

Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Двирник В.Н.,
Кузьмина Л.А., Кравченко С.К., Савченко В.Г.

ПРИМЕНЕНИЕ МИКАФУНГИНА – ПРЕПАРАТА ИЗ КЛАССА ЭХИНОКАНДИНОВ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – изучить показания к назначению и эффективность микафунгина, а также частоту нежелательных явлений со стороны показателей функции печени (трансаминаз, общего билирубина, щелочной фосфатазы) при применении у больных с опухолями системы крови.

Материал и методы. Исследование проводилось в 2014–2017 гг. Микафунгин использовали в дозе 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Результаты. Первичную профилактику микафунгином назначали 16 (46%) из 35 больных, при этом все из них были реципиентами аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (СГК), острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) имели 81% больных – они получали преднизолон в суточной дозе ≥ 1 мг/кг. Медиана длительности профилактики составила 27 (4–105) дней, у 14 (88%) больных от 7 дней и более, у 2 (12%) – менее 7 дней. У реципиентов СГК, получавших микафунгин от 7 дней и более, инвазивный аспергиллез легких («вероятный») развился у 1 (7%) из 14 больных. Лечение микафунгином назначали 19 (54%) из 35 больных с медианой продолжительности 13 (3–32) дней. Показания для лечения включали кандидемию ($n = 7$), гепатолиенальный кандидоз ($n = 4$), эмпирический ($n = 6$) и превентивный ($n = 2$) подходы. Летальные исходы были у 2 из 7 больных с кандидемией, в остальных случаях лечение микафунгином было эффективным. У 21 (60%) из 35 больных перед назначением микафунгина наблюдалось превышение референсных значений одного и более показателей функции печени. За период применения микафунгина медианы параметров функции печени снижались у больных, имевших повышение этих показателей до назначения микафунгина, и сохранялись без изменений у больных с исходными нормальными значениями.

Закключение. Подтверждена эффективность микафунгина в профилактике инвазивных микозов у реципиентов СГК с острой и хронической РТПХ и в лечении доказанного и предполагаемого инвазивного микоза. Доказана безопасность применения микафунгина у больных с опухолями системы крови.

Ключевые слова: микафунгин; эхинокандины; антимикотики; инвазивные микозы; инвазивный кандидоз; гемобласты; реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток; гепатотоксичность.

Для цитирования: Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Двирник В.Н., Кузьмина Л.А., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Применение микафунгина – препарата из класса эхинокандинов у больных опухолями системы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 188–196. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-188-196>

Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Dvirnik V.N., Kuzmina L.A., Kravchenko S.K., Savchenko V.G.

THE USE OF MICA FUNGIN IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The aim of this study was to evaluate indications, efficacy and rate of hepatic dysfunction in patients with hematological malignancies treated with micafungin.

Material and Methods. Micafungin was administered in dose of 100 mg intravenously once daily.

Results. Primary prophylaxis with micafungin was performed in 16 (46%) of 35 patients, all of them were recipients of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSC), 81% – had graft-versus-host disease (GVHD) and received prednisolone in dose of ≥ 1 mg/kg daily. Median duration of prophylaxis was of 27 (4–105) days, in 14 (88%) patients – 7 days and more, in 2 (12%) – less than 7 days. Invasive aspergillosis (“probable”) occurred in 1 (7%) of 14 allo-HSCT recipients under micafungin treatment for ≥ 7 days. Micafungin treatment was initiated in 19 (54%) of 35 patients with median duration of 13 (3–32) days. Indications for micafungin treatment were candidemia ($n = 7$), hepatosplenic candidiasis ($n = 4$), empirical therapy ($n = 6$) and preemptive therapy. Fatal outcome was in 2 of 7 patients with candidemia, other patients had favorable outcome. Prior to the beginning of the treatment with micafungin 21 (60%) of 35 patients had elevation in one or more liver function tests. During micafungin treatment liver function parameters decreased in patients with initially elevated levels of these parameters and remained in reference ranges in patients with previously normal values.

Conclusion. The study demonstrated the efficacy of micafungin both for prophylaxis of invasive mycoses in allo-HSCT recipients with GVHD and the treatment of proven and suspected invasive candidiasis. We confirmed the safety of the micafungin use in patients with hematological malignancies.

Key words: micafungin; echinocandins; antifungals; invasive mycoses; candidemia; hematological malignancies; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; hepatotoxicity.

