

С.В. Клименко

ДУ «Науковий центр
радіаційної медицини
АМН України», Київ, Україна**Ключові слова:** онкологічні
захворювання, грибкова
інфекція, аспергільоз, кандидоз,
лікування.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ ІНВАЗИВНІЙ ГРИБКОВІЙ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Резюме. Аспергільоз та кандидоз є найпоширенішими грибковими інфекціями у реципієнтів трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин та інших категорій пацієнтів онкологічного профілю. Стратегія щодо зниження захворюваності та смертності від цих інфекцій включає антигрибкову профілактику, емпіричну терапію хворих з тривалою лихоманкою і нейтропенією та преємптивну терапію. Протигрибкове лікування базується на застосуванні амфотерицину В, його ліпідних похідних, тріазолів, ехінокандинів. Вориконазол* є препаратом вибору для лікування більшості пацієнтів з інвазивним аспергільозом.

Успіхи останніх десятиріч у лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями пов'язані з використанням дедалі агресивнішої протипухлинної терапії. Кількість пацієнтів з медикаментозною нейтропенією (Н) та імуносупресією в стаціонарах онкологічного профілю постійно зростає. Як наслідок відзначають підвищення захворюваності та смертності від інвазивних грибкових інфекцій (ІГ). Своєчасна діагностика та адекватне лікування ІГ стає необхідною складовою успішної стратегії лікування пацієнтів зі злоякісними захворюваннями.

Гриби родини *Candida* заселяють поверхні слизових оболонок, гриби родини *Aspergillus* розповсюджені практично всюди в організмі людини, що зумовлює їх значення в якості опортуністичних патогенів у імунологічно ослаблених пацієнтів. Порушення цілісності шкіри під час установлення венозного катетера, застосування цитостатичних препаратів, які пошкоджують слизові оболонки, Н та синдром мальабсорбції є факторами, що суттєво підвищують ризик розвитку ІГ [1]. На сьогодні плісняові та дріжджові гриби входять до списку 10 найбільш розповсюджених нозокоміальних інфекцій.

Приблизно 7% усіх епізодів фебрильної Н (ФН) у пацієнтів з імуносупресією пов'язані з ІГ. Найбільш поширеними етіологічними агентами є *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* та *Aspergillus fumigatus*. Проте останнім часом завдяки заходам профілактики в спектрі патогенів, що спричиняють ІГ, все менше відзначають *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* і все більше виявляють *Zygomycetae*, *Fusarium* та *Scedosporium*, *Trichosporon* та *Rhodotorula* [1]. Інфекційні процеси, спричинені згаданими штамами, складніше діагностувати, їх перебіг більш агресивний, а смертність значно вища. Серед інвазивних кандидозів (ІК) понад 50% випадків зумовлені *C. albicans*. Значного поширення останнім часом набувають інші представники родини,

зокрема *C. glabrata*, *C. parapsilosis* та *C. krusei* [2, 3]. *Aspergillus fumigatus* — найчастіша етіологічна причина розвитку інвазивного аспергільозу (ІА), проте збільшується кількість повідомлень про інфекції, спричинені *A. flavus*, *A. niger* та *A. terreus*. Слід зазначити, що *A. terreus*, наприклад, є резистентним до дії амфотерицину В [3, 4]. *Zygomycetae*, які представлені *Rhizopus*, *Absidia* та *Cunninghamella*, є нечутливими до більшості сучасних тріазолів та ехінокандинів, але на них діє амфотерицин В та позаконазол [4]. Гриби родини *Fusarium* стійкі до амфотерицину В та ехінокандинів [3].

