанную стратегию ведения, рекомендуется хроническая терапия ГКС, как правило, в дозе более 7,5 мг в сутки (класс рекомендаций ВIII).

У всех больных с АБЛА следует регулярно мониторировать сывороточный уровень IgE, легочную функцию и рентгенологическую картину легких; при появлении инфильтратов, слизистых пробок, фиброза или ухудшении состояния бронхоэктазов рекомендуется коррекция дозы ГКС (класс рекомендаций АII).

Примечание. В дополнение к ГКС в начале терапии АБЛА может применяться итраконазол в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 16 нед. (класс рекомендаций ВI).

Аспергилломы. При аспергилломах противогрибковая терапия обычно не назначается (класс рекомендаций DII). Противогрибковые препараты могут применяться только при подозрении на присоединение полуинвазивного компонента заболевания (класс рекомендаций ВIII).

Примечание. На фоне иммуносупрессивной терапии аспергилломы могут трансформироваться в хроническую некротизирующую форму аспергиллеза.

При массивном кровохарканье у больных с аспергилломами рекомендуется неотложная эмболизация бронхиальных артерий (класс рекомендаций ВII). При неконтролируемом легочном кровотечении следует проконсультировать пациента у торакально-хирурга (класс рекомендаций ВIII).

Некоторым больным с аспергилломами и массивным кровохарканьем рекомендуется хирургическая резекция (класс рекомендаций ВII).

Гиперчувствительный пневмонит, вызванный *Aspergillus*. При гиперчувствительном пневмоните, вызванном *Aspergillus*, противогрибковая терапия не рекомендуется. Лечение состоит в устранении контакта с грибами и при необходимости — в назначении ГКС в дозе до 60 мг в сутки с ее снижением через 1 мес. [243] (класс рекомендаций ВIII).

Иммунокомпрометированные больные. Инвазивный легочный аспергиллез. При инвазивном легочном аспергиллезе рекомендуется:

- внутривенный вориконазол 6 мг / кг каждые 12 ч в течение 1-х суток, затем 4 мг / кг каждые 12 ч до улучшения, затем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч (предпочтительнее) или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений (класс рекомендаций АI);
- или внутривенный липосомальный амфотерицин В 3–5 мг / кг в сутки до улучшения состояния, за-

тем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч (предпочтительнее) или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений (класс рекомендаций АI).

Примечание. Для успешного лечения обычно необходимо устранение иммуносупрессии (например, нейтропении), если это возможно.

В настоящее время оптимальным показанием к назначению липидных форм амфотерицина В является необходимость уменьшить нефротоксичность (класс рекомендаций АII) при использовании высоких доз препарата в течение длительного времени.

Желательно мониторировать сывороточный уровень галактоманна для определения ответа на терапию и прогнозирования исхода.

При рефрактерном инвазивном легочном аспергиллезе с неэффективностью агрессивной противогрибковой терапии и у больных с локализованной формой заболевания рекомендуется хирургическое лечение (класс рекомендаций СIII).

Больным с инвазивным легочным аспергиллезом и неэффективностью препаратов 1-й линии требуется резервная терапия:

- внутривенный каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки или внутривенный микафунгин 100–150 мг в сутки до улучшения состояния, затем пероральный вориконазол 200 мг каждые 12 ч или пероральный итраконазол 400–600 мг в сутки до излечения (класс рекомендаций СИ);
- или позаконазол 200 мг 4 раза в день, после стабилизации состояния — 400 мг 2 раза в день перорально (класс рекомендаций СIII).

Хронический некротизирующий аспергиллез. При легком и среднетяжелом течении хронического некротизирующего аспергиллеза рекомендуется вориконазол 200 мг каждые 12 ч или итраконазол 400–600 мг в сутки до разрешения или стабилизации всех клинических и рентгенологических проявлений (класс рекомендаций СИ).

При тяжелом течении терапию начинают с липосомальной формы амфотерицина В или внутривенного вориконазола, как и при лечении инвазивной инфекции, описанном выше (класс рекомендаций СИ).

По клиническим показаниям проводится хирургическое лечение в зависимости от тяжести заболевания, структурных изменений в легких и ответа на противогрибковую терапию (класс рекомендаций СIII).

У некоторых больных с высоким риском инвазивной грибковой инфекции, например, у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и других пациентов со злокачественными заболеваниями крови, особенно с тяжелой нейтропенией, может быть целесообразным профилактическое лечение (класс рекомендаций ВII). Согласно последним данным, для этого рекомендуется позаконазол 200 мг 3 раза в день перорально с обильной пищей или жидкими питательными смесями до устранения нейтропении и клинической ремиссии основного заболевания (класс рекомендаций АI). Другой профилактический подход состоит в назначении итраконазола,

микфунгина или ингаляционного липосомального амфотерицина В.

Примечание. Определение популяции больных, у которых наиболее целесообразна медикаментозная профилактика аспергиллеза, является темой дальнейших исследований.

Лечение кандидоза

Грибы рода *Candida* являются 4-й среди наиболее распространенных причин нозокомиальных гематогенных инфекций в США [246, 247]. Кандидемия — самое частое проявление системного или инвазивного кандидоза, которое связано со значительным удлинением пребывания в стационаре по сравнению с длительностью госпитализаций больных без фунгемии. Болезнь обычно начинается с колонизации *Candida spp.* в желудочно-кишечном тракте или на коже. Последние данные показывают, что ~ 10 % больных ОИТ имеют высокий риск развития кандидемии в связи: 1) с установкой центрального венозного катетера, любым протезированием или назначением системных антибиотиков > 4 дней; 2) с наличием как минимум 2 таких факторов, как полное парентеральное питание в первые 4 дня пребывания в ОИТ, любой диализ в первые 4 дня пребывания в ОИТ, любые крупные хирургические вмешательства или панкреатит в течение 7 дней до или после поступления в ОИТ, прием сГКС в течение 7 дней до поступления в ОИТ, нейтропения [248, 249] (класс рекомендаций ВII).

Самым распространенным представителем рода *Candida*, вызывающим кандидемию, остается *Candida albicans*. Однако в последнее десятилетие в 40–50 % случаев кандидемия вызывалась другими грибами рода *Candida* [246, 247]. Факторами риска повышения частоты грибковых гематогенных инфекций, вызванных другими представителями рода *Candida*, являются: прием флюконазола, установка центрального венозного катетера, продолжительность антибактериальной терапии [250]. Длительность пребывания в ОИТ и назначение специфических антибиотиков, таких как ванкомицин, не связаны с высоким риском этих инфекций [250]. Результаты последних эпидемиологических исследований кандидемии показали, что среди других грибов рода *Candida* наиболее часто встречается *C. glabrata*, особенно у иммуносупрессивных больных, и *C. parapsilosis*, особенно у больных с внутривенными катетерами, различными имплантированными протезами и у пациентов, получающих внутривенную терапию.

Далее по частоте встречаемости следует *C. tropicalis*, сопровождающая лейкозы, длительную нейтропению и длительное пребывание в ОИТ. Другие представители рода *Candida* редко вызывают кандидемию; к ним относятся *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* и *C. stellatiodea*. У больных, принимающих флюконазол, кандидозная инфекция чаще всего вызывается *C. krusei*.

Кандидемия

Эффективная методика выявления некоторых больных с «доброкачественной» кандидемией отсутствует. Поскольку данная патология ассоциирована со значительным повышением летальности, а также в связи с появлением менее токсичных противогрибковых препаратов (таких как флюконазол и эхинокандины) все больные хотя бы с 1 положительным посевом крови на *Candida* должны получать лечение по поводу кандидемии. При лечении кандидемии применяются полиены (амфотерицин В дезоксихолат и липидные формы амфотерицина В), азолы (флюконазол, итраконазол, вориконазол) и эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

В последние 15 лет было проведено множество крупных сравнительных клинических исследований, оценивавших лечение кандидемии и других форм инвазивного кандидоза амфотерицином В, азолами и эхинокандинами, а также комбинациями этих препаратов [249–256, 258]. В 2 крупных неслепых рандомизированных исследованиях сравнивали флюконазол 400 мг в сутки и амфотерицин В 0,5–0,6 мг / кг в сутки [251] и получили одинаковую эффективность и частоту летальных исходов при использовании обоих препаратов; разница в частоте персистирующей кандидемии отсутствовала (класс рекомендаций AI). Однако в 3-м исследовании, сравнивавшем высокие дозы флюконазола (800 мг в сутки) плюс плацебо с комбинированной терапией высокими дозами флюконазола (800 мг в сутки) плюс амфотерицин В (0,7 мг / кг в сутки), в группе комбинированной терапии эффективность была выше, а частота персистирующей кандидемии — ниже, чем в группе монотерапии флюконазолом [251]. Летальность в обеих группах была одинаковой. Авторы не достигли главной цели — доказать более высокую эффективность флюконазола. Во всех этих рандомизированных исследованиях флюконазол проявил меньше токсичных эффектов, чем амфотерицин В. В 2 других нерандомизированных исследованиях, сравнивавших флюконазол с амфотерицином В, были получены сходные результаты [252, 253].

В одном из последних открытых исследований, в котором сравнивали вориконазол (6 мг / кг каждые 12 ч в 2 приема, затем 3 мг / кг каждые 12 ч) с амфотерицином В (0,7–1,0 мг / кг в сутки в течение 3–7 дней) и дальнейшим переводом на флюконазол (400 мг в сутки) у больных кандидемией без нейтропении, в обеих группах частота успешного лечения и ее эффективность (процент выживших больных с положительным ответом на лечение через 12 нед. после окончания терапии) были сходными [258]. Эти режимы были одинаково эффективны и при лечении кандидемии, вызванной как *C. albicans*, так и другими представителями рода *Candida*.

Недавно завершились 4 исследования, в которых в лечении кандидемии использовали эхинокандины. В 1 крупном рандомизированном слепом исследовании каспофунгин (70 мг в первый день, затем

50 мг в сутки) лучше переносился и привел к более высокой частоте успешного лечения, чем амфотерицин В (0,6–1,0 мг / кг в сутки) у больных с инвазивным кандидозом, в основном с кандидемией [254]. При модифицированном анализе всей популяции больных, которую предполагали лечить (*intention-to-treat*), каспофунгин также был более эффективен, чем амфотерицин В (класс рекомендаций VI). В ходе наблюдения за больными в течение 6–8 нед. не были выявлены различия в частоте рецидивов или выживаемости. В этом исследовании преобладающим представителем *Candida* был *C. albicans* (45 %), реже встречались *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. В обеих группах частота ответа на лечение была выше среди больных с кандидемией, вызванной не *C. albicans*.

Во 2-м рандомизированном исследовании с участием 245 больных сравнивались анидулафунгин (100 мг в сутки) с флюконазолом (400 мг в сутки) и была показана более высокая частота успешного лечения у пациентов, получавших анидулафунгин; в этой же группе была ниже частота персистирующей кандидемии [255] (класс рекомендаций AI). Однако в целом не получено различий в исходах, и достоверность более высокой эффективности анидулафунгина была утрачена к 6-й нед.

В 3-м исследовании сравнивали микафунгин (100 мг в сутки) с липосомальным амфотерицином В (3 мг / кг в сутки), при этом частота успешного лечения была одинаковой для обоих препаратов, но микафунгин реже вызывал побочные эффекты (класс рекомендаций AI). Кроме того, отсутствовала разница в частоте успешного лечения при разных возбудителях рода *Candida* [254].

В одном из последних исследований у больных с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза сравнивали разные дозы микафунгина (100 мг и 150 мг в сутки) и стандартные дозы каспофунгина (70 мг в сутки, затем 50 мг в сутки) [257]. Отсутствовала достоверная разница в летальности,

частоте рецидивов и жизнеугрожающих инфекций, а также побочных эффектов терапии. Авторы сделали вывод, что при лечении кандидемии микафунгин не более эффективен, чем стандартные дозы каспофунгина [255].