For citation: Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Dvirnik V.N., Kuzmina L.A., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. The use of micafungin in patients with hematological malignancies. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2017; 62(4): 188–196. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-188-196>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24 Nov 2017
Accepted 29 Dec 2017

Больные гемобластозами в период реализации современных программ химиотерапии и реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (алло-СГК) при наличии острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) относятся к группе высокого риска возникновения инвазивных микозов. Частота инвазивных микозов у этих больных составляет от 10% и более [1, 2]. Доля инвазивных микозов в структуре инфекций увеличивается из года в год, меняется спектр возбудителей. В настоящее время преобладают плесневые грибы, ведущими среди которых являются *Aspergillus* spp., возрастает доля редких плесневых грибов, прежде всего, за счёт *Mucorales* spp. Вторую позицию в структуре возбудителей инвазивных микозов у гематологических больных занимают дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Частота инвазивного кандидоза снизилась за последнее десятилетие в связи с широким использованием азолов в целях профилактики. Однако профилактическое использование азолов привело к появлению резистентности к этим препаратам и увеличению доли штаммов *Candida non-albicans* [3]. В связи с этим в гематологии возрастает потребность в альтернативных азолам противогрибковых препаратах, которые проявляли бы активность в отношении как плесневых, так и дрожжеподобных грибов, а также обладали бы низкой токсичностью. Такими препаратами являются эхинокандины и один из представителей этой группы – микафунгин.

Микафунгин – полусинтетический липопептид, получаемый путем химической модификации продуктов жизнедеятельности плесневого гриба *Coleophoma empetri* (патоген растений) [4]. Этот препарат был впервые зарегистрирован для медицинского применения в 2002 г. в Японии, а в марте 2015 г. включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского использования в России. В настоящее время микафунгин зарегистрирован для лечения инвазивного кандидоза и кандидозного эзофагита, а также является единственным эхинокандином, рекомендованным для профилактики инвазивных микозов, вызванных грибами рода *Candida* у реципиентов алло-СГК, и одобренным для использования у детей с первых дней жизни [5].

Помимо микафунгина к эхинокандинам относят каспофунгин и анидулафунгин. Все эхинокандины обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, который связан с ингибированием ферментов 1,3-β-D-глюкансинтазы. Эти ферменты ответственны за синтез β-D-глюкана – полимера глюкозы, входящего в состав клеточной стенки грибов и обеспечивающего ее структурную целостность. По причине отсутствия β-D-глюкана в клетках организма человека эхинокандины обладают низкой частотой побочных явлений. Дозу микафунгина не корректируют при почечной, а также легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточности. Нет рекомендаций по применению микафунгина при печеночной недостаточности тяжелой степени [4].

Микафунгин обладает линейной фармакокинетикой и не требует введения нагрузочной дозы для достижения рав-

новесной концентрации в крови в отличие от других эхинокандинов. Микафунгин, как и все эхинокандины, вводят внутривенно. После внутривенного введения наблюдается биэкспоненциальное снижение концентрации препарата. Микафунгин быстро распределяется в тканях. В системном кровотоке микафунгин активно связывается с белками плазмы (более чем на 99%), главным образом с альбумином. В экспериментах на животных установлено, что препарат проникает в легкие, печень, селезенку и почки, при этом микафунгин не определяется в спинномозговой и внутриглазной жидкостях, стекловидном теле, моче. Микафунгин циркулирует в системном кровотоке преимущественно в неизмененном виде. Часть препарата метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 с образованием нескольких соединений; из них производные микафунгина M1 (катехоловая форма), M2 (метоксипроизводное M1) и M5 (образуется в результате гидроксирования боковой цепи) определяются в небольших количествах в системном кровотоке. Период полувыведения микафунгина составляет 10–17 ч. Экскреция препарата из организма происходит преимущественно с желчью [6].

Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами, включая препараты, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450. При сочетанном применении с микафунгином может увеличиваться площадь под фармакокинетической кривой сиролимуза (на 21%) и нифедипина (на 18%), однако необходимости в коррекции дозы этих препаратов не возникает [4].

Микафунгин, как и все эхинокандины, проявляет фунгицидную активность в отношении грибов рода *Candida*, в том числе штаммов, резистентных к азолам и амфотерицину В, и, что важно, входящих в состав биопленок. Помимо этого, эхинокандины, включая микафунгин, оказывают фунгистатическое действие на *Aspergillus* spp. и некоторые другие мицелиальные грибы, а также, в отличие от других антимикотиков, проявляют активность в отношении цист *Pneumocystis jiroveci*, но не активны против трофозоитов. Следует отметить, что все эхинокандины не активны в отношении *Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp. и ряда других редких дрожжеподобных грибов [4, 5].

Цель нашего исследования – изучить показания к назначению и эффективность применения микафунгина в клинической практике, а также оценить частоту возникновения нежелательных явлений со стороны показателей функции печени при использовании этого препарата у больных опухолями системы крови.