ІГ переважно відзначають у пацієнтів з тривалою Н, онкогематологічними захворюваннями, у реципієнтів алогенного трансплантата стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК), з хворобою трансплантата проти хазяїна (ХТПХ), у хворих з імунодефіцитом (ІД) різного походження, зокрема внаслідок імуносупресивної терапії, синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) [5]. Характеристику популяції хворих з найвищим ризиком розвитку ІА наведено в табл. 1. Патологічний процес при ІА у першу чергу поражає синопульмонарний тракт унаслідок того, що інгаляційний шлях є найчастішим при надходженні спор *Aspergillus* в організм людини. Імовірно також надходження патогену через шлунково-кишковий тракт та шкіру, що однак виникає рідше. Асиметричний набряк обличчя, носова кровотеча, ураження шелепно-лицевих нервів, ішемія неба, ураження кісток орбіти та верхньої щелепи є ознаками, що спонукають підозрювати інвазивний грибковий синусит. Лихоманка, кашель, задуха є частинами, хоча й неспецифічними ознаками легеневого аспергільозу. Інвазія судин може проявлятися болем у грудях плеврального характеру внаслідок інфаркту легень, або кровохарканням. Поширення інфекції може спричинити ураження структур середостін-

*В Україні зареєстровано препарат вориконазолу Віфенд виробництва «Файзер».

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ня, грудної стінки, гематогенного розповсюдження у будь-який з органів. Ураження центральної нервової системи є загрозливим станом, що може проявлятися судомами, вогнищевою неврологічною симптоматикою, інсультом. Дисемінація з ураженням шкіри характеризується появою макулопапульозного висипу з вогнищами некрозу в центрі. При ІК поширеними є ураження слизових оболонок.

Таблиця 1

Популяції пацієнтів з найвищим ризиком розвитку ІА

Нейтропенія	Глибока (з абсолютною кількістю нейтрофілів у периферичній крові < 100 клітин/мкл) та тривала (> 10 днів) Н – фактор ризику ІА. Найвищим ризиком характеризуються хворі, які отримують високодозову терапію, пацієнти з гострою лейкоемією, апластичною анемією
Реципієнти аlogenного ТСГК	Н протягом 1-го місяця після кондиціонування є найбільшим фактором ризику ІА. Протягом 1–6 міс після трансплантації розвиток ІА зумовлюють порушення клітинного імунітету, прийом глюкокортикостероїдів у високих дозах призводить до загальної імунодепресії та порушень функції фагоцитів. З 6-го місяця за умов відсутності активної ХТПХ, очікується часткове відновлення імунної системи
Реципієнти аутологичного ТСГК	ІА менш поширений порівняно із аlogenною трансплантацією. Вищий ризик відзначають при використанні CD34-збагаченого трансплантата. Повторні трансплантації та попереднє лікування за імуносупресивними схемами рефрактерних пухлин характеризується вищим ризиком розвитку ІА
Трансплантація органів	Реципієнти легень знаходяться під вищим ризиком розвитку ІА. Найзначніший фактор ризику – інтенсивність імуносупресії для попередження відторгнення алографту
Інші хворі, що отримують імуно-депресанти	Системні глюкокортикостероїди у високих дозах (наприклад преднізолон >20 мг/добу, > 3 тиж), формулювання антилімфоцитарного імуноглобуліну. Комбінації глюкокортикостероїдів у високих дозах та імунодепресантів (або цитотоксичних агентів) зумовлюють найвищий ризик розвитку ІА у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями
СНІД	Значно поширений в Україні. ІА розвивається у хворих з глибокою Т-клітинною супресією (кількість CD4-клітин < 100 клітин/мкл). Ризик значно знижується за умов використання сучасної антиретровірусної терапії

Амфотерицин В тривалий час залишався золотим стандартом лікування при ІГІ [6]. Розробка та впровадження ліпідних похідних амфотерицину, азолів, таких як флюконазол та ітраконазол, стало важливим досягненням останніх років, хоча застосування флюконазолу обмежене вузьким спектром мікроорганізмів, на які він діє, а ітраконазолу — проблемами абсорбції препарату [7]. Значним проривом у лікуванні ІГІ стали триазоли другої генерації — вориконазол та позаконазол, які мають розширений спектр дії. Вони реалізують свою активність завдяки інгібіції цитохрому Р450 та добре переносяться хворими. Особливістю їх застосування є необхідність враховувати можливу взаємодію з іншими препаратами, що метаболізуються тією ж ферментною системою [8]. Сучасні триазоли надзвичайно активні у відношенні грибів родини *Candida*, включаючи *C. krusei*, *C. glabrata* та флюконазол-резистентні штами грибів родини *Aspergillus* [9].