На основании результатов этих и других исследований [255, 256] рекомендуется следующая тактика ведения подтвержденной кандидемии (табл. 9) (класс рекомендаций AI).

- При возможности следует удалить все центральные венозные катетеры. Эта рекомендация особенно эффективна у больных без нейтропении, у которых удаление катетеров сопровождалось снижением летальности [252, 257, 258]. Однако эта рекомендация не была подтверждена в рандомизированных исследованиях [259, 260]. Если центральный венозный катетер необходим в связи с острыми клиническими ситуациями, следует сменить его локализацию.
- Противогрибковая терапия должна начинаться с одного из следующих препаратов: флюконазола, амфотерицина В, эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина или анидулафунгина) или с комбинации флюконазола и амфотерицина В [261, 262] (класс рекомендаций VII). Кроме того, к терапии 1-й линии при кандидемии отнесен вориконазол (класс рекомендаций AI). Выбор конкретного препарата зависит от клинического состояния пациента, выявленного возбудителя и / или чувствительности возбудителя к противогрибковым антибиотикам, токсичности лекарств, органной недостаточности, которая может повлиять на клиренс антибиотика, и предшествующего приема пациентом противогрибковых препаратов [261] (класс рекомендаций VIII). Также следует учитывать местную эпидемиологическую обстановку. В больницах или районах местности, где частота высеваания в крови грибов *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, превышает 10 %, начальная эмпирическая терапия должна проводиться

Таблица 9
Рекомендации по начальной терапии кандидоза

Проявления заболевания	Рекомендуемое лечение	Комментарии
Кандидемия при клинически стабильном состоянии больного	Флюконазол (400 мг в сутки или ~ 6 мг / кг в сутки), или каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг в сутки в 1-й день, затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в сутки в 1-й день, затем 100 мг в сутки)	Удалить все центральные венозные катетеры. При необходимости дальнейшего использования центрального венозного катетера сменить его локализацию. Рекомендуется офтальмологическое обследование опытным офтальмологом. Лечение должно продолжаться в течение 2 нед. после последнего положительного посева крови. Если местная частота выделения грибов <i>Candida</i> (не <i>C. albicans</i>) > 10 %, рекомендуется использование эхинокандинов
Кандидемия при клинически нестабильном состоянии больного или без установленного вида возбудителя	Амфотерицин В дезоксихолат (0,6–1,0 мг / кг в сутки), или липидные формы амфотерицина В (3–5 мг / кг в сутки), или каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг в сутки в 1-й день, затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в сутки в 1-й день, затем 100 мг в сутки), или вориконазол (6 мг / кг / 12 ч в 2 приема, затем 3 мг / кг / 12 ч), или высокие дозы флюконазола (800 мг в сутки или ~ 12 мг / кг в сутки), или комбинированная терапия флюконазолом (800 мг в сутки) и амфотерицином В (0,6–1,0 мг / кг в сутки) в течение первых 5–6 дней	Удалить все центральные венозные катетеры. При необходимости дальнейшего использования центрального венозного катетера сменить его локализацию. Рекомендуется офтальмологическое обследование опытным офтальмологом. Лечение должно продолжаться в течение 2 нед. после последнего положительного посева крови. Если местная частота выделения грибов <i>Candida</i> (не <i>C. albicans</i>) > 10 % или высока местная частота резистентности <i>C. albicans</i> к флюконазолу, настоятельно рекомендуется лечение с использованием амфотерицина или эхинокандинов

- полиенами или эхинокандинами, но не флюконазолом в связи с высокой резистентностью этих возбудителей к флюконазолу. Этот принцип также применим в стационарах с высокой первичной резистентностью *C. albicans* к флюконазолу, связанной с частым применением этого антибиотика с профилактической целью. Международные эксперты поддерживают эту рекомендацию, в основном в связи с ростом резистентности к флюконазолу грибов рода *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, в первую очередь *C. glabrata*, *C. krusei*, и некоторых штаммов *C. albicans*. Эта рекомендация относится только к начальной противогрибковой терапии. Если впоследствии у пациента определяется *C. albicans*, чувствительный к флюконазолу, то затем больного можно перевести на лечение этим препаратом.
- Больным в клинически стабильном состоянии, не получавшим в недавнем прошлом азоловые противогрибковые антибиотики, рекомендуется либо флюконазол (400 мг в сутки или 6 мг / кг в сутки) либо каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы в 1-й день, затем 50 мг в сутки), микафунгин (100 мг в сутки) или анидулафунгин (200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки) (класс рекомендаций ВП).
 - Для больных в нестабильном состоянии и при высеивании в крови *Candida spp.* без уточнения вида четкие рекомендации отсутствуют. Несколько вариантов лечения включают в себя: амфотерицин В дезоксихолат (0,6–1,0 мг / кг в сутки), липидные формы амфотерицина В (3–5 мг / кг в сутки), высокие дозы флюконазола (800 мг / кг или ~ 12 мг / кг в сутки), каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг в сутки в 1-й день, затем 50 мг в сутки), микафунгин (100 мг в сутки), анидулафунгин (200 мг в сутки в 1-й день, затем 100 мг в сутки), вориконазол 6 мг / кг каждые 12 ч в 2 приема, затем 3 мг / кг каждые 12 ч) и комбинированную терапию флюконазолом 800 мг в сутки и амфотерицином В 0,6–1,0 мг / кг в сутки в первые 5–6 дней (класс рекомендаций ВП). Выбор варианта лечения должен учитывать местную эпидемиологию штаммов *Candida*, как указывалось выше. Авторы данного документа рекомендуют либо амфотерицин В, либо эхинокандины (класс рекомендаций ВП).
 - У больных с известным штаммом *Candida* можно прогнозировать эффективность конкретных антибиотиков. У больных с *C. albicans* и, вероятно, с *C. tropicalis* препаратами выбора считаются флюконазол 400 мг в сутки, амфотерицин В 0,6–1,0 мг / кг в сутки или эхинокандины (дозы такие же, как описанные выше) (класс рекомендаций ВП). Для *C. parapsilosis* препаратами выбора являются флюконазол 400 мг в сутки и амфотерицин В 0,6–1,0 мг / кг в сутки. Эхинокандины обладают меньшей активностью в отношении *C. parapsilosis*. Больным с кандидемией, вызванной *C. glabrata*, рекомендуются эхинокандины или амфотерицин В (класс рекомендаций ВП).
- Адекватной заменой могут быть высокие дозы флюконазола (800 мг в сутки). При кандидемии, вызванной *C. krusei*, препаратами выбора являются эхинокандины или амфотерицин В. При кандидемии, вызванной *C. lusitanae*, рекомендуется флюконазол (класс рекомендаций ВП).
- Липидные формы амфотерицина В обычно показаны больным с плохой переносимостью препарата или с инфекцией, рефрактерной к традиционной противогрибковой терапии (класс рекомендаций ВП).
 - У больных с кандидемией лечение должно продолжаться 2 нед. после последнего положительного посева крови независимо от препарата и режима терапии (класс рекомендаций ВП).
 - Единственным проявлением диссеминированного кандидоза может быть офтальмологическая патология, которая приводит к слепоте. Таким образом, любой пациент с кандидемией в течение 2 нед. с момента постановки диагноза должен хотя бы однократно быть осмотрен окулистом [263]. Желательно, чтобы офтальмологическое обследование проводилось при контролируемом течении кандидемии и низкой вероятности нового поражения глаз. У больных с нейтропенией такое обследование должно выполняться при восстановлении нормального числа нейтрофилов, т. е. более раннее обследование может дать ложные результаты. При поражении стекловидного тела может потребоваться дополнительное лечение, в т. ч. интраокулярная терапия, иногда витректоми. При поражении глаз парентеральная терапия должна продолжаться как минимум до разрешения эндоофтальмита. Более того, инфекция глаз может быть признаком неэффективности выбранного лечебного режима. При эндоофтальмите необходима консультация опытного специалиста по инфекционным заболеваниям глаз.
 - Вопрос профилактики кандидемии у критически тяжелых больных с высоким риском остается неоднозначным. Ретроспективные исследования выявили факторы риска инвазивного кандидоза у госпитализированных больных как минимум в первые 4 дня пребывания в стационаре [264]. Среди таких факторов – использование любых системных антибиотиков, или наличие центрального венозного катетера, или наличие не менее 2 таких факторов, как полное парентеральное питание, любой диализ, любые крупные хирургические вмешательства, панкреатит, любое применение стероидов или других иммуносупрессоров [264]. Эти результаты подтверждают целесообразность эмпирического назначения флюконазола у таких больных с риском кандидемии. Однако недавно выполнено рандомизированное контролируемое исследование с участием 270 взрослых пациентов ОИТ с центральными венозными катетерами, показателем > 16 баллами по шкале АРАСНЕ II и лихорадкой, не поддающейся терапии антибиотиками широкого спектра, которые получали либо внутривенный флюконазол (800 мг в сутки), либо

плацебо в течение 2 нед. [265]. У этих критически тяжелых пациентов с факторами риска инвазивного кандидоза эмпирическая терапия флюконазолом не привела к четкому улучшению комбинированного показателя исхода спустя 4 нед. наблюдения по сравнению с плацебо.

Пневмония, вызванная *Candida*

Инвазия грибов рода *Candida* с развитием кандидозной пневмонии — редкое явление, но оно вызывает много разногласий. Фактически выделение *Candida* в бронхиальном секрете в большинстве случаев не имеет клинического значения. Редко встречаются 2 формы пневмонии, вызванной *Candida* [266, 267]: первичная пневмония в результате аспирации орофарингеального секрета, контаминированного *Candida* [268], и вторичная пневмония при гематогенной диссеминации кандидоза, особенно у иммуносупрессированных больных [269, 270]. Вторая форма встречается чаще. Крупные клинические исследования, на основании которых можно было бы разработать рекомендации по лечению этого заболевания, отсутствуют. В большинстве описанных случаев больные получали амфотерицин В, но при появлении новых противогрибковых препаратов стало возможным использовать и другие варианты лечения, как было описано выше для кандидемии.

Рекомендации. При кандидемии целесообразно придерживаться следующей тактики:

- Показано удаление всех центральных венозных катетеров (класс рекомендаций VI). При необходимости дальнейшего использования центрального венозного катетера в связи с острыми клиническими ситуациями необходимо сменить его локализацию (класс рекомендаций VIII).
- Кандидемию следует лечить одним из следующих противогрибковых препаратов: флюконазолом, амфотерицином В, эхинокандинами, вориконазолом или комбинацией флюконазола и амфотерицина В с учетом особых условий, как описано ниже (класс рекомендаций AI).
- Лечение должно продолжаться 2 нед. после последнего положительного посева мокроты (класс рекомендаций VII).
- Эксперты советуют, чтобы все пациенты с кандидемией обследовались опытным врачом-офтальмологом (класс рекомендаций VIII).

Примечание. Выбор противогрибкового препарата зависит от клинического статуса пациента, идентификации возбудителя и / или его чувствительности к антибиотикам, токсичности лекарств, наличия органной дисфункции, которая может повлиять на клиренс антибиотика, и предшествующего приема больным различных противогрибковых препаратов (класс рекомендаций VIII). Также следует учитывать местные эпидемиологические данные. В стационарах или районах с частотой высеваания в крови штаммов *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, > 10 %, в начальную эмпирическую терапию не следует включать флюконазол — должны использоваться либо полиены, либо эхинокандины в связи с высокой

частотой резистентности этих штаммов *Candida* к флюконазолу (класс рекомендаций VII).

Примечание. Рекомендации по использованию других препаратов, кроме флюконазола, — полиенов или эхинокандинов — также должны применяться в стационарах с высокой первичной резистентностью *C. albicans*, обусловленной частым использованием флюконазола с профилактической целью. Эта рекомендация во многом основана на возрастании частоты резистентности грибов рода *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, к флюконазолу, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, а также некоторых штаммов *C. albicans*. Эта рекомендация определяет выбор первоначального антибиотика при эмпирическом подборе терапии. Если выделены грибы *Candida*, чувствительные к флюконазолу, то впоследствии можно перевести пациента на лечение этим препаратом (класс рекомендаций VII).