Материалы и методы

В исследование были включены больные опухолями системы крови, находившиеся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии, Москва) в период с января 2014 г. по август 2017 г., которым назначали микафунгин. Больных наблюдали в течение всего времени применения микафунгина. Микафунгин назначали в дозе 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Для корреспонденции:

Окхмат Владимир Александрович, кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: okhmatvladimir@mail.ru

For correspondence:

Okhmat Vladimir A., MD, PhD, researcher of the Laboratory of clinical bacteriology, mycology and antibiotic therapy of National Medical Research Center for Hematology, Moscow, 126167, Russian Federation. E-mail: okhmatvladimir@mail.ru

Information about authors:

Okhmat V.A., <http://orcid.org/0000-0002-6195-4508>, ResearcherID: M-7089-2014; Klyasova G.A., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>, ResearcherID: M-6329-2014; Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>, ResearcherID: N-4840-2016; Dvirnik V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>; Kuzmina L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>, ResearcherID: E-4195-2015; Kravchenko S.K., <http://orcid.org/0000-0002-6778-997X>; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Таблица 1

**Показания к назначению и длительность применения
микафунгина у 35 больных с опухолями системы крови**

Показатель	Число больных		Длительность применения микафунгина, дни медиана (разброс)
	абс.	%	
Профилактика первичная	16	46	27 (4–105)
Лечение:	19	54	13 (3–32)
кандидемия	7	20	17 (7–32)
гепатолиенальный кандидоз	4	11	13 (7–24)
эмпирическая терапия	6	17	12 (9–23)
превентивная терапия	2	6	13 (3–32)

При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в НМИЦ гематологии [7]. При температуре от 38 °С и более забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона ("Becton-Dickinson", США) перед назначением антибиотиков, исследование повторяли через 5–7 дней при сохранении температуры более 38 °С.

При фебрильной нейтропении длительностью от 3 дней и более на фоне применения антибиотиков проводили компьютерную томографию легких, исследование мазков со слизистой оболочки прямой кишки на предмет колонизации грамотрицательными полирезистентными бактериями и ванкомицин-устойчивым энтерококками. У больных с диареей проводили определение токсина А и В *Clostridium difficile* в кале.

При пневмонии выполняли двукратное исследование сыворотки крови для определения оптической плотности антигена *Aspergillus* (галактоманнана) и проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), включавшим микроскопию световую с окраской по Граму и флюоресцентную с окраской калькофлюором белым, предназначенную для выявления мицелия грибов; культуральное исследование на бактерии и грибы, включая легионеллы, определение антигена *Aspergillus*, исследование ДНК пневмоцист и проведение реакции непрямой иммунофлюоресценции с целью определения цист *Pneumocystis jirovecii*. Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex ("Bruker Daltonics", Германия).

Мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови выполняли 2 раза в неделю: при гранулоцитопении с 3–4-го дня лихорадки больным острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и реципиентам алло-СГК; при назначении преднизолона в дозе от 1 мг/кг и более – реципиентам алло-СГК. Исследование антигена *Aspergillus* в образцах сыворотки крови и БАЛ проводили методом иммуноферментного анализа (Platelia™ *Aspergillus*, "BioRad Laboratories", США). Антиген *Aspergillus* считали положительным при значениях индекса оптической плотности в сыворотке от 0,5 и выше, в жидкости БАЛ – от 1,0 и выше.

При температуре 38 °С и более или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперацillin/тазобактам). Модификацию противомикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований, а при персистирующей лихорадке неясной этиологии заменяли антибиотики 1-го этапа на карбапенем (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем).

Первичную противогрибковую профилактику микафунгином назначали реципиентам алло-СГК при лечении острой и хронической РТПХ преднизолоном в дозе от 1 мг/кг и выше, а также невозможности применения позаконазола больным с мукозитом 3–4-й степени, диареей или повышением показателей функции печени (билирубина, трансаминаз). Эмпирическую терапию микафунгином применяли больным с персистирующей фебрильной нейтропенией или повторном подъеме температуры в период гранулоцитопении на фоне терапии антибиотиками широкого спектра при отсутствии других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных показателей в пользу иной инфекции. Превентивное назначение микафунгина исполь-

зовали больным с факторами риска возникновения инвазивного микоза при наличии пневмонии, которая по радиологическим признакам не являлась строго характерной для инвазивного аспергиллеза, но сохранялась или прогрессировала на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия.

Инвазивный кандидоз диагностировали на основании критериев EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008) [8]. Наличие гепатолиенального кандидоза у больных без кандидемии предполагали на основании выявления очагов в печени и/или селезенке по данным ультразвукового исследования (УЗИ), или компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием, или магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также отсутствия эффекта от назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Показатели функции печени (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза) оценивали до назначения микафунгина, далее в процессе применения препарата каждые 7–10 дней в соответствии со шкалой СТАЕ 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от 1-й до 4-й степени [9].

Эффективность профилактики микафунгином анализировали при длительности применения в течение 7 дней и более. Профилактику считали эффективной, если больному не назначали других системных противогрибковых препаратов и не отмечали у него развития инвазивного микоза. Эффективность лечения микафунгином оценивали во всех случаях его назначения при эмпирической и превентивной терапии, инвазивном кандидозе). Лечение кандидемии считали эффективным при регрессии клинических симптомов инфекции и микробиологической эрадикации *Candida* spp. из гемокультуры. Неэффективность микафунгина при кандидемии констатировали при сохранении симптомов инфекции, отсутствии эрадикации *Candida* spp. из гемокультуры, назначении других антимикотиков, развитии иного инвазивного микоза или летального исхода. Излечение при гепатолиенальном кандидозе регистрировали в случае стойко нормальной температуры тела и уменьшения размеров очагов поражения в печени и/или селезенке.