Перевагами вориконазолу є існування внутрішньовенної та пероральної форми, хороша біодоступність препарату та можливість дозування кожні 12 год. Позаконазол існує лише у пероральній формі, його біодоступність підвищується з прийомом жирної їжі, що робить інколи складним застосуван-

ня препарату для лікування тяжкохворих. Вориконазол є препаратом вибору для лікування при ІА, застосовують для терапії хворих при кандидемії без Н, поширеної кандидозної інфекції шкіри, органів брюшної порожнини, нирок, сечового міхура, ран. Препарат схвалено для лікування кандидозу стравоходу, тяжких інфекцій, спричинених *Scedosporium apiospermum* та грибами родини *Fusarium*, пацієнтів, які не можуть переносити або не відповідають на терапію іншими протигрибковими препаратами. Вориконазол — препарат вибору для лікування інфекцій *A. Terreus*, які не чутливі до амфотерицину В та стають дедалі поширенішими серед опортуністичних інфекцій в імунокомпроментованих пацієнтів [10, 11]. Позаконазол застосовують для профілактики інвазивних інфекцій *Aspergillus* і *Candida* у пацієнтів групи високого ризику розвитку глибокої імуносупресії. Препарат застосовують у якості терапії порятунку при ІА, зигомкозі та фузаріозі [12, 13].

Ехінокандіни являють собою ліпепептиди, що інгібують синтез β-1,3-глюкану — необхідної складової стінки багатьох грибів, яка не виявлена у ссавців. Препарати застосовують виключно внутрішньовенно. Вони не взаємодіють з ферментною системою СYP 450, що робить можливим і ефективним застосування у комбінації з триазолами, зокрема вориконазолом. Ехінокандіни добре переносяться, мають сприятливий профіль токсичності [2]. Вони активні щодо грибів родин *Candida* та *Aspergillus*, але не діють на *Cryptococcus neoformans*, гриби родин *Trichosporon*, *Zygomycetae*, *Fusarium* та збудників ендемічних мікозів, таких як *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* та *Coccidioides immitis* [14]. Ехінокандіни розглядаються в якості терапії вибору ІК, спричинених широким спектром грибів *Candida*. Каспофунгін застосовують для емпіричної терапії грибкової інфекції у хворих з ФН, інтраабдомінальним абсцесом, перитонітом, інфекцією плевральної порожнини, що спричинена грибами *Candida*, кандидемією. Препарат схвалено для призначення хворим на аспергильоз, що не переносять або не відповідають на інше лікування [15–17].

Незважаючи на те що існує велика кількість протигрибкових препаратів, хворих з ІГІ лікувати складно. Проблемним питанням є верифікація діагнозу грибкової інфекції [18]. Через обмеженість діагностичних підходів, їх низьку чутливість, субоптимальну специфічність, ІГІ переважно діагностують на пізніх стадіях розвитку, коли прогноз на одужання стає песимістичним. Складнощі, пов'язані зі своєчасною діагностикою ІГІ, несприятлива відповідь на терапію та обмежена виживаність хворих із розгорнутим захворюванням привели до розробки покрокової стратегії ведення хворих групи високого ризику розвитку захворювання, яка перш за все передбачає профілактичне застосування активних протигрибкових препаратів у хворих з ІД, Н. Доведена ефективність флюконазолу щодо запобігання інфекції, спричиненої *Candida*, у реципієнтів транс-

плантата кісткового мозку (ТКМ) [19, 20]. Але поява штамів *Candida*, резистентних до дії флюконазолу, відсутність активності препарату щодо грибів родини *Aspergillus* робить сумнівним перспективу його широкого застосування у якості профілактичного засобу в хворих з Н та ІД. Ітраконазол вважався перспективним як засіб профілактики ІА, але несприятливим виявився компласнс оральної форми препарату. Проте результати досліджень флюконазолу та ітраконазолу продемонстрували їх порівнянність [21]. З огляду на значну смертність, асоційовану з ІА, значна кількість клініцистів почала застосовувати в якості профілактичного протигрибкового засобу препарати, ефективні в тому числі й проти штамів *Aspergillus*, зокрема вориконазол та позаконазол, замість флюконазолу у пацієнтів групи високого ризику. Існують повідомлення, що позаконазол більш ефективний, ніж флюконазол, для профілактики ІГ у хворих, що перенесли ТКМ, та таких, у яких розвинулася ХТПХ [12, 13].