Больным с кандидемией в клинически стабильном состоянии, не получавшим в недавнем прошлом азоловые противогрибковые антибиотики, рекомендуется начальная терапия либо флюконазолом (400 мг в сутки или ~ 6 мг / кг в сутки), либо каспофунгином (70 мг в сутки в 1-й день и затем 50 мг в сутки), либо микафунгином (100 мг в сутки), либо анидулафунгином (200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки) (класс рекомендаций VII).

Пациентам с кандидемией в клинически нестабильном состоянии, в крови которых высеяны грибы *Candida* без идентификации вида, в качестве начальной терапии рекомендуется либо амфотерицин В дезоксихолат (0,6–1,0 мг / кг в сутки), либо липидные формы амфотерицина В (3–5 мг / кг в сутки), либо каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг в сутки в 1-й день, затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в сутки в 1-й день, затем 100 мг в сутки).

Примечание. Дополнительные варианты лечения включают в себя высокие дозы флюконазола (800 мг в сутки или 12 мг / кг в сутки) или вориконазол (6 мг / кг за 12 ч в 2 приема, затем 3 мг / кг каждые 12 ч), или комбинированную терапию высокими дозами флюконазола (800 мг в сутки) и амфотерицином В (0,6–1,0 мг / кг в сутки) в течение первых 5–6 дней (класс рекомендаций VIII).

Больным с кандидемией, вызванной *C. albicans* и, вероятно, *C. tropicalis*, рекомендуется флюконазол (400 мг в сутки), или амфотерицин В (0,6–1,0 мг / кг в сутки), или каспофунгин (70 мг в сутки в 1-й день и затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки) (класс рекомендаций VII).

При кандидемии, вызванной *C. parapsilosis*, рекомендуется флюконазол (400 мг в сутки) и амфотерицин В (0,6–1,0 мг / кг в сутки) (класс рекомендаций VIII).

Примечание. Эхинокандины менее эффективны в отношении *C. parapsilosis*.

При кандидемии, вызванной *C. glabrata*, рекомендуется лечение эхинокандинами или амфотерицином В (класс рекомендаций VII). Альтернативной

терапией могут быть каспофунгин (70 мг в сутки в 1-й день и затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки), или амфотерицина В дезоксихолат (0,6–1,0 мг / кг в сутки), или липидные формы амфотерицина В (3–5 мг / кг в сутки).

Примечание. Адекватной заменой также могут быть высокие дозы флюконазола (800 мг в сутки).

При кандидемии, вызванной *C. krusei*, рекомендуются эхинокандины или амфотерицин В (класс рекомендаций ВП). Альтернативной терапией могут быть каспофунгин (70 мг в сутки в 1-й день и затем 50 мг в сутки), или микафунгин (100 мг в сутки), или анидулафунгин (200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки), или амфотерицина В дезоксихолат (0,6–1,0 мг / кг в сутки), или липидные формы амфотерицина В (3–5 мг / кг в сутки).

При кандидемии, вызванной *C. lusitaniae*, рекомендуется флюконазол (400 мг в сутки или около 6 мг / кг в сутки) (класс рекомендаций ВП).

Лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis*

Возбудителей *Pneumocystis* первоначально относили к паразитам, но теперь на основании генетического и биохимического анализа их относят к грибам. *Pneumocystis* по-прежнему представляет большую опасность для иммунокомпрометированных больных [271]. *Pneumocystis jirovecii*, вызывающий инфекции у человека, чрезвычайно резистентен к традиционным противогрибковым препаратам, включая амфотерицин и азолы [272, 273]. К группам риска развития пневмоцистной пневмонии относятся ВИЧ-инфицированные, больные с гематологическими злокачественными заболеваниями, злокачественными опухолями, пациенты, перенесшие трансплантацию внутренних органов, и пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [274].

Иммунокомпетентные больные

Клинически значимая пневмоцистная пневмония никогда не встречается у иммунокомпетентных лиц.

Действительно, выявление *Pneumocystis jirovecii* у больного с каким-либо заболеванием требует тщательного поиска скрытой иммуносупрессии, в т. ч. недиагностированной ВИЧ-инфекции, злокачественных опухолевых и гематологических заболеваний, включая миелодиспластический синдром, приема иммуносупрессоров (ГКС, цитостатиков, антагонистов TNF- α , других иммуносупрессоров).

Иммунокомпрометированные больные

Все больные с иммуносупрессией с подтвержденной инфекцией *Pneumocystis jirovecii* нуждаются в лечении (табл. 10). Несмотря на появление новых препаратов, наиболее эффективным средством для лечения тяжелой пневмоцистной пневмонии остается триметоприм-сульфаметоксазол (класс рекомендаций А1) [274] в дозах 15–20 мг / кг в сутки триметоприма и 75–100 мг / кг в сутки сульфаметоксазола, разделенных на 4 приема. Желательно мониторировать концентрацию обоих компонентов в крови, и эксперты советуют определять эффективный уровень этих препаратов у всех больных, нуждающихся во внутривенной терапии. Лечение обычно продолжается в течение 3 нед., однако важно помнить, что ответ на терапию при пневмоцистной инфекции часто требует как минимум 7–10 дней до достижения клинического улучшения. При отсутствии улучшения или при ухудшении состояния больного по прошествии этого времени следует признать терапию 1-го ряда неэффективной. Кроме того, при использовании препаратов 1-го ряда часто возникают побочные эффекты, и больные с известной аллергией на сульфосодержащие препараты нередко не переносят это лечение.

Средствами 2-го ряда считаются примахин (30 мг в сутки) с клиндамицином (600 мг 3 раза в день) или монотерапия атоваквином (750 мг 2 раза в день). Альтернативой является пентамидин внутривенно (4 мг / кг в сутки). В последние годы снизился интерес к аэрозольному пентамидину (600 мг / кг в сутки), который теперь считается резервным препаратом для пациентов с легким или среднетяжелым течением заболевания, не переносящих другие пре-

Таблица 10
Варианты лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*

Препарат	Дозы	Путь введения	Комментарии
Триметоприм + сульфаметоксазол	5–20 мг / кг 75–100 мг / кг в сутки (в несколько приемов), обычно в течение 3 нед.	Перорально или внутривенно	Средство 1-го выбора
Примахин + клиндамицин	30 мг в сутки 600 мг 3 раза в день, обычно в течение 3 нед.	Перорально	Альтернативное лечение
Атоваквин	750 мг 2 раза в день, обычно в течение 3 нед.	Перорально	Альтернативное лечение
Пентамидин	4 мг / кг в сутки или 600 мг в сутки, обычно в течение 3 нед.	Внутривенно или в виде аэрозоля	Альтернативное лечение (аэрозоль используется редко)
ГКС в дополнение к антибиотикам	Преднизолон (или другой ГКС в эквивалентной дозе) 40 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем 40 мг в сутки в 6–11-й дни, затем 20 мг в сутки до 21-го дня лечения	Внутривенно или перорально	Назначаются больным со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания (PaO ₂ < 70 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом или альвеолярно-артериальная разница по кислороду – > 35)*

Примечание: * – настоятельно рекомендуются при пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных, однако также могут назначаться и при пневмоцистной пневмонии, не связанной с ВИЧ-инфекцией.

параты. Лабораторные данные и результаты исследований на животных показывают, что активностью в отношении пневмоцист обладают каспофунгин и родственные ему препараты [21, 22]. Однако контролируемых клинических исследований по применению каспофунгина при пневмоцистной пневмонии не проводилось.

Добавление ГКС к антибиотикам имеет особое значение у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелым и тяжелым течением пневмоцистной пневмонии при наличии гипоксемии (парциальное давление кислорода (P_{aO_2}) – < 70 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом или альвеолярно-артериальная разница по кислороду – > 35). Таким пациентам нужно назначать преднизолон 40 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем 40 мг в сутки с 6-го по 11-й дни и затем 20 мг в сутки до 21-го дня лечения (класс рекомендаций АI) [275]. Калифорнийская группа исследователей наблюдала 333 больных со СПИДом и пневмоцистной пневмонией, которые получали стандартную терапию и дополнительно в рандомизированном порядке принимали ГКС. Пациенты, лечившиеся ГКС, имели более низкий кумулятивный риск дыхательной недостаточности и смерти в течение 84 дней. Клинические преимущества снижения частоты развития дыхательной недостаточности и смерти у больных со СПИДом наблюдались только при среднетяжелом и тяжелом течении пневмоцистной пневмонии [276]. В одном ретроспективном исследовании у пациентов со СПИДом и тяжелой пневмоцистной пневмонией более благоприятный исход заболевания наблюдался при дозе преднизолона ~ 60 мг в сутки (класс рекомендаций ВII) [277]. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых клинических исследова-

ний, изучавших роль ГКС при пневмоцистной пневмонии у больных без ВИЧ-инфекции, эксперты советуют применять данные препараты у всех пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением пневмоцистной пневмонии в дозах, рекомендуемых для больных СПИДом (класс рекомендаций ВIII).

Профилактика у больных с иммуносупрессией значительно снижает риск этой инфекции. Первичная профилактика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных, включая беременных и больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (HAART), должна начинаться при количестве лимфоцитов $CD4^+ < 200$ в 1 мкл или при орофарингеальном кандидозе в анамнезе (класс рекомендаций АI) [278] (табл. 11).

Больные с предшествующей пневмоцистной пневмонией должны получать пожизненную вторичную профилактику, кроме случаев восстановления иммунитета. Профилактика прекращается при ответе на HAART, который оценивается по количеству $CD4^+$ -лимфоцитов > 200 в 1 мкл в течение 3 мес. (класс рекомендаций АI). *Ledergerber et al.* проанализировали эпизоды рецидивирующей пневмоцистной пневмонии у 325 ВИЧ-инфицированных больных после того, как число $CD4^+$ -клеток в периферической крови повысилось до уровня > 200 в 1 мкл, и не выявили ни одного рецидива в течение общего периода наблюдения длительностью 374 пациенто-лет [279]. Профилактика должна возобновляться, если количество $CD4^+$ -клеток вновь снижается до уровня < 200 в 1 мкл [274, 280].

Также профилактику следует проводить среди разных больных без ВИЧ-инфекции, получающих иммуносупрессивную терапию или имеющих приобретенный или врожденный иммунодефицит. К ним

Таблица 11
Препараты для профилактики пневмоцистной пневмонии

Препарат	Дозы	Путь введения	Комментарии
Триметоприм + сульфаметоксазол	1 таблетка с двойной дозировкой в день, или 1 таблетка с одинарной дозировкой в день, или 1 таблетка с двойной дозировкой 3 раза в нед. в течение всего периода значимой иммуносупрессии*	Перорально	Средство первого выбора Альтернативный вариант Альтернативный вариант
Дапсон	50 мг 2 раза в день или 100 мг 1 раз в день	Перорально	Убедиться, что у больного нет дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Дапсон + пириметамин + лейковорин	50 мг в день 50 мг в неделю 25 мг в неделю	Перорально	
Дапсон + пириметамин + лейковорин	200 мг в неделю 75 мг в неделю 25 мг в неделю		
Атоваквин	750 мг 2 раза в день	Перорально	Принимать вместе с жирной пищей для максимальной абсорбции
Пентамидин	300 мг в месяц	Аэрозоль	Применяется редко; при верхнедолевой локализации может вызывать рецидив

Примечание: * – при ВИЧ-инфекции профилактика начинается при количестве $CD4^+$ -клеток < 200 в 1 мкл. У больных с иммуносупрессией, но без ВИЧ-инфекции профилактика проводится в течение периода, когда доза преднизолона превышает 20 мг в сутки > 1 мес., особенно у больных с сопутствующим Т-клеточным дефектом или при назначении других цитостатиков или антагонистов TNF- α . Некоторые эксперты рекомендуют мониторировать число $CD4^+$ -клеток у больных, не имеющих СПИДа, при этом пороговым значением, определяющим необходимость в профилактике, по-прежнему является 200 клеток в 1 мкл.