Эмпирический подход в назначении микафунгина считали эффективным при нормализации температуры тела, отсутствии назначения других антимикотиков, инвазивного микоза или летального исхода. Эффект от превентивного применения микафунгина регистрировали при наличии нормальной температуры тела и регрессии изменений в легких по данным КТ. Летальность оценивали в течение 30 дней от момента назначения микафунгина.

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера (p_f). Для сравнения количественных признаков применяли U -критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Эффективность первичной профилактики микафунгином

Для профилактики микафунгин назначали 16 (48%) из 35 больных, – 7 мужчинам и 9 женщинам в возрасте от 20 до 62 лет (медиана возраста 37 лет) (табл. 1). Все больные, которым назначили микафунгин в качестве профилактики, были реципиентами алло-СГК и большинство из них (81%) имели РТПХ, чаще острую форму (75%), а также получали иммуносупрессивные препараты (75%) (табл. 2). Все больные с острой и хронической РТПХ ($n = 13$) получали преднизолон с медианой длительности 41 (9–105) день. Преднизолон назначали в дозе 2 мг/кг 11 (69%) больным, 1 мг/кг – 2 (13%). Из 16 реципиентов алло-СГК 3 (19%) больным микафунгин был назначен для первичной профилактики инвазивных микозов без признаков острой или хронической РТПХ. Одному из этих больных микафунгин был

назначен в связи с наличием множественных инфекционных осложнений на предыдущих этапах лечения ОМЛ, двум другим – вместо флуконазола при развитии острой печеночной недостаточности по причине веноокклюзионной болезни печени. Кроме того, профилактику микафунгином назначали тяжелой категории больных. Во время проведения профилактики микафунгином возникали тяжелые инфекционные осложнения у 50%, включая инфекцию кожи и мягких тканей у 19%, менингоэнцефалит у 13%, пневмонию у 13%, бактериемию у 6%. Антибиотики назначали 10 (63%) из 16 больных с медианой длительности применения в 15 (4–73) дней. У 2 (13%) больных использовали парентеральное питание. Гранулоцитопению регистрировали у 2 (13%) больных с медианой продолжительности 106 (25–187) дней. Длительность профилактики микафунгином у всей группы больных составила в среднем 27 (4–105) дней.

Микафунгин в течение 7 дней и более применяли у 14 (88%) из 16 больных, менее 7 дней – у 2 (12%) больных. В одном случае непродолжительного использования микафунгин был заменен на анидулафунгин в связи с развитием печеночной недостаточности по причине веноокклюзионной болезни печени, в другом наступил летальный исход от кровоизлияния в головной мозг.

Анализ эффективности применения микафунгина для профилактики проводили у 14 (88%) больных с длительностью применения препарата от 7 дней и более. В этой группе больных медиана применения микафунгина составила 37 (9–105) дней. Инвазивный аспергиллез легких, относящийся к категории «вероятный», развился у 1 (7%) из 14 больных на 22-й день профилактики микафунгином. У этого больного была констатирована резистентная форма острой РТПХ 3-й степени на фоне применения преднизолона в суточной дозе 1 мг/кг в течение 81 дня, а также использования метотрексата, антимоноцитарного иммуноглобулина и ритуксимаба. Лечение инвазивного аспергиллеза было неэффективным, и больной умер на 7-й день после диагностики инвазивного микоза.

В процессе профилактики микафунгином колонизация слизистых оболочек *Candida spp.* отмечена у 7 (50%) из 14 больных. В этой группе больных инвазивных микозов не зарегистрировано.

Эффективность лечения микафунгином

Для лечения микафунгин назначали 19 (54%) из 35 больных, из них 9 мужчинам и 10 женщинам в возрасте от 19 до 72 лет (медиана 33 года). Показания к назначению микафунгина включали эмпирический у 6 (17%) и превентивный подход у 2 (6%) больных, кандидемия – у 7 (20%) и гепатолиенальный кандидоз – у 4 (11%) больных. Длительность использования микафунгина для лечения составила 13 (3–32) дней. Применение микафунгина для лечения преобладало у больных острыми лейкозами (69%) и лимфомой (21%), с гранулоцитопенией (75%), на этапах химиотерапии (58%) – в основном в индукции (48%)

Таблица 2

Характеристика больных с опухолями системы крови при профилактике и лечении микафунгином