Лікування при ІГ зазвичай починають з емпіричної фази. Протигрибкову терапію (ПГТ) призначають хворим з Н/ІД, які не відповідають на адекватне лікування антибактеріальними препаратами. У двох проспективних рандомізованих дослідженнях отримано докази, що емпірична ПГТ надає пацієнтам суттєвих переваг щодо виживаності [22, 23]. Додавання протигрибкових препаратів до неефективних антибактеріальних препаратів знижує частоту маніфестації ІГ, зокрема спричиненої штамми *Candida*, у хворих з ФН, які не мають ознак клінічно доведеної грибової інфекції. Слабкою стороною емпіричної терапії є те, що ізольоване підвищення температури тіла — недостатньо специфічна ознака для обґрунтування необхідності ініціації специфічної ПГТ. Існує багато чинників підвищення температури тіла окрім грибової інфекції. Опубліковані дані, що з усіх пацієнтів, яким розпочинають емпіричну ПГТ унаслідок збереження лихоманки через 76–96 год після ініціації адекватної антибіотичної терапії, до 90% отримують потенційно токсичне та високовартісне лікування без дійсної необхідності [24]. Після ініціації ПГТ в усякому разі мають бути прикладені всі зусилля для остаточної верифікації діагнозу. Проте емпірична ПГТ інтуїтивно приваблива, оскільки являє собою активну дію у випадку загрозливої для життя пацієнта ситуації. Її використовують з усе більшою частотою у пацієнтів у критичному стані. Ефективність терапії при доведеному ІА, ініційованої після гістологічного підтвердження діагнозу, становить усього 17%. Емпірична терапія при імовірному аспергільозі забезпечує ефективність у 80% випадків та істотно знижує летальність і тому вважається обґрунтованою [24]. Аргументи, що висуваються проти емпіричної ПГТ при імовірному інвазивному грибовому процесі, — це можливість формування резистентності до препарату, його побічна дія та економічні витрати. Але загалом очікувані переваги від раннього початку

лікування значно більші, ніж недоліки емпіричної стратегії. **В онкологічній практиці виправданим вважається початок емпіричної ПГТ в імуносупресивних пацієнтів з лихоманкою невизначеної етіології, з піками температури до 38 °С, за умов глибокої Н та попередньої неефективної адекватної антибіотикотерапії протягом 96 год.**

Не дивлячись на наявність на ринку великої кількості протигрибкових засобів, результати лікування більшої інфекції, що спричиняють грибові патогени, залишається незадовільною саме тому, що діагноз верифікується на пізніх стадіях процесу [25]. Поглиблення знань про етіологічні причини грибових інфекції, покращання методів їх діагностики, впровадження раціональних діагностичних алгоритмів, які базуються в кінцевому підсумку на необхідності виключення у хворого грибової інфекції з високим ступенем впевненості, є запорукою покращання результатів лікування [26]. Не завжди можна виконати гістологічне дослідження ураженого вогнища, наприклад легень або головного мозку, необхідне для остаточної верифікації діагнозу. Певні радіологічні ознаки, наприклад наявність півмісяця на комп'ютерній томографії (КТ) легень, свідчить про наявність ІА з високою ймовірністю, але ця ознака не є безперечно патогномонічною, оскільки її можуть відзначати й при пневмонії, спричиненій іншими грибовими та бактеріальними патогенами [27].