относятся пациенты со злокачественными гематологическими заболеваниями, злокачественными опухолями, больные, получающие цитостатики или перенесшие трансплантацию органов [274]. Хроническая терапия ГКС, вероятно, является самым распространенным фактором риска у больных без СПИДа, у которых развивается пневмоцистная пневмония. В 1 серии наблюдений пациентов без СПИДа доза ГКС > 20 мг в сутки в течение ~ 8 нед. или дольше была связана со значительным повышением риска развития пневмоцистной пневмонии (класс рекомендаций ВП) [281]. Аналогичные наблюдения описаны для больных раком и заболеваниями соединительной ткани, получавших ГКС [282, 283]. Однако при оценке риска пневмоцистной пневмонии в целом врач должен учитывать и наличие иммунных нарушений за счет фонового заболевания, а также прием других иммуносупрессивных препаратов, особенно цитостатиков [274]. В последних исследованиях подчеркивается, что прием антагонистов TNF- α и метотрексата также повышает риск развития пневмоцистной пневмонии (класс рекомендаций ВП) [284, 285]. Областью активных исследований сегодня является лабораторный мониторинг с целью выявления пациентов без ВИЧ-инфекции с наибольшим риском развития пневмоцистной пневмонии. Некоторые исследователи предлагают мониторировать количество CD4⁺-клеток — так же, как и ВИЧ-инфицированных пациентов, но эта стратегия не может выявить всех больных с высоким риском пневмоцистной пневмонии (класс рекомендаций ВП) [274].

Основой профилактики пневмоцистной пневмонии по-прежнему остается триметоприм-сульфаметоксазол. Он может назначаться в виде 1 таблетки с двойной дозировкой 3 раза в неделю (предпочтительнее) или 1 таблетки с одинарной дозировкой 1 раз в день ежедневно. В рандомизированном контролируемом исследовании *Hughes et al.* у 92 больных с иммуносупрессией показано, что двойная дозировка, назначаемая трижды в неделю, эффективнее предотвращает развитие пневмоцистной пневмонии, чем ежедневное назначение препарата [286] (класс рекомендаций АI). Ежедневный режим может повысить комплаенс, а назначение двойной дозировки в редких случаях может сопровождаться развитием других бактериальных инфекций [274]. Альтернативными профилактическими режимами являются атоваквин (1 500 мг в сутки в 2 приема) или дапсон (100 мг в сутки) (класс рекомендаций АI) [274]. Неэффективность профилактического лечения чаще отмечалась при назначении дапсона у больных, перенесших трансплантацию [287]. Аэрозольный пентамидин (300 мг 1 раз в месяц) в качестве профилактики назначается очень редко и не рекомендуется. Получены данные, что у больных после трансплантации костного мозга профилактика с помощью аэрозольного пентамидаина может снизить выживаемость и повысить риск других инфекций [288]. В открытом исследовании с участием 843 ВИЧ-инфицированных больных с числом CD4⁺ < 200 в 1 мкл, получавших

рандомизированно один из 3 профилактических препаратов (триметоприм-сульфаметоксазол, дапсон или аэрозольный пентамидин), минимальная частота неэффективности профилактики зарегистрирована у больных, получавших триметоприм-сульфаметоксазол или высокие дозы дапсона (100 мг в сутки), при максимальной частоте неэффективности на фоне назначения аэрозольного пентамидаина с преимущественной локализацией пневмоцистной инфекции в верхней доле легкого [289]. Отсутствуют данные о применении каспофунгина и родственных ему антибиотиков для профилактики у больных с высоким риском пневмоцистной пневмонии.

Существовавшее ранее мнение о том, что в связи с угнетением костно-мозгового кроветворения триметоприм-сульфаметоксазол противопоказан для профилактики у больных, получающих лечение метотрексатом, не нашло подтверждения в новых исследованиях. Так, в одном крупном исследовании у больных, получавших до 25 мг метотрексата в неделю и профилактически триметоприм-сульфаметоксазол, миелодепрессии не наблюдалось (класс рекомендаций ВП) [290]. Таким пациентам необходимо дополнительно назначать фолиевую кислоту (1,0 мг в сутки) или лейковорин на следующий день после приема метотрексата и тщательно мониторировать клинический анализ крови и печеночные функциональные показатели не реже 1 раза в неделю в течение всего периода лечения.

Рекомендации. Иммунокомпетентные больные. Поскольку *Pneumocystis jiroveci* не вызывает клинически значимых поражений легких у иммунокомпетентных взрослых больных, при отсутствии явных заболеваний следует провести тщательный поиск скрытой иммуносупрессии (класс рекомендаций АII).

Иммуносупрессированные больные. У больных со среднетяжелой и тяжелой пневмоцистной пневмонией (PaO₂ < 70 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом, или альвеолярно-артериальная разница по кислороду — > 35, или необходимость госпитализации) рекомендуется назначение триметоприма 15–20 мг / кг в сутки и сульфаметоксазола 75–100 мг / кг в сутки, разделенных на 4 приема, в течение 3 нед. (класс рекомендаций АI).

Примечание. У больных, нуждающихся во внутривенной терапии, рекомендуется определять в крови эффективный уровень лекарств (класс рекомендаций АI).

При непереносимости вышеуказанной терапии рекомендуется примахин (30 мг в сутки) плюс клиндамицин (600 мг 3 раза в день) или внутривенный пентамидин (4 мг / кг в сутки) (класс рекомендаций ВI).

Примечание. Аэрозольный пентамидин 600 мг / кг в сутки в последние годы не используется в лечении пневмоцистной пневмонии и считается резервным препаратом для пациентов с легким или среднетяжелым течением заболевания, которые не переносят другие лекарственные средства.

ВИЧ-инфицированным больным со среднетяжелым и тяжелым течением пневмоцистной пневмо-

нии при наличии гипоксемии рекомендуется преднизолон 40 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем 40 мг в сутки с 6-го по 11-й день и затем 20 мг в сутки до 21-го дня лечения (класс рекомендаций АI).

У больных без ВИЧ-инфекции со среднетяжелым и тяжелым течением пневмоцистной пневмонии рекомендуется добавлять ГКС в тех же в дозах, что и у пациентов со СПИДом (класс рекомендаций ВII).

Больным с легкой или среднетяжелой пневмоцистной пневмонией ($\text{PaO}_2 - > 70$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом или альвеолярно-артериальная разница по кислороду $- < 35$), не нуждающимся в госпитализации, рекомендуется назначение перорального триметоприма 15–20 мг / кг в сутки и сульфаметоксазола 75–100 мг / кг в сутки в 4 приема, примахина 30 мг в сутки перорально с клиндамицином 600 мг 3 раза в день или атоваквина 750 мг 2 раза в день перорально в течение 3 нед. (класс рекомендаций АI).

Профилактика пневмоцистной пневмонии. ВИЧ-инфицированным больным с числом лимфоцитов $\text{CD4}^+ < 200$ в 1 мкл рекомендуется профилактический прием триметоприма-сульфаметоксазола по 1 таблетке с двойной дозировкой или 1 таблетке с одинарной дозировкой 1 раз в день или по одной таблетке с двойной дозировкой 3 раза в неделю до повышения количества CD4^+ до уровня > 200 в 1 мкл в течение 3 мес. (класс рекомендаций АI).

У ВИЧ-инфицированных больных с орофарингеальным кандидозом в анамнезе рекомендуется профилактическое лечение до достижения числа $\text{CD4}^+ > 200$ в 1 мкл в течение 3 мес. (класс рекомендаций АI).

У больных со злокачественными гематологическими заболеваниями и злокачественными опухолями, получающих цитостатики, у больных, перенесших трансплантацию органов, и пациентов, получающих другие иммуносупрессивные препараты по поводу воспалительных заболеваний, рекомендуется профилактика в течение всего периода иммуносупрессии с применением одного из следующих режимов:

- триметоприм-сульфаметоксазол по 1 таблетке с двойной дозировкой или 1 таблетке с одинарной дозировкой 1 раз в день или по 1 таблетке с двойной дозировкой 3 раза в неделю (класс рекомендаций АI);
- атоваквин 1 500 мг в сутки в 2 приема (класс рекомендаций АI);
- дапсон 50 мг 2 раза в день (класс рекомендаций АI);
- альтернативный режим включает дапсон 50 мг в сутки плюс пириметамин 50 мг в неделю плюс лейковорин 25 мг в неделю или дапсон 200 мг в неделю плюс пириметамин 75 мг в неделю плюс лейковорин 25 мг в неделю (класс рекомендаций ВII).

Примечание. У больных с иммуносупрессией, но без ВИЧ-инфекции профилактика желательна в течение периода, когда доза преднизолона превышает 20 мг в сутки в течение > 1 мес., особенно если у пациента имеется сопутствующий Т-клеточный дефект или он

получает другие цитостатики либо антагонисты $\text{TNF-}\alpha$. Некоторые эксперты рекомендуют для оценки потребности в профилактическом лечении у больных без СПИДа мониторировать количество CD4^+ -клеток, используя пороговое значение 200 в 1 мкл.

Применение двойной дозировки триметоприма-сульфаметоксазола может сопровождаться развитием других бактериальных инфекций [274].

Аэрозольный пентамидин (300 мг 1 раз в месяц) с профилактической целью применяется очень редко и в целом не рекомендуется.

При одновременном лечении метотрексатом или при других причинах миелодепрессии, а также у больных, получающих по поводу пневмоцистной инфекции терапию антагонистами фолатов (триметопримом-сульфаметоксазолом или дапсоном-пириметамином), рекомендуется добавление фолиевой кислоты 1,0 мг в сутки или лейковорина 25 мг в неделю на следующий день после приема метотрексата в течение всего периода профилактического лечения (класс рекомендаций ВIII).

Лечение других грибковых инфекций

Рекомендации по лечению других грибковых инфекций основаны на очень небольшом количестве работ, среди которых нет рандомизированных слепых сравнительных исследований. Основные микозы в данной категории включают в себя зигомикозы (в т. ч. заболевания, вызванные *Rhizopus*, *Mucormycosis*, *Cunninghamella* и другими грибами), галогифомикозы (в т. ч. заболевания, вызванные *Paecilomyces*, *Fusarium* и *Scedosporium*), феогифомикозы (в т. ч. заболевания, вызванные черной плесенью, например *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exophiala* и *Alternaria*) и инфекции, обусловленные *Trichosporon*. Важно, что в посевах материала из дыхательных путей можно выделить множество грибов, которые способны контаминировать, колонизировать или вызывать заболевание, особенно у иммуноскомпрометированных пациентов. Определение значения выявленных грибов требует их точной идентификации и диагностического поиска для исключения соответствующих заболеваний и в некоторых случаях консультации инфекциониста. Выбрать лечебную тактику помогут принципы, основанные на клиническом опыте экспертов и результатах некоторых открытых клинических исследований (табл. 12). При большинстве инфекций применяется 3-компонентная стратегия эрадикации.