Показатель	Всего		Профилактика		Лечение		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Число больных	35		16		19		
Гемобластоз:							
ОМЛ	17	49	7	44	10	53	0,74
ОЛЛ	10	29	7	44	3	16	0,13
лимфома	4	11	–	–	4	21	0,11
МДС	2	6	1	6	1	5	1,0
ХМПЗ	2	6	1	6	1	5	1,0
Статус гемобластоза:							
ремиссия	16	46	11	69	5	26	0,01
рецидив/рефрактерность	13	37	5	31	8	42	0,72
впервые выявленный	4	11	–	–	4	21	0,1
Трансплантация алло-СГК	23	66	16	100	7	37	<0,0001
РТПХ:	16	46	13	81	3	16	0,0002
острая	15	43	12	75	3	16	0,0006
хроническая	1	3	1	6	–	–	0,46
Применение глюкокортикостероидов:	15	43	13	81	2	11%	0,0001
1 мг/кг	2	6	2	13	–	–	0,2
2 мг/кг	13	37	11	69	2	11	0,0005
Длительность применения глюкокортикостероидов, дни медиана (разброс)	41 (9–105)		41 (9–105)		48 (40–56)		0,93
Трансплантация аутологичных СГК	2	6	–	–	2	11	0,5
Химиотерапия:	11	31	–	–	11	58	0,0002
индукция рецидива/рефрактерности	6	17	–	–	6	32	0,02
индукция <i>de novo</i>	3	9	–	–	3	16	0,23
консолидация	2	6	–	–	2	11	0,49
Гранулоцитопения	16	46	2	13%	14	75	0,0005
Длительность гранулоцитопении, дни медиана (разброс)	23 (4–59)		106 (25–187)		19 (5–67)		0,1
Полостные операции	4	11	–	–	4	21	0,11
Сопутствующие инфекции:	19	54	8	50	11	58	0,7
бактериемия	5	14	1	6	4	21	0,35
пневмония	7	20	2	13	5	26	0,42
инфекция кожи и мягких тканей	5	14	3	19	2	11%	0,64
менингоэнцефалит	2	6	2	13	–	–	0,2
Применение антибиотиков	26	74	10	63	16	84	0,25
Длительность применения антибиотиков, дни медиана (разброс)	14 (3–73)		15 (4–73)		14 (3–40)		1,0
Применение иммуносупрессивных препаратов	16	46	12	75	4	21	0,002
Парентеральное питание	7	20	2	13	5	26	0,42
Пребывание в ОРИТ	4	11	–	–	4	21	0,1
Длительность пребывания в ОРИТ, дни медиана (разброс)	9 (2–14)		–		9 (2–14)		–

Примечание. МДС – миелодиспластический синдром; ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания.

Таблица 3

Показатели функции печени при применении микафунгина у больных с опухолями системы крови

Показатель функции печени	Применение микафунгина:							
	для профилактики, $n = 16$				для лечения, $n = 19$			
	до начала применения		в процессе применения		до начала применения		в процессе применения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АЛТ/АСТ:								
в пределах референсных значений (5–50 МЕ/л)	9	56	8	50	12	63	10	53
превышение референсных значений:								
1-я степень (51–150 МЕ/л)	3	19	4	25	5	26	5	26
2-я степень (151–250 МЕ/л)	1	6	1	6	1	5	1	5
3-я степень (251–1000 МЕ/л)	3	19	3	19	1	5	3	16
4-я степень (более 100 МЕ/л)	–	–	–	–	–	–	–	–
Билирубин:								
в пределах референсных значений (5–21 мкмоль/л)	6	38	8	50	11	58%	11	58
превышение референсных значений								
1-я степень (22–31 мкмоль/л)	4	25	1	6	4	21	1	5
2-я степень (32–63 мкмоль/л)	2	13	3	19	2	11	3	16
3-я степень (64–210 мкмоль/л)	3	19	2	12,5	2	11	3	16
4-я степень (более 210 мкмоль/л)	1	6	2	12,5	–	–	1	5
Щелочная фосфатаза:								
в пределах референсных значений (30–120 МЕ/л)	11	69	11	69	14	74	9	47
превышение референсных значений								
1-я степень (121–300 МЕ/л)	4	25	3	19	4	21	8	42
2-я степень (301–600 МЕ/л)	1	6	–	–	1	5	2	11
3-я степень (601–2400 МЕ/л)	–	–	2	13%	–	–	–	–
4-я степень (более 2400 МЕ/л)	–	–	–	–	–	–	–	–
АЛТ/АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза:								
в пределах референсных значений	6	38	6	38	8	42	5	26
превышение референсных значений:								
1-я степень	3	19	3	19	6	32	6	32
2-я степень	1	6	3	19	3	16	4	21
3-я степень	5	31	2	13	2	11	3	16
4-я степень	1	6	2	13	–	–	1	5

и реже в консолидации (11%). У 7 (37%) из 16 больных была выполнена трансплантация алло-СГК, 4 (21%) получали иммуносупрессивные препараты, 3 (16%) имели острую РТПХ, из них 2 (11%) принимали преднизолон в суточной дозе 2 мг/кг. При лечении микафунгином применение антибиотиков было у 16 (84%) больных с медианой длительности 14 (3–40) дней. У 11 (58%) больных регистрировали сопутствующие инфекции, включая пневмонию (26%), бактериемию (21%), инфекцию кожи и мягких тканей (11%). Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) был у 4 (21%) из 19 больных, полостные операции – у 21%, парентеральное питание получали 26%. Кандидемию диагностировали у 7 больных, из них у 6 (87%) – кандидемия была обусловлена одним видом *Candida* spp., а у одного сочетанием *C. albicans* и *C. tropicalis*. Всего было выделено 8 изолятов *Candida* spp., включая 3 (37%) *C. albicans* и 5 (63%) *Candida non-albicans* – *C. parapsilosis* ($n = 3$), *C. tropicalis* ($n = 2$). Продолжительность применения микафунгина у больных с кандидемией составила 17 (7–32) дней. Летальные исходы были у 2 из 7 больных на 6-й и 16-й дни от диагностики кандидемии. Оба больных имели неблагоприятный прогноз по основному заболеванию. В первом случае смерть больного наступила