Хоча підвищення температури тіла хворого, що зберігається, зазвичай є тригером ініціації ПГТ, усі можливі діагностичні процедури мають бути виконані для підтвердження або виключення діагнозу ІГ. Якщо у легнях не визначені інфільтрати, радіологічні дослідження мають бути повторені через декілька днів, бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) має бути дослідженим на наявність патогенів культуральними методами та шляхом мікроскопії, необхідно виконати скринінгові процедури, зокрема тест на галактоманнан [28]. Взагалі тест на галактоманнан є надзвичайно корисним в якості інструмента швидкого обстеження хворих з високим ризиком інфекції, для отримання аргументації на користь необхідності ініціації або продовження ПГТ. Слід враховувати, однак, що деякі антибіотики, зокрема β-лактами, так само, як деякі харчові речовини (наприклад соя), колонізація кишечника *Bifidobacterium* можуть бути причиною хибнопозитивного результату тесту [25, 28, 29]. Використання тесту на β-глюкан є перспективним для верифікації діагнозу кандидозу та аспергільозу, але потребує подальших досліджень для схвалення до клінічного застосування [30]. Культуральні методи, хоча і є найбільш ґрунтовними для встановлення діагнозу, але потребують тривалого часу для виконання та інвазивних маніпуляцій для отримання діагностичних зразків.

Складність верифікації діагнозу ІА легень спонукала до розробки формалізованих критеріїв вірогідності діагнозу, які наведено в табл. 2 [31]. Слід

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

зазначити, що використання полімеразної ланцюгової реакції щодо виявлення збудника не передбачено експертами у діагностичному алгоритмі.

Таблиця 2

Критерії вірогідного, ймовірного та верифікованого ІА легень
Верифікований діагноз При гістологічному та цитологічному дослідженні біоптату визначаються грибові гіфи, що асоціюються з ураженням органа, підтвердженням мікроскопічно або за допомогою рентгенологічного дослідження, КТ, магнітно-резонансної томографії
Вірогідний діагноз Принаймні один із факторів ризику + 1 мікробіологічний критерій + 1 великий або 2 малих клінічних критерії, що стосуються вірогідно ураженої інфекцією локалізації
Ймовірний діагноз Принаймні один із факторів ризику + 1 мікробіологічний критерій або 1 великий або 2 малих клінічних критерії, що стосуються вірогідно ураженої інфекцією локалізації
Фактори ризику Н: кількість нейтрофілів у периферичній крові < 500/мкл протягом > 10 днів. Лихоманка, що триває > 96 год і є рефрактерною до адекватної антибактеріальної терапії антибіотиками широкого спектру дії. Температура тіла > 38 °С або < 36 °С, що поєднується з одним із наступних факторів: – тривала Н (> 10 днів) протягом останніх 60 днів; – використання потужних імуносупресивних агентів у період останніх 30 днів; – ІА в анамнезі; – пролонговане застосування глюкокортикостероїдів (> 3 тиж)
Мікробіологічні критерії Позитивна культура грибів родини <i>Aspergillus</i> з мокротиння або БАЛ. Позитивна цитологія або пряма мікроскопія грибів родини <i>Aspergillus</i> з мокротиння або БАЛ. Позитивний тест на антиген грибів родини <i>Aspergillus</i> у БАЛ або в більше двох послідовних зразках крові. Аномалія легень та негативна бактеріальна культура щодо будь-якого бактеріального збудника, який може бути наявним у нижньому респіраторному тракті, за дослідження будь-якого зразку (включаючи кров, мокротиння, БАЛ)
Клінічні критерії Великі: інфільтрати в легенях на КТ, що відповідають «симптом ореолу», «симптому полумісяця», або характеризуються появою порожнини в інфільтраті, що консолідується. Малі: симптоми інфекції нижнього респіраторного тракту (кашель, біль у грудях, задуха, кровохаркання); фізикально – шум тертя плеври; будь-який інфільтрат, не згаданий у категорії великих критеріїв

Першим кроком дії у разі остаточної верифікації діагнозу ІПГ є оцінка клінічної ситуації та оцінка факторів, що визначають невідкладність клінічної проблеми. Якщо передбачається подальше знаходження пацієнта в стані імунної компрометації у разі продовження базового лікування, зокрема протипухлинного, дози імуносупресивних агентів зазвичай знижують. Проблемаю може бути й раціональне призначення протигрибкового агента [32]. Має бути врахована очікувана ефективність препарату, профіль його токсичності, економічні витрати на лікування. Наприклад, амфотерицин В та його ліпідні похідні ефективні у відношенні грибів як родин *Candida*, так і *Aspergillus* [6]. Але профіль токсичності та очікувана ефективність зробили останнім часом азоли більш прийнятною альтернативою в лікуванні серйозних ІПГ. Флюконазол призначають перорально та внутрішньовенно для лікування кандидозів та криптококозів. Ітраконазол ефективний як у відношенні згаданих штамів, так і щодо грибів родини *Aspergillus*, але його біодоступність,