Большинство редких и новых грибковых инфекций поражают иммуноскомпрометированных пациентов. Таким образом, основная стратегия по лечению этих заболеваний заключается в максимальном снижении дозы иммуносупрессивных препаратов, назначении иммуностимуляторов и / или быстром контроле фоновых заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и / или нейтропения на фоне химиотерапии. Однако при ведении больных с аллергическими грибковыми синуситами, вызванными

Таблица 12
Рекомендации по лечению других грибковых инфекций

Гриб	Основная терапия	Альтернативная терапия
Зигимицеты	Липидные формы амфотерицина В (5 мг / кг в сутки) или амфотерицина В дезоксихолат (0,7–1,0 мг / кг в сутки)*, **	Позаконазол (400 мг 2 раза в день или 200 мг 4 раза в день перорально; только некоторые штаммы полностью чувствительны к этому препарату)*, **
<i>Paecilomyces / Trichosporon</i>	Вориконазол*, **	Позаконазол*, **
<i>Fusarium</i>	Вориконазол или позаконазол или липидные формы амфотерицина В*, **	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Вориконазол (200 мг внутривенно или перорально 2 раза в день) или позаконазол (200 мг 4 раза в день)	
<i>Scedosporium prolificans</i>	Нет постоянной противогрибковой терапии**	
<i>Phaeoophomycosis</i>	Итраконазол или вориконазол (200 мг 2 раза в день перорально)*, **	Позаконазол (200 мг 4 раза в день), флуцитозин (100 мг / кг в сутки)*, **

Примечание: * – точная доза и длительность лечения этой инфекции, встречающейся с возрастающей частотой, не определены, для уточнения этих параметров следует проконсультироваться у специалиста по инфекционным заболеваниям; ** – ни один из этих препаратов не исследовался в доказательных рандомизированных сравнительных исследованиях. Рекомендации основаны на клиническом опыте и изучении чувствительности грибов *in vitro*.

черной плесенью, следует учитывать нарушения иммунитета при назначении таких иммуносупрессоров, как иГКС или сГКС, с противогрибковыми препаратами или без них [291]. Второй лечебной стратегией является хирургическое удаление некротизированных тканей, кист или истинных абсцессов. Хирургическое лечение имеет особенно большое значение при ангиоинвазивном зигомикозе с некрозом тканей, а также при кистах и абсцессах, образующихся при инфекции черной плесени. Третья стратегия заключается в использовании специфических противогрибковых препаратов как в виде местной терапии при грибковом кератите и / или раневой инфекции во время хирургической обработки, так и системно при инвазивных заболеваниях. При выборе противогрибковых препаратов при редких и новых плесневых инфекциях способен помочь метод определения чувствительности грибов *in vitro* М38А Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), хотя он и не коррелирует с клиническим исходом.

Общие положения клинических рекомендаций относительно противогрибковой терапии редких и новых грибковых инфекций включают амфотерицина В дезоксихолат в дозе 0,7–1,0 мг / кг в сутки как препарат выбора при зигомикозе (класс рекомендаций АII). Однако клинический опыт последних лет подтверждает применение липидных форм амфотерицина В (липосомального амфотерицина В и липидного комплекса амфотерицина В) в дозе 5 мг / кг в сутки со сходной эффективностью, но меньшей токсичностью [292–294]. Фактически эти липидные препараты амфотерицина В могут рассматриваться как терапия 1-й линии (класс рекомендаций АII). Недавнее ретроспективное исследование также получило доказательства в пользу быстрого начала лечения амфотерицином при зигомикозе. Результаты исследования показали, что отсрочка лечения с использованием амфотерицина В (например, начало лечения через ~ 6 ч после постановки диагноза) приводит к 2-кратному увеличению летальности в течение 12 нед. после постановки диагноза по сравнению с ранним началом терапии (82,9 % и 48,6 %

соответственно; $p = 0,008$) [295]. При непереносимости или рефрактерности больных с зигомикозом к амфотерицину альтернативой является позаконазол 400 мг 2 раза в день или 200 мг 4 раза в день перорально; желательнее мониторировать концентрацию препарата в крови (класс рекомендаций ВII) [296, 297]. Однако только некоторые зигимицеты полностью чувствительны к позаконазолу. При фузариозах липидные формы амфотерицина В, вориконазол и позаконазол имеют одинаковую эффективность, и выбор противогрибкового препарата диктуется клинической ситуацией (класс рекомендаций ВII) [44, 293, 296, 298, 299]. При сседоспориозах режим лечения зависит от вида гриба. При инфекции *S. apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) препаратом выбора является вориконазол в дозе 200 мг 2 раза в день внутривенно или перорально (класс рекомендаций ВII) [44, 298]. Заболевание, вызванное *S. prolificans*, требует индивидуального подбора лечения – возможно, комбинированного (например, азола и тербинафин), т. к. этот гриб относительно резистентен ко всем классам противогрибковых антибиотиков (класс рекомендаций СIII) [44, 292, 298, 300]. Инфекции черной плесени (феогифомикозы) могут успешно лечиться итраконазолом или вориконазолом 200 мг 2 раза в день перорально или позаконазолом 400 мг 2 раза в день перорально в качестве средств 1-го ряда (класс рекомендаций ВII) [44, 296, 298, 301, 302]. В комбинированной терапии тяжелых феогифомикозов применяется флуцитозин в дозе 100 мг / кг в сутки, которая корректируется при нарушениях почечной функции (класс рекомендаций СIII), и эта комбинированная терапия может быть особенно эффективной при феогифомикозе ЦНС [303]. При трихоспоронозах (*Trichosporon spp.* и *Geotrichum capitatum*) [304] и инфекции *Paecilomyces* особое внимание следует обращать на восстановление иммунитета. Однако в описаниях клинических случаев и исследованиях *in vitro* показано, что могут успешно использоваться триазолы с широким спектром действия, такие как вориконазол, позаконазол и итраконазол, хотя некоторые препараты могут оказаться неэффективными (класс рекомендаций ВIII) [44].

Роль эхинокандинов в лечении этих нечастых инфекций пока не определена.

Точные дозы и длительность лечения этих новых и редких инфекций также не выявлены, эти параметры определяются после консультации опытного инфекциониста. Описания клинических случаев показали эффективность дополнительного назначения иммуностимуляторов, например цитокинов [305]. Таким образом, колониестимулирующие факторы или интерферон- γ могут применяться на индивидуальной основе. Лечение крайне редких грибковых инфекций должно проводиться на основании чувствительности возбудителя *in vitro* и / или клинического опыта, описанного в литературе, либо совета консультанта. Очень важно правильно идентифицировать возбудителя для принятия корректного клинического решения.

Рекомендации. Больным с зигомикозом рекомендуются липидные формы амфотерицина В 5 мг / кг в сутки или амфотерицина В дезоксихолата 0,7–1,0 мг / кг в сутки (класс рекомендаций ВП).

Примечание. Только некоторые зигомикеты полностью чувствительны к позаконазолу.

Пациентам с фузариозом рекомендуются липидные формы амфотерицина В, вориконазол или позаконазол (класс рекомендаций ВП). Точные дозы препаратов и длительность терапии не установлены, не имеют доказательной базы и во многом определяются по чувствительности возбудителя *in vitro*. Таким образом, для выбора тактики лечения рекомендуется консультация опытного инфекциониста (класс рекомендаций ВП).

При сцедоспорозах, вызванных *S. apiospermum*, показан вориконазол 200 мг 2 раза в день внутривенно или перорально (класс рекомендаций ВП). Длительность терапии не определена и зависит от тщательного мониторинга клинического ответа на лечение. При сцедоспорозах, вызванных *S. proliferans*, ни один режим лечения не может быть рекомендован на постоянной основе (класс рекомендаций СП). В этих случаях рекомендуется консультация эксперта-инфекциониста для принятия клинического решения (класс рекомендаций ВП).

При феогифомикозах может применяться итраконазол или вориконазол 200 мг 2 раза в день перорально или позаконазол 400 мг 2 раза в день перорально (класс рекомендаций ВП). Длительность терапии не определена и зависит от тщательного мониторинга клинического ответа на лечение. Рекомендуется консультация опытного инфекциониста для принятия клинического решения (класс рекомендаций ВП).

Примечание. При тяжелых феогифомикозах назначается флуцитозин в дозе 100 мг / кг в сутки, которая корректируется при нарушениях почечной функции, в комбинации с другими противогрибковыми препаратами, указанными выше. Это лечение может быть особенно эффективным при феогифомикозе центральной нервной системы.

При трихоспоронозах (*Trichosporon spp.* и *Geotrichum capitatum*) [304] и инфекции *Paecilomyces* особое

внимание следует обращать на восстановление иммунитета, однако в описаниях клинических случаев и исследованиях *in vitro* показано, что триазолы с широким спектром действия, такие как вориконазол, позаконазол и итраконазол, могут успешно использоваться в лечении, хотя некоторые препараты могут оказаться неэффективными (класс рекомендаций ВП) [44]. Точные дозы препаратов и длительность лечения этих новых и редких инфекций также не установлены, эти параметры определяются после консультации опытного инфекциониста.

Дополнительные вопросы терапии

В большинстве случаев грибковой инфекции применяется 3-компонентная стратегия эрадикации.

1. В связи с тем, что большинство редких и новых грибковых инфекций поражают иммуносупрессивных пациентов, основная стратегия по лечению этих заболеваний заключается в максимальном снижении дозы иммуносупрессивных препаратов, назначении иммуностимуляторов и / или быстром контроле фоновых заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и / или нейтропения на фоне химиотерапии. Однако при ведении больных с аллергическим грибковым синуситом, вызванным черной плесенью, следует учитывать нарушения иммунитета при применении иммуносупрессоров, таких как иГКС, сГКС топические ГКС, с противогрибковыми препаратами или без них, местно или системно [291].
2. Второй лечебной стратегией является хирургическое удаление некротизированных тканей, кист или истинных абсцессов. Хирургическое лечение имеет особенно большое значение при ангиоинвазивном зигомикозе с некрозом тканей, а также при кистах и абсцессах, образующихся при инфекции черной плесени.
3. Третья стратегия ведения больных с редкими и новыми грибковыми инфекциями заключается в использовании специфических противогрибковых препаратов как в виде местной терапии при грибковом кератите и / или раневой инфекции во время хирургической обработки, так и системно при инвазивных заболеваниях. При выборе противогрибковых препаратов при редких и новых плесневых инфекциях может помочь метод определения чувствительности грибов *in vitro* M38A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), хотя он и не коррелирует с клиническим исходом.

Словарь терминов

Азоловые противогрибковые препараты — класс противогрибковых антибиотиков, имеющих 5-членную гетероциклическую структуру, содержащую по крайней мере 1 неуглеродный атом, такой как азот, кислород или сера. Азоловые противогрибковые препараты подавляют 14- α -деметилазу, которая синтезирует эргостерол в плазматической мембране гриба. Типичными представителями

азолов являются итраконазол, флюконазол, вориконазол и позаконазол.

Дрожжевые базидиомицеты – эти грибы имеют споры на базидии, с которыми связано их размножение. Эта группа включает в себя ржавчинный гриб, головню и некоторые виды шампиньонов. Заболевания человека чаще всего связаны с *Cryptococcus*.

Диморфные грибы – при комнатной температуре обычно существуют в форме плесени (или гифов / филаментов), при температуре тела растут в форме дрожжей. К диморфным грибам, вызывающим заболевания человека, относятся *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Candida albicans*.

Эхинокандины – противогрибковые препараты, представляющие собой крупные липопептидные молекулы, которые подавляют синтез β -(1,3)-глюкана, тем самым повреждая стенку грибковой клетки. Эхинокандины обладают быстрым фунгицидным эффектом в отношении большинства представителей *Candida* и фунгистатическим в отношении *Aspergillus spp.* Типичные препараты группы эхинокандинов – каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин.

Плесени – грибковые микроорганизмы, растущие в форме многоклеточных филаментов, которые называются гифами.

Полиеновые противогрибковые препараты – содержат множественные конъюгированные связи, соединяющие стеролы в мембране грибковой клетки, главным образом эргостерол, что приводит к вытеканию жидкости из клетки и ее гибели. Среди типичных представителей этого класса – амфотерицина В дезоксихолат и липидные формы амфотерицина.

Дрожжи – эукариотические грибковые микроорганизмы. Большинство дрожжей размножаются бесполом путем, хотя некоторые виды имеют половое деление. Дрожжи в целом являются одноклеточными, но некоторые представители имеют многоклеточные формы за счет продукции нитей, соединяющих отпочковавшиеся клетки, известные как псевдогифы. При температуре тела вид дрожжевого гриба чаще всего имеет *Candida albicans*.