на 6-й день применения микафунгина в результате первично-резистентного течения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и сочетанной инфекции, обусловленной бактериями и *C. tropicalis* (эрадикации *Candida* из гемокультуры не было достигнуто); во втором – на 16-й день применения микафунгина вследствие острой РТПХ 3-й степени, рефрактерной к лечению преднизолоном в суточной дозе 2 мг/кг в течение 56 дней у реципиента алло-СГК. У второго больного эрадикация *C. parapsilosis* из крови была достигнута на 2-й день после назначения микафунгина и подтверждена последовательными трехкратными отрицательными исследованиями гемокультуры.

У всех больных с гепатолиенальным кандидозом ($n = 4$) при назначении микафунгина были достигнуты стойкая нормализация температуры тела и уменьшение очагов поражения в печени и/или селезенке. Через 7–24 дней (медиана 13 дней) применения препарата больные были переведены на пероральный прием флуконазола. Летальных исходов у больных с гепатолиенальным кандидозом не было. Таким образом, применение микафунгина с лечебной целью при доказанном или предполагаемом инвазивном кандидозе было эффективным у 9 (81%) из 11 больных.

Таблица 4

Динамика изменения показателей функции печени в процессе применения микафунгина

Длительность применения микафунгина, дни	Показатель	Значение показателей функции печени перед назначением микафунгина								
		АСТ, МЕ/л			АЛТ, МЕ/л			билирубин, мкмоль/л		
		всего	в пределах референсных значений	превышение референсных значений	всего	в пределах референсных значений	превышение референсных значений	всего	в пределах референсных значений	превышение референсных значений
День назначения	Число больных	35	24 (69%)	11 (31%)	35	21 (60%)	14 (40%)	35	17 (49%)	18 (51%)
	Значение исследуемого показателя, медиана	25 (6–758)	18,5 (6–46)	143 (63–758)	29 (5–572)	20 (5–47)	115 (87–572)	23 (5–274)	12 (5–20)	35 (23–274)
7	Число больных	32	21 (66%)	11 (34%)	32	20 (63%)	12 (37%)	32	17 (53%)	15 (47%)
	Значение исследуемого показателя, медиана	29 (7–595)	19 (7–130)	58 (12–595)	34 (6–233)	26 (6–129)	73,5 (8–233)	15 (5–324)	13 (5–76)	60 (9–324)
14	Число больных	28	18 (64%)	10 (36%)	28	17 (61%)	11 (39%)	28	15 (54%)	13 (66%)
	Значение исследуемого показателя, медиана	41 (3–186)	39 (3–119)	43,5 (11–186)	35 (3–237)	31 (3–237)	73 (7–150)	22 (1–395)	15 (1–50)	28 (10–395)
21	Число больных	17	11 (65%)	6 (35%)	17	10 (59%)	7 (31%)	17	7 (41%)	10 (59%)
	Значение исследуемого показателя, медиана	26 (6–813)	21 (6–813)	66 (18–245)	29 (6–882)	21 (6–882)	38 (11–362)	13 (1–754)	7 (1–25)	29,5 (9–754)
28	Число больных	10	6 (60%)	4 (40%)	10	5 (50%)	5 (50%)	10	3 (30%)	7 (70%)
	Значение исследуемого показателя, медиана	74 (6–377)	36,5 (6–377)	92 (34–282)	37 (12–140)	21 (12–111)	52 (34–140)	19 (8–95)	19 (18–41)	17 (8–95)

Примечание. Референсные значения: АСТ и АЛТ от 5 до 50 МЕ/л, общего билирубина от 5 до 21 мкмоль/л.

Применение микафунгина при эмпирическом и превентивном подходах было эффективным во всех случаях ($n = 8$). При эмпирическом назначении микафунгина была достигнута нормализация температуры тела в период гранулоцитопении, при превентивном – нормализация температуры тела и регрессия изменений в легких. Медиана продолжительности применения микафунгина при эмпирическом подходе составила 12 (9–23) дней, при превентивном – 13 (3–32) дней. Ни у одного больного не было развития инвазивного микоза.

Динамика изменения показателей функции печени (АСТ, АЛТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза)

Показатели АСТ, АЛТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы оценивали по шкале СТСАЕ 4.03 [9] у всех больных ($n = 35$) до назначения микафунгина и каждые 7–10 дней в процессе его применения.