яка залежить від багатьох факторів, робить препарат менш зручним та надійним для лікування при критичних станах. Вориконазол став останнім часом новим стандартом лікування при ІА. Полієни та каспофунгін слугують доповненням та альтернативою для лікування цієї інфекційної патології. Згідно з існуючими рекомендаціями щодо лікування при ІА, розробленими Антиінфекційною спілкою США [33], слід дотримуватися наступного алгоритму лікування: І лінія — вориконазол (рівень доказів ІА), у якості альтернативи вориконазолу може бути розглянуто ліпосомальний амфотерицин В (рівень доказовості ІА); ІІ лінія — каспофунгін (рівень доказовості ІІВ), який особливо рекомендований для комбінованого застосування з вориконазолом. Алгоритм діагностики та лікування пацієнтів з Н при ІА представлено на рис. 1.

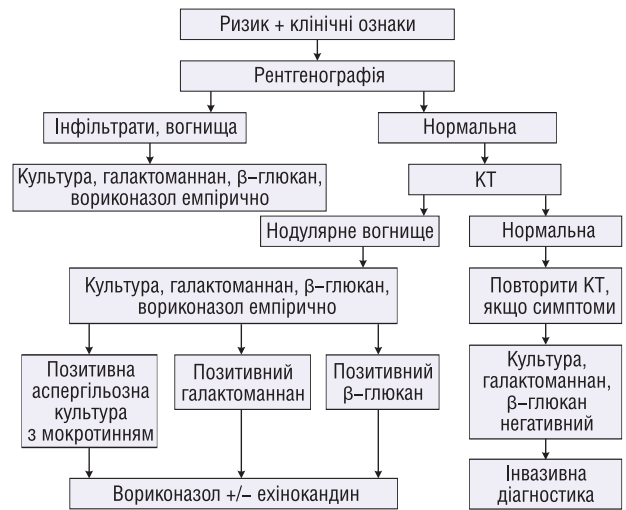


Рис. 1. Алгоритм діагностики та лікування ІА легень у хворих з критичною Н

Власний досвід нашої клініки свідчить про високу ефективність вориконазолу щодо лікування при ІА, навіть за умов ураження патогеном головного мозку. На рис. 2 наведені показові томограми головного мозку хворого Я. з діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії, у якого на фоні цитостатичної мієлосупресії під час індукції ремісії захворювання розвинувся ІА легень та головного мозку. Хворий, який був успішно пролікований вориконазолом, знаходився в стані повної ремісії захворювання 3 роки та повністю повернувся до активного життя.

Позаконазол являє собою іншу опцію лікування, яку випробовують в якості терапії другої лінії та терапії порятунку [12, 13, 34]. Каспофунгін та анідулафунгін ефективно застосовують як для лікування аспергільозу, так і для лікування ІК [16–18].

Визначення найбільш ефективного та прийнятного препарату є надзвичайно важливим, але ще більш важливою є найшвидша ініціація лікування як такого [35–37]. Прогноз пацієнтів з ІПГ на фоні ІД є настільки несприятливим, що клініцисти намагаються пом'якшити клінічну ситуацію шляхом призначення комбінації протигрибкових агентів.

Передумовою є привабливість очікуваного синергізму комбінованої терапії при застосуванні препаратів різної дії, наприклад вориконазолу та каспofунгіну. Особливо актуальною є комбінована терапія рефрактерних пацієнтів. Проте слід тверезо оцінювати баланс очікуваної ефективності проти підвищення токсичності терапії та можливої непередбачуваної взаємодії лікарських засобів.