Литература

1. McGowan J.E. Jr., Chesney P.J., Crossley K.B., LaForce F.M. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working group on steroid use, antimicrobial agents committee, Infectious Diseases Society of America. J. Infect. Dis. 1992; 165: 1–13.
2. Sobel J.D. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. For the mycoses study group, Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 652.
3. Schunemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ats guidelines and recommendations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 605–614.
4. Schunemann H.J., Osborne M., Moss J. et al. An official American Thoracic Society policy statement: managing

conflict of interest in professional societies. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2009; 180: 564–580.

5. Barcia J.P. Hyperkalemia associated with rapid infusion of conventional and lipid complex formulations of amphotericin B. Pharmacotherapy 1998; 18: 874–876.
6. Wright D.G., Robichaud K.J., Pizzo P.A., Deisseroth A.B. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. N. Engl. J. Med 1981; 304: 1185–1189.
7. Goren M.P., Viar M.J., Shenep J.L. et al. Monitoring serum aminoglycoside concentrations in children with amphotericin B nephrotoxicity. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988; 7: 698–703.
8. Mayer J., Doubek M., Doubek J. et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. J. Infect. Dis. 2002; 186: 379–388.
9. Nivoix Y., Ubeaud-Sequier G., Engel P. et al. Drugdrug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. Curr. Drug Metab. 2009; 10: 395–409.
10. Willems L., van der Geest R., de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. J. Clin. Pharm. Ther. 2001; 26: 159–169.
11. Stevens D.A. Ketoconazole metamorphosis: an antimicrobial becomes an endocrine drug. Arch. Intern. Med. 1985; 145: 813–815.
12. Zonios D.I., Bennett J.E. Update on azole antifungals. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2008; 29: 198–210.
13. Stevens D.A. Itraconazole in cyclodextrin solution. Pharmacotherapy 1999; 19: 603–611.
14. Toon S., Ross C.E., Gokal R., Rowland M. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. Br. J. Clin. Pharmacol. 1990; 29: 221–226.
15. Pascual A., Calandra T., Bolay S. et al. Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 201–211.
16. Schwartz S., Milatovic D., Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. Br. J. Haematol. 1997; 97: 663–665.
17. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 2–12.
18. Stevens D.A., Rendon A., Gaona-Flores V. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. Chest 2007; 132: 952–958.
19. Ullmann A.J., Cornely O.A. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. Curr. Opin. Infect. Dis. 2006; 19: 571–576.
20. Raad I.I., Graybill J.R., Bustamante A.B. et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. Clin. Infect. Dis. 2006; 42: 1726–1734.
21. Powles M.A., Liberator P., Anderson J. et al. Efficacy of MK-991 (1-743, 872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 1985–1989.
22. Kottom T.J., Limper A.H. Cell wall assembly by *Pneumocystis carinii*: evidence for a unique gsc-1 subunit mediating beta-1,3-glucan deposition. J. Biol. Chem. 2000; 275: 40628–40634.

23. Joseph J.M., Jain R., Danziger L.H. Micafungin: a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 53–67.
24. Croft D.R., Trapp J., Kernstine K. et al. Fdg-pet imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer* 2002; 36: 297–301.
25. Olson E.J., Utz J.P., Prakash U.B. Therapeutic bronchoscopy in broncholithiasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 766–770.
26. Menivale F., Deslee G., Vallerand H. et al. Therapeutic management of broncholithiasis. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1774–1776.
27. Loyd J.E., Tillman B.F., Atkinson J.B., Des Prez R.M. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 295–310.
28. Hackstein N., Fegbeutel C., Rau W.S. Idiopathic mediastinal fibrosis as differential diagnosis of mediastinal structures. *Rofo* 2004; 176: 1510–1511.
29. Savelli B.A., Parshley M., Morganroth M.L. Successful treatment of sclerosing cervicitis and fibrosing mediastinitis with tamoxifen. *Chest* 1997; 111: 1137–1140.
30. Doyle T.P., Loyd J.E., Robbins I.M. Percutaneous pulmonary artery and vein stenting: a novel treatment for mediastinal fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 657–660.
31. Manali E.D., Saad C.P., Krizmanich G., Mehta A.C. Endobronchial findings of fibrosing mediastinitis. *Respir. Care* 2003; 48: 1038–1042.
32. Brodsky A.L., Gregg M.B., Loewenstein M.S. et al. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am. J. Med.* 1973; 54: 333–342.
33. Johnson P.C., Wheat L.J., Cloud G.A. et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 105–109.
34. Wheat J., Hafner R., Korzun A.H. et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS clinical trial group. *Am. J. Med.* 1995; 98: 336–342.
35. Wheat J., Hafner R., Wulfsohn M. et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 610–616.
36. Goldman M., Zackin R., Fichtenbaum C.J. et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 1485–1489.
37. Breton G., Adle-Biassette H., Therby A. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in hiv-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2006; 20: 119–121.
38. McKinsey D.S., Wheat L.J., Cloud G.A. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 1049–1056.
39. Wood K.L., Hage C.A., Knox K.S. et al. Histoplasmosis after treatment with antitumor necrosis factor- α therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1279–1282.
40. Goodwin R.A. Jr, Shapiro J.L., Thurman G.H. et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 1–33.
41. Parker J.D., Sarosi G.A., Doto I.L. et al. Treatment of chronic pulmonary histoplasmosis. *N. Engl. J. Med* 1970; 283: 225–229.
42. Kennedy C.C., Limper A.H. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 252–258.
43. Dismukes W.E., Bradsher R.W. Jr, Cloud G.C. et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis: Niaid mycoses study group. *Am. J. Med.* 1992; 93: 489–497.
44. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J. et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1122–1131.
45. Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J. Infect.* 2007; 54: 319–327.
46. Li R.K., Ciblak M.A., Nordoff N. et al. In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 1734–1736.
47. Connolly P., Wheat J., Schnitzlein-Bick C. et al. Comparison of a new triazole antifungal agent, schering 56592, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis in immunocompetent mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 322–328.
48. Clark B., Foster R., Tunbridge A., Green S. A. Case of disseminated histoplasmosis successfully treated with the investigational drug posaconazole. *J. Infect.* 2005; 51: e177–e180.
49. Kohler S., Wheat L.J., Connolly P. et al. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin b for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 1850–1854.
50. Dall L., Salzman G. Treatment of pulmonary sporotrichosis with ketoconazole. *Rev. Infect. Dis.* 1987; 9: 795–798.
51. Mercurio M.G., Elewski B.E. Therapy of sporotrichosis. *Semin. Dermatol.* 1993; 12: 285–289.
52. Kauffman C.A. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 981–985.
53. Sharkey-Mathis P.K., Kauffman C.A., Graybill J.R. et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole: Niaid mycoses study group. *Am. J. Med.* 1993; 95: 279–285.
54. Lemos L.B., Baliga M., Guo M. Acute respiratory distress syndrome and blastomycosis: presentation of nine cases and review of the literature. *Ann. Diagn. Pathol.* 2001; 5: 1–9.
55. Sarosi G.A., Davies S.F. Blastomycosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120: 911–938.
56. Pappas P.G., Pottage J.C., Powderly W.G. et al. Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 847–853.
57. Pappas P.G., Threlkeld M.G., Bedsole G.D. et al. Blastomycosis in immunocompromised patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 311–325.
58. Chapman S.W., Bradsher R.W. Jr, Campbell G.D. Jr et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis: Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 679–683.
59. Saiz P., Gitelis S., Virkus W. et al. Blastomycosis of long bones. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; 255–259.
60. Wiesman I.M., Podbielski F.J., Hernan M.J. et al. Thoracic blastomycosis and empyema. *JSL S* 1999; 3: 75–78.
61. Hadjipavlou A.G., Mader J.T., Nauta H.J. et al. Blastomycosis of the lumbar spine: case report and review of the literature, with emphasis on diagnostic laboratory tools and management. *Eur. Spine. J.* 1998; 7: 416–421.
62. Saccente M., Abernathy R.S., Pappas P.G. et al. Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess: report of eight cases and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 413–418.

63. Bradsher R.W. Therapy of blastomycosis. *Semin. Respir. Infect.* 1997; 12: 263–267.
64. Ralph E.D., Plaxton W.R., Sharpe M.D. Treatment of severe pulmonary blastomycosis with oral itraconazole: case report. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 1336–1337.
65. Parker J.D., Doto I.L., Tosh F.E. A decade of experience with blastomycosis and its treatment with amphotericin B: a national communicable disease center cooperative mycoses study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 895–902.
66. Chowfin A., Tight R., Mitchell S. Recurrent blastomycosis of the central nervous system: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 969–971.
67. Cook P.P. Amphotericin B. lipid complex for the treatment of recurrent blastomycosis of the brain in a patient previously treated with itraconazole. *South Med. J.* 2001; 94: 548–549.
68. Pappas P.G., Bradsher R.W., Kauffman C.A. et al. Treatment of blastomycosis with higher doses of fluconazole: the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 200–205.
69. Pappas P.G., Bradsher R.W., Chapman S.W. et al. Treatment of blastomycosis with fluconazole: a pilot study. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 267–271.
70. Sorensen K.N., Clemons K.V., Stevens D.A. Murine models of blastomycosis, coccidioidomycosis, and histoplasmosis. *Mycopathologia* 1999; 146: 53–65.
71. Sugar A.M., Liu X.P. Efficacy of voriconazole in treatment of murine pulmonary blastomycosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 601–604.
72. Bakleh M., Aksamit A.J., Tleyjeh I.M., Marshall W.F. Successful treatment of cerebral blastomycosis with voriconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: e69–e71.
73. Borgia S.M., Fuller J.D., Sarabia A., El-Helou P. Cerebral blastomycosis: a case series incorporating voriconazole in the treatment regimen. *Med. Mycol.* 2006; 44: 659–664.
74. Morgan D., Young R.F., Chow A.W. et al. Recurrent intracerebral blastomycotic granuloma: diagnosis and treatment. *Neurosurgery* 1979; 4: 319–324.
75. Lahm T., Neese S., Thornburg A.T. et al. Corticosteroids for blastomycosis-induced ARDS: a report of two patients and review of the literature. *Chest* 2008; 133: 1478–1480.
76. Schwarz E.B., Postlethwaite D.A., Hung Y.Y., Armstrong M.A. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 370–376.
77. Chandrasekar P.H. Increased dose of echinocandins for invasive fungal infections: bonanza for the patient or the pharmaceutical industry? *Bone Marrow. Transplant.* 2007; 39: 129–131.
78. Galgiani J.N., Ampel N.M., Blair J.E. et al. Coccidioidomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1217–1223.
79. Valdivia L., Nix D., Wright M. et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 958–962.
80. Galgiani J.N., Ampel N.M., Catanzaro A. et al. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis: Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 658–661.
81. Bergstrom L., Yocum D.E., Ampel N.M. et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthr. and Rheum.* 2004; 50: 1959–1966.
82. Ampel N.M., Wieden M.A., Galgiani J.N. Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 897–911.
83. Gifford M.A., Buss W.C., Douds R.J. Data on coccidioides fungus infection, Kern county, 1901–1936. in: Annual report Kern County Health Department for the fiscal year July 1, 1936, to June 30, 1937. Bakersfield, CA; 1937. 39–54.
84. Dewsnap D.H., Galgiani J.N., Graybill J.R. et al. Is it ever safe to stop azole therapy for Coccidioides immitis meningitis? *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 305–310.
85. Stevens D.A., Shatsky S.A. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioid meningitis. *Semin. Respir. Infect.* 2001; 16: 263–269.
86. Catanzaro A., Fierer J., Friedman P.J. Fluconazole in the treatment of persistent coccidioidomycosis. *Chest* 1990; 97: 666–669.
87. Galgiani J.N., Catanzaro A., Cloud G.A. et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, non-meningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 676–686.
88. Graybill J.R., Stevens D.A., Galgiani J.N. et al. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis: Naiad Mycoses Study Group. *Am. J. Med.* 1990; 89: 282–290.
89. Anstead G.M., Corcoran G., Lewis J. et al. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1770–1776.
90. Cortez K.J., Walsh T.J., Bennett J.E. Successful treatment of coccidioid meningitis with voriconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1619–1622.
91. Prabhu R.M., Bonnell M., Currier B.L., Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: e74–e77.
92. Shikanai-Yasuda M.A., Benard G., Higaki Y. et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med. Mycol.* 2002; 40: 411–417.
93. Queiroz-Telles F., Goldani L.Z., Schlamm H.T. et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1462–1469. *Am. Thorac. Soc. Doc.* 123.
94. Byrnes E.J. III, Bildfell R.J., Frank S.A. et al. Molecular evidence that the range of the Vancouver Island outbreak of *Cryptococcus gattii* infection has expanded into the Pacific northwest in the United States. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1081–1086.
95. Granger D.L., Perfect J.R., Durack D.T. Virulence of *Cryptococcus neoformans*: regulation of capsule synthesis by carbon dioxide. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 508–516.
96. Chaskes S., Frases S., Cammer M. et al. Growth and pigment production on d-tryptophan medium by *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, and *Candida albicans*. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 255–264.
97. Hoang L.M., Maguire J.A., Doyle P. et al. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997–2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53: 935–940.
98. Kidd S.E., Hagen F., Tschärke R.L. et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 17258–17263.
99. Rozenbaum R., Goncalves A.J. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 369–380.
100. Aberg J.A., Mundy L.M., Powderly W.G. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115: 734–740.