Превышение референсных значений одного и более из исследуемых показателей функции печени перед назначением микафунгина было у 21 (60%) из 35 больных, из них повышение 1-й степени – у 26%, 2–3-й степени – у 31%, 4-й степени – у 3%. В день назначения микафунгина в группах больных, получавших препарат как для профилактики, так и для лечения, преобладало превышение референсных значений билирубина (62 и 42% соответственно), реже наблюдали увеличение АЛТ/АСТ (44 и 37%) и щелочной фосфатазы (31 и 26%) (табл. 3).

Мы провели сравнение частоты повышения АСТ/АЛТ, билирубина и щелочной фосфатазы у больных до назначения микафунгина и во время его применения. Назначение микафунгина не привело к существенному увеличению доли больных с превышением референсных значений исследуемых показателей функции печени. Во время профилактики микафунгином доля больных с повышением АСТ/АЛТ от 2-й степени и более не изменилась (25%), а с аналогичным повышением билирубина и щелочной фосфатазы выросла на 6% (с 38 до 44%) и 7% (с 6 до 13%) соответственно. В процессе лечения микафунгином доля больных, имевших повышение показателей функции печени от 2-й степени и выше, увеличилась от исходного также

незначительно: АЛТ/АСТ на 11% (с 10 до 21%), билирубина на 15% (с 22 до 37%), щелочной фосфатазы на 6% (с 5 до 11%). В процессе применения микафунгина доля больных имевших повышение значений одного и более из исследуемых показателей функции печени от 2-й степени и выше, при профилактике осталась прежней (43%), при лечении увеличилась от исходного на 15% (с 27 до 42%).

Повышение билирубина 4-й степени отмечалось у 3 (9%) из 35 больных, из них у 1 больного присутствовало до назначения микафунгина и сохранялось в процессе его использования, у 2 – возникло на фоне применения препарата. У всех этих больных имелись поражения печени, обусловленные в одном случае острой РТПХ и вирусным гепатитом С, в другом – острой РТПХ и генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, в третьем – веноокклюзионной болезнью и вирусным гепатитом В.

При анализе изменения показателей АСТ, АЛТ и билирубина в период применения микафунгина анализируемые показатели функции печени в день назначения (день 0) и в 7, 14, 21 и 28-й дни использования препарата не превышали или незначительно превышали референсные значения (табл. 4; рис. 1). В течение 28 дней применения микафунгина показатели АСТ варьировали от 25 до 41 МЕ/л, АЛТ от 29 до 37 МЕ/л, билирубина от 13 до 23 мкмоль/л.

В дальнейшем мы провели анализ изменения медиан показателей АСТ, АЛТ и билирубина за 28 дней применения микафунгина у больных со значениями этих показателей исходно нормальными и превышающими референсные (рис. 2). В день назначения микафунгина превышение референсных значений АСТ было у 11 (31%) из 35 больных, АЛТ – у 14 (40%), билирубина – у 18 (51%). В этой группе значения медиан показателей функции печени за 28 дней применения микафунгина снизились: АСТ – со 143 до 92 МЕ/л, АЛТ – со 115 до 52 МЕ/л, билирубина – с 35 до 17 мкмоль/л. В группе больных с исходно нормальными значениями АСТ, АЛТ и билирубина, медианы исследуемых параметров в процессе использования микафунгина также не возрастали и сохранялись в пределах референсных значений.