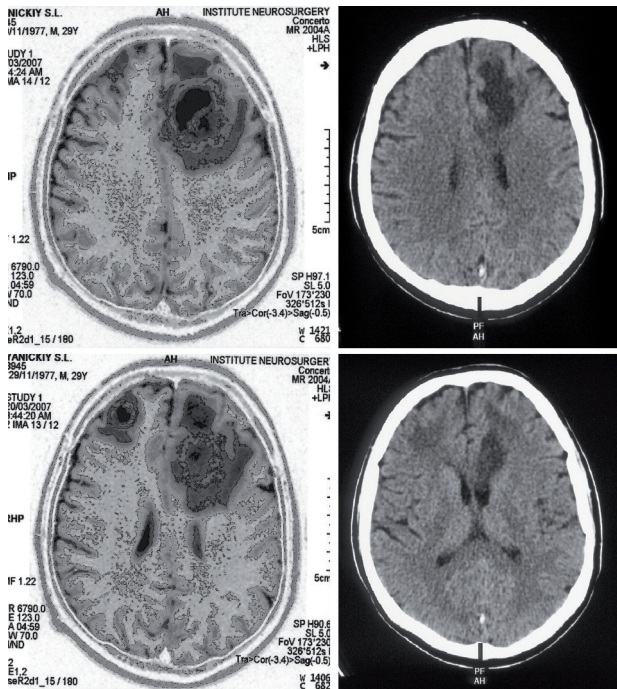


Рис. 2. Комп'ютерні томограми головного мозку хворого Я. з діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії, аспергільозу легень та головного мозку, який був успішно пролікований у Клініці ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України» із застосуванням Віфенду (вориконазолу). Зліва: томограми до початку лікування. Справа: томограми через 3 тиж після початку лікування. Примітка. В ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України» д-ром В.В. Кондратюк на фоні лікування Віфендом (вориконазолом) хворому виконано пункційну енуклеацію вогнища в лівій лобній долі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, *et al.* Cytotoxic therapy-induced d-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2254–61.
2. Bennet JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1154–9.
3. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; **43** (Suppl 1): S3–14.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 4419–31.
5. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, *et al.* Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 402–9.
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, *et al.* AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-

- loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 1289–97.
7. Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1998; **35**: 461–73.
8. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 630–7.
9. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, *et al.* *In vitro* susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 45–52.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 408–15.
11. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, *et al.* Voriconazole treatment for less common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 1122–31.
12. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 335–47.
13. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 348–59.
14. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; **362**: 1142–51.
15. Petrovic J, Ngai A, Bradshaw S, *et al.* Efficacy and safety of caspofungin in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; **39**: 3117–20.
16. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 2020–9.
17. Maertens J, Raad I, Pettrikos G, *et al.* Efficacy and safety of caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1563–71.
18. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2472–82.
19. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, *et al.* A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; **326**: 845–51.
20. Slavin MA, Osborne B, Adams R, *et al.* Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1545–52.
21. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, *et al.* Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4615–26.
22. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1984; **72**: 101–7.
23. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; **86**: 668–72.
24. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; **39** (Suppl 1): S38–43.
25. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis* 2006; **8**: 128–39.
26. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1057–8.
27. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, *et al.* Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 253–9.
28. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, *et al.* Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage

fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003; **121**: 448–57.

29. **Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al.** Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at risk of invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1242–50.

30. **Senn L, Robinson J, Schmidt S, et al.** 1,3- β -d-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 878–85.

31. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly PJ, et al.** Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1813–21.

32. **De Pauw BE.** Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1251–3.

33. **Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al.** Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 327–60.

34. **Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, 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.

35. **Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE.** Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 244–51.

36. **Garey KW, Rege M, Pai MP, et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 25–31.

37. **Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al.** Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 797–802.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTION IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISORDERS

S. V. Klymenko

Summary. *Aspergillosis and candidiasis are the most common fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients and other oncology patients. Strategies for reducing the morbidity and mortality associated with these infections include antifungal prophylaxis, empiric therapy in patients with persistent fever and neutropenia, and preemptive therapy. Antifungal therapies include amphotericin B and its lipid formulations, the triazoles, and the echinocandins. Voriconazole is the initial choice in most patients with invasive aspergillosis.*

Key Words: oncological disorders, fungal infections, aspergillosis, candidiasis, treatment.

Адреса для листування:

Клименко С.В.

04050, Київ, вул. Мельникова, 53

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»

E-mail: klymenko_sergiy@yahoo.co.uk