101. Zlupko G.M., Fochler F.J., Goldschmidt Z.H. Pulmonary cryptococcosis presenting with multiple pulmonary nodules. *Chest* 1980; 77: 575.
102. Khoury M.B., Godwin J.D., Ravin C.E. et al. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *Am. J. Roentgenol.* 1984; 142: 893–896.
103. Penmetsa S., Rose T.A., Crook E.D. Rapid respiratory deterioration and sudden death due to disseminated cryptococcosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *South. Med. J.* 1999; 92: 927–929.
104. Nadrous H.F., Antonios V.S., Terrell C.L., Ryu J.H. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2003; 124: 2143–2147.
105. Vilchez R.A., Linden P., Lacomis J., Costello P. et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Chest* 2001; 119: 1865–1869.
106. Pappas P.G., Perfect J.R., Cloud G.A. et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 690–699.
107. Dromer F., Mathoulin S., Dupont B. et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: S154–S160.
108. Gomez-Lopez A., Zaragoza O., Dos Anjos Martins M. et al. In vitro susceptibility of *Cryptococcus gattii* clinical isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14: 727–730.
109. Majid A.A. Surgical resection of pulmonary cryptococcomas in the presence of cryptococcal meningitis. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.* 1989; 34: 332–333.
110. Smith F.S., Gibson P., Nicholls T.T., Simpson J.A. Pulmonary resection for localized lesions of cryptococcosis (torulosis): a review of eight cases. *Thorax* 1976; 31: 121–126.
111. Vilchez R.A., Irish W., Lacomis J. et al. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients at a tertiary care medical center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 308–312.
112. Mody C.H., Toews G.B., Lipscomb M.F. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. *Infect. and Immun.* 1988; 56:7–12.
113. Mody C.H., Toews G.B., Lipscomb M.F. Treatment of murine cryptococcosis with cyclosporin-A in normal and athymic mice. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 8–13.
114. Blankenship J.R., Singh N., Alexander B.D., Heitman J. *Cryptococcus neoformans* isolates from transplant recipients are not selected for resistance to calcineurin inhibitors by current immunosuppressive regimens. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 464–467.
115. Hage C.A., Wood K.L., Winer-Muram H.T. et al. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Chest* 2003; 124: 2395–2397.
116. Shrestha R.K., Stoller J.K., Honari G. et al. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir. Care* 2004; 49: 606–608.
117. Arend S.M., Kuijper E.J., Allaart C.F. et al. Cavitating pneumonia after treatment with infliximab and prednisone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23: 638–641.
118. Nath D.S., Kandaswamy R., Gruessner R. et al. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 934–936.
119. Sider L., Westcott M.A. Pulmonary manifestations of cryptococcosis in patients with AIDS: CT features. *J. Thorac. Imag.* 1994; 9: 78–84.
120. Cameron M.L., Bartlett J.A., Gallis H.A., Waskin H.A. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13: 64–67.
121. Zinck S.E., Leung A.N., Frost M. et al. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26: 330–334.
122. van der Horst C.M., Saag M.S., Cloud G.A. et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 15–21.
123. Denning D.W., Tucker R.M., Hanson L.H. et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2301–2308.
124. de Gans J., Portegies P., Tiessens G. et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992; 6: 185–190.
125. Bennett J.E., Dismukes W.E., Duma R.J. et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 126–131.
126. Dismukes W.E., Cloud G., Gallis H.A. et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 334–341.
127. White M., Cirrincione C., Blevins A., Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J. Infect. Dis.* 1992; 165: 960–963.
128. Saag M.S., Powderly W.G., Cloud G.A. et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis: the NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 83–89.
129. Bicanic T., Wood R., Meintjes G. et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 123–130.
130. Larsen R.A., Bauer M., Thomas A.M., Graybill J.R. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004; 48: 985–991.
131. Brouwer A.E., Rajanuwong A., Chierakul W. et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1764–1767.
132. Coker R.J., Viviani M., Gazzard B.G. et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (ambisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS* 1993; 7: 829–835.
133. Leenders A.C., Reiss P., Portegies P. et al. Liposomal amphotericin B (ambisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997; 11: 1463–1471.
134. Diamond D.M., Bauer M., Daniel B.E. et al. Amphotericin B colloidal dispersion combined with flucytosine with or without fluconazole for treatment of murine cryptococcal meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 528–533.
135. Bozzette S.A., Larsen R.A., Chiu J. et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome: California Collaborative Treatment Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 580–584.
136. Saag M.S., Cloud G.A., Graybill J.R. et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for

- AIDS-associated cryptococcal meningitis: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 291–296.
137. Powderly W.G., Saag M.S., Cloud G.A. et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: The Niaid AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 793–798.
 138. Alves S.H., Lopes J.O., Costa J.M., Klock C. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 1997; 39: 359–361.
 139. Armengou A., Porcar C., Mascaro J., Garcia-Bragado F. Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 1337–1338.
 140. Birley H.D., Johnson E.M., McDonald P. et al. Azole drug resistance as a cause of clinical relapse in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *Int. J. STD AIDS* 1995; 6: 353–355.
 141. Friese G., Discher T., Fussle R. et al. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. *AIDS* 2001; 15: 2344–2345.
 142. King M.D., Perlino C.A., Cinnamon J., Jernigan J.A. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int. J. STD AIDS* 2002; 13: 724–726.
 143. Jenny-Avital E.R., Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: e128–e133.
 144. Shelburne S.A. III, Darcourt J., White A.C. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1049–1052.
 145. Mussini C., Pezzotti P., Miro J.M. et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 565–571.
 146. Vibhagool A., Sungkanuparph S., Mootsikapun P. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1329–1331.
 147. Rambelarisoa J., Batisse D., Thiebaut J.B. et al. Intramedullary abscess resulting from disseminated cryptococcosis despite immune restoration in a patient with AIDS. *J. Infect.* 2002; 44: 185–188.
 148. Breton G., Seilhean D., Cherin P. et al. Paradoxical intracranial cryptococcoma in a human immunodeficiency virus-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. *Am. J. Med.* 2002; 113: 155–157.
 149. Krishnarao T.V., Galgiani J.N. Comparison of the in vitro activities of the echinocandin ly303366, the pneumocandin mk-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1957–1960.
 150. Feldmesser M., Kress Y., Mednick A., Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 1791–1795.
 151. Brummer E., Kamei K., Miyaji M. Anticryptococcal activity of voriconazole against *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* vs var. *neoformans*: comparison with fluconazole and effect of human serum. *Mycopathologia* 1998; 142: 3–7.
 152. Sabatelli F., Patel R., Mann P.A. et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 2009–2015.
 153. Sabbatani S., Manfredi R., Pavoni M. et al. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic hiv-negative patient, after fluconazole failure. *Mycopathologia* 2004; 158: 165–171.
 154. Pappas P.G., Bustamante B., Ticona E. et al. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J. Infect. Dis.* 2004; 189: 2185–2191.
 155. Fessler R.D., Sobel J., Guyot L. et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1998; 17: 137–142.
 156. Graybill J.R., Sobel J., Saag M. et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with aids and cryptococcal meningitis: the Niaid Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 47–54.
 157. Johnston S.R., Corbett E.L., Foster O. et al. Raised intracranial pressure and visual complications in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *J. Infect.* 1992; 24: 185–189.
 158. Liliang P.C., Liang C.L., Chang W.N. et al. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 673–678.
 159. Liliang P.C., Liang C.L., Chang W.N. et al. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: E64–E68.
 160. Park M.K., Hospenthal D.R., Bennett J.E. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 629–633.
 161. Macsween K.F., Bicanic T., Brouwer A.E. et al. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J. Infect.* 2005; 51: e221–e224.
 162. Manosuthi W., Sungkanuparph S., Chottanapund S. et al. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. *Int. J. STD AIDS* 2008; 19: 268–271.
 163. Newton P.N., Thai le H., Tip N.Q. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 769–772.
 164. Seaton R.A., Verma N., Naraqi S. et al. The effect of corticosteroids on visual loss in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; 91: 50–52.
 165. Singh N., Lortholary O., Alexander B.D. et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1756–1761.
 166. Ecevit I.Z., Clancy C.J., Schmalfluss I.M., Nguyen M.H. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better dis-

- ease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1443–1447.
167. Perfect J.R., Cox G.M., Lee J.Y. et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1824–1833.
 168. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M. et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group Medicine (Baltimore) 2000; 79: 250–260.
 169. Soubani A.O., Chandrasekar P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988–1999.
 170. Marr K.A., Crippa F., Leisenring W. et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 1527–1533.
 171. Winston D.J., Maziarz R.T., Chandrasekar P.H. et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 705–713.
 172. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 335–347. *American Thoracic Society Documents* 125.
 173. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 348–359.
 174. van Burik J.A., Ratanatharathorn V., Stepan D.E. et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1407–1416.
 175. Centers for disease control and prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46: 1–79.
 176. Mennink-Kersten M.A., Verweij P.E. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2006; 20: 711–727.
 177. Maertens J., Theunissen K., Verhoef G. et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1242–1250.
 178. Hebart H., Klingspor L., Klingebiel T. et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-sct. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 553–561.
 179. Cordonnier C., Pautas C., Maury S. et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1042–1051.
 180. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*: Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 696–709.
 181. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 408–415.
 182. Steinbach W.J., Stevens D.A., Denning D.W., Moss R.B. Advances against aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: S155–S156.
 183. Wong-Beringer A., Jacobs R.A., Guglielmo B.J. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 603–618.
 184. Graybill J.R., Tollemar J., Torres-Rodriguez J.M. et al. Antifungal compounds: controversies, queries and conclusions. *Med. Mycol.* 2000; 38: 323–333.
 185. Dix S.P., Andriole V.T. Lipid formulations of amphotericin B. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 2000; 20: 1–23.
 186. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (ambiloader trial). *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 1289–1297.
 187. Iwen P.C., Rupp M.E., Langnas A.N. et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1092–1097.
 188. Cuenca-Estrella M., Rodriguez-Tudela J.L., Mellado E. et al. Comparison of the in-vitro activity of voriconazole (uk-109,496), itraconazole and amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 531–533.
 189. Clancy C.J., Nguyen M.H. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 573–575.
 190. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (uk-109, 496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 198–202.
 191. Espinel-Ingroff A., Boyle K., Sheehan D.J. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia* 2001; 150: 101–115.
 192. Verweij P.E., Mensink M., Rijs A.J. et al. In-vitro activities of amphotericin B, itraconazole and voriconazole against 150 clinical and environmental *Aspergillus fumigatus* isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 389–392.
 193. Sutton D.A., Sanche S.E., Revankar S.G. et al. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 2343–2345.
 194. Cacciapuoti A., Loebenberg D., Corcoran E. et al. In vitro and in vivo activities of sch 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 2017–2022.
 195. Petrattini R., Petrattini V., Groll A.H. et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (sch 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 857–869.
 196. Kirkpatrick W.R., McAtee R.K., Fothergill A.W. et al. Efficacy of sch-56592 in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 780–782.
 197. Oakley K.L., Morrissey G., Denning D.W. Efficacy of sch-56592 in a temporarily neutropenic murine model of invasive aspergillosis with an itraconazole-susceptible and an itraconazole-resistant isolate of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1504–1507.
 198. Imai J.K., Singh G., Clemons K.V., Stevens D.A. Efficacy of posaconazole in a murine model of central nervous system aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 4063–4066.
 199. Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1563–1571.
 200. Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R. et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888–2897.

201. Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Rationale for combination antifungal therapy. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 149S–164S.
202. Kontoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E. et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98: 292–299.
203. Sugar A.M. Use of amphotericin B with azole antifungal drugs: what are we doing? *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 1907–1912.
204. Popp A.I., White M.H., Quadri T. et al. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis: a three-year retrospective study. *Int. J. Infect. Dis.* 1999; 3: 157–160.
205. Marr K.A., Boeckh M., Carter R.A. et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 797–802.
206. Stevens D.A., Kullberg B.J., Brummer E. et al. Combined treatment: antifungal drugs with antibodies, cytokines or drugs. *Med. Mycol.* 2000; 38: 305–315.
207. Nucci M., Pulcheri W., Bacha P.C. et al. Amphotericin B followed by itraconazole in the treatment of disseminated fungal infections in neutropenic patients. *Mycoses* 1994; 37: 433–437.
208. Roilides E., Pizzo P.A. Modulation of host defenses by cytokines: evolving adjuncts in prevention and treatment of serious infections in immunocompromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15: 508–524.
209. Latge J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 310–350.
210. Rowe J.M., Andersen J.W., Mazza J.J. et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the eastern cooperative oncology group (e1490). *Blood* 1995; 86: 457–462.
211. Albelda S.M., Talbot G.H., Gerson S.L. et al. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis: influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 115–120.
212. Groll A., Renz S., Gerein V. et al. Fatal haemoptysis associated with invasive pulmonary aspergillosis treated with high-dose amphotericin B and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Mycoses* 1992; 35: 67–75.
213. The international chronic granulomatous disease cooperative study group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 509–516.
214. Denning D.W., Munoz P. Advances in invasive fungal infection and antifungal therapy: introduction. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; 7: vi.
215. Binder R.E., Faling L.J., Pugatch R.D. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 109–124.
216. Saraceno J.L., Phelps D.T., Ferro T.J. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest* 1997; 112: 541–548.
217. Caras W.E., Pluss J.L. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 25–30.
218. Caras W.E. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest* 1998; 113: 852–853.
219. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 607–614.
220. Seaton A., Seaton R.A., Wightman A.J. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen-year follow-up. *Quart. J. Med.* 1994; 87: 529–537.
221. Greenberger P.A. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc.* 1994; 15: 335–339.
222. Behera D., Guleria R., Jindal S.K. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 1994; 36: 173–179.
223. Imbeault B., Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993; 103: 1614–1617.
224. Patterson R., Greenberger P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arerugi* 1987; 36: 967–969.
225. Laufer P. Assessment of corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis. *J. Asthma* 1985; 22: 253–255.
226. Judson M.A., Stevens D.A. Current pharmacotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001; 2: 1065–1071.
227. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: S225–S264.
228. Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 756–762.
229. van der Ent C.K., Hoekstra H., Rijkers G.T. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-ige antibody. *Thorax* 2007; 62: 76–277.
230. Zmeili O.S., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Quart. J. Med.* 2007; 100: 317–334.
231. Addrizzo-Harris D.J., Harkin T.J., McGuinness G. et al. Pulmonary aspergilloma and AIDS: a comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997; 111: 612–618.
232. Mori T., Ebe T., Isonuma H. et al. Aspergilloma: comparison of treatment methods and prognoses. *J. Infect. Chemother* 2000; 6: 233–239.
233. Judson M.A., Stevens D.A. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2001; 2: 1375–1377.
234. Kawamura S., Maesaki S., Tomono K. et al. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern. Med.* 2000; 39: 209–212.
235. Otani Y., Yoshida I., Ohki S. et al. Arterial embolization as preoperative treatment for pulmonary aspergillosis with hemoptysis. *Surg. Today* 1997; 27: 812–815.
236. Cremaschi P., Nascimbene C., Vitulo P. et al. Therapeutic embolization of bronchial artery: a successful treatment in 209 cases of relapse hemoptysis. *Angiology* 1993; 44: 295–299.
237. Kato A., Kudo S., Matsumoto K. et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2000; 23: 351–357.
238. Regnard J.F., Icard P., Nicolosi M. et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 898–903.
239. Al-Kattan K., Ashour M., Hajjar W. et al. Surgery for pulmonary aspergilloma in post-tuberculous vs. immunocompromised patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2001; 20: 728–733.
240. Babatasi G., Massetti M., Chapelier A. et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 119: 906–912.

241. *Kaestel M., Meyer W., Mittelmeier H.O., Gebhardt C.* Pulmonary aspergilloma: clinical findings and surgical treatment. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 47: 340–345.
242. *Itoh T., Yamada H., Yamaguchi A. et al.* Percutaneous intracavitary antifungals for a patient with pulmonary aspergilloma; with a special reference to in vivo efficacies and in vitro susceptibility results. *Intern. Med.* 1995; 34: 85–88.
243. *Munk P.L., Vellet A.D., Rankin R.N. et al.* Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology* 1993; 188: 821–823.
244. *Klein J.S., Fang K., Chang M.C.* Percutaneous transcatheter treatment of an intracavitary aspergilloma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1993; 16: 321–324.
245. *Greenberger P.A.* Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25: 219–223.
246. *Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al.* A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 634–643.
247. *Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M. et al.* Nosocomial bloodstream infections in us hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 309–317.
248. *Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 503–535.
249. *Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.G.* Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 857–863.
250. *Chow J.K., Golan Y., Ruthazer R. et al.* Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1206–1213.
251. *Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia: Candidemia Study Group and the National Institute. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1325–1330.
252. *Nguyen M.H., Peacock J.E. Jr, Tanner D.C. et al.* Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2429–2435.
253. *Anaissie E.J., Vartivarian S.E., Abi-Said D. et al.* Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am. J. Med.* 1996; 101: 170–176.
254. *Kuse E.R., Chetchotisakd P., da Cunha C.A. et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–1527.
255. *Pappas P.G., Rotstein C.M., Betts R.F. et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 883–893.
256. *Betts R., Glasmacher A., Maertens J. et al.* Efficacy of caspofungin against invasive candida or invasive Aspergillus infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006; 106: 466–473.
257. *Luzzati R., Amalfitano G., Lazzarini L. et al.* Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19: 602–607.
258. *Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al.* Intravascular catheter exchange and duration of candidemia: NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 994–996.
259. *Nucci M., Anaissie E.* Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 591–599.
260. *Walsh T.J., Rex J.H.* All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 600–602.
261. *Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 161–189.
262. *Buchner T., Fegeler W., Bernhardt H. et al.* American Thoracic Society Documents 127 Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 21: 337–352.
263. *Krishna R., Amuh D., Lowder C.Y. et al.* Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)* 2000; 14: 30–34.
264. *Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J. et al.* Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 26: 271–276.
265. *Schuster M.G., Edwards J.E. Jr, Sobel J.D. et al.* Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 83–90.
266. *Masur H., Rosen P.P., Armstrong D.* Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am. J. Med.* 1977; 63: 914–925.
267. *Kontoyiannis D.P., Reddy B.T., Torres H.A. et al.* Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 400–403.
268. *Haron E., Vartivarian S., Anaissie E. et al.* Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 137–142.
269. *Cairns M.R., Durack D.T.* Fungal pneumonia in the immunocompromised host. *Semin. Respir. Infect.* 1986; 1: 166–185.
270. *Zeluff B.J.* Fungal pneumonia in transplant recipients. *Semin. Respir. Infect.* 1990; 5: 80–89.
271. *Edman J.C., Kovacs J.A., Masur H. et al.* Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988; 334: 519–522.
272. *Bartlett M.S., Queener S.F., Shaw M.M. et al.* *Pneumocystis carinii* is resistant to imidazole antifungal agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 1859–1861.
273. *Thomas C.F. Jr, Limper A.H.* Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nature Rev. Microbiol.* 2007; 5: 298–308.
274. *Thomas C.F. Jr, Limper A.H.* *Pneumocystis pneumonia*. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2487–2498.
275. National Institutes of Health–University of California expert panel for corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1500–1504.
276. *Bozzette S.A., Sattler F.R., Chiu J. et al.* A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: California Collaborative Treatment Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1451–1457.
277. *Pareja J.G., Garland R., Koziel H.* Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998; 113: 1215–1224.
278. *Masur H., Kovacs J.A.* Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1988; 2: 419–428.

279. *Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P. et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy: eight European study groups. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 168–174.
280. *Zellweger C., Opravil M., Bernasconi E. et al.* Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia*: prospective multicentre study. *AIDS* 2004; 18: 2047–2053.
281. *Yale S.H., Limper A.H.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 5–13.
282. *Sepkowitz K.A.* Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1098–1107.
283. *Sepkowitz K.A., Brown A.E., Telzak E.E. et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *J.A.M.A.* 1992; 267: 832–837.
284. *Godeau B., Coutant-Peronne V., Le Thi Huong D. et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 246–251.
285. *Velayos F.S., Sandborn W.J.* *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor- α therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004; 10: 657–660.
286. *Hughes W.T., Rivera G.K., Schell M.J. et al.* Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1627–1632.
287. *Souza J.P., Boeckh M., Gooley T.A. et al.* High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 1467–1471.
288. *Vasconcelles M.J., Bernardo M.V., King C. et al.* Aerosolized pentamidine as *Pneumocystis* prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 35–43.
289. *Bozzette S.A., Finkelstein D.M., Spector S.A. et al.* A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 693–699.
290. *Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., Sneller M.C.* Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am. J. Med.* 2003; 114: 463–469.
291. *Rains B.M. III, Mineck C.W.* Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am. J. Rhinol.* 2003; 17: 1–8.
292. *Perfect J.R.* Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: S401–S408.
293. *Herbrecht R., Letscher-Bru V., Bowden R.A. et al.* Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 460–466.
294. *Larkin J., Montero J.A.* Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect. Med.* 2003; 20: 210–216.
295. *Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P.* Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 503–509.
296. *Herbrecht R.* Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole antifungal for the treatment of serious fungal infections. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 612–624.
297. *van Burik J.A., Hare R.S., Solomon H.F. et al.* Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: e61–e65.
298. *Walsh T.J., Lutsar I., Driscoll T. et al.* Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 240–248.
299. *Raad II, Hachem R.Y., Herbrecht R. et al.* Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1398–1403.
300. *Husain S., Munoz P., Forrest G. et al.* Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 89–99.
301. *Brandt M.E., Warnock D.W.* Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J. Chemother.* 2003; 15: 36–47.
302. *Sharkey P.K., Graybill J.R., Rinaldi M.G. et al.* Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 577–586.
303. *Palaoglu S., Sav A., Basak T. et al.* Cerebral phaeohyphomycosis. *Neurosurgery* 1993; 33: 894–897.
304. *Girmania C., Pagano L., Martino B. et al.* Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 1818–1828.
305. *Pappas P.G.* Immunotherapy for invasive fungal infections: from bench to bedside. *Drug Resist. Updat* 2004; 7: 3–10.

Поступила 15.03.11
УДК 616.24-002.828-08