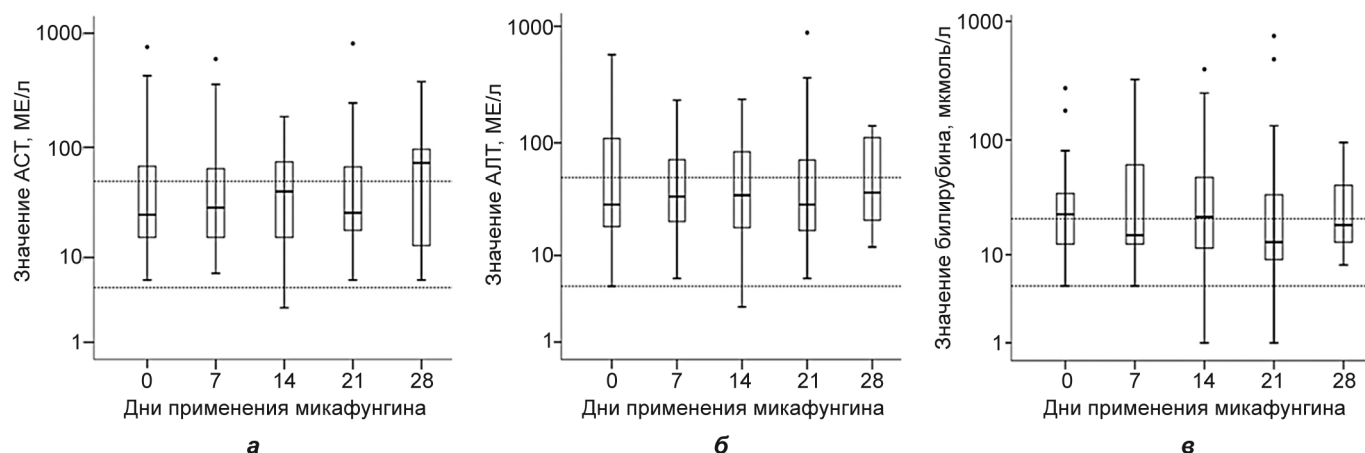


Рис. 1. Динамика АСТ (а), АЛТ (б) и общего билирубина (в) в процессе применения микафунгина ($n = 35$).
Здесь и на рис. 2: пунктирной линией обозначены границы референсных значений АСТ (5–50 МЕ/л), АЛТ (5–50 МЕ/л), общего билирубина (5–21 мкмоль/л).

Обсуждение

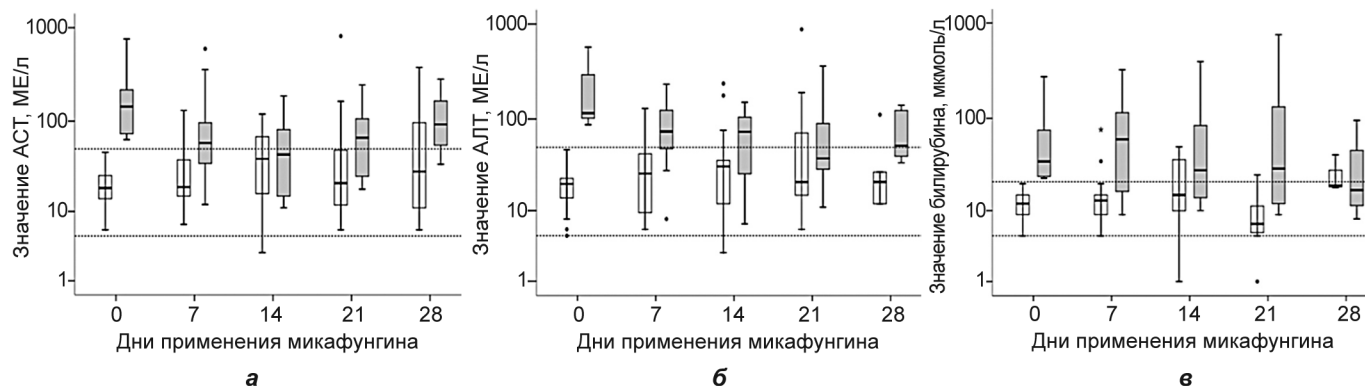
Согласно рекомендациям ECIL-3 (European Conference on Infections in Leukemia) [10], реципиентам алло-СГК показано проведение первичной противогрибковой профилактики ввиду высокой частоты инвазивных микозов в этой группе (от 10% и более). Для первичной профилактики с наивысшим уровнем доказательств AI были одобрены только два препарата: флуконазол – в период нейтропении при низком риске инфекций, вызванных мицелиальными грибами, и позаконазол – в период развития острой или хронической РТПХ, когда вероятность инвазивных микозов, обусловленных плесневыми грибами, наиболее высокая. Назначение позаконазола ввиду отсутствия внутривенной формы может быть ограничено при мукозите 3–4-й степени, тошноте, рвоте и диарее, а также отклонениях в показателях функции печени. Все эти проблемы могут встречаться у реципиентов алло-СГК при развитии острой или хронической РТПХ, и в таких случаях явно возникает вопрос о возможности применения альтернативных позаконазолу препаратов для профилактики инвазивных микозов.

Микафунгин, как и другие эхинокандины, вводят только внутривенно; он проявляет активность в отношении *Candida* spp. и ряда плесневых грибов, включая

Aspergillus spp., а также одобрен для больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести [4]. В этой связи данный препарат представляет собой потенциальную альтернативу для профилактики инвазивных микозов у реципиентов алло-СГК, когда применение позаконазола невозможно.

В международных рекомендациях ECIL-5 [11] микафунгин указан как единственный эхинокандин, одобренный для первичной профилактики инвазивных микозов у реципиентов алло-СГК. Согласно этим рекомендациям, профилактика микафунгином может быть проведена реципиентам алло-СГК в период нейтропении или при развитии острой либо хронической РТПХ (уровень доказательств В1–СII).

Возможность применения микафунгина для профилактики базируется на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, включившего 882 реципиента аллогенных и аутологичных СГК в период нейтропении, из которых микафунгин в дозе 50 мг/сут внутривенно назначали 425 больным, а флуконазол в дозе 400 мг/сут внутривенно – 457 больным [12]. Частота инвазивных микозов категории «доказанный» и «вероятный» составила 1,2% при профилактике микафунгином и 2% – флуконазолом; $p = 0,481$. Исследователи отметили несколько меньшую частоту инвазивного



Значение АСТ, АЛТ, билирубина перед назначением микафунгина:

- В пределах референсных значений
- Превышение референсных значений

Рис. 2. Динамика АСТ (а), АЛТ (б) и общего билирубина (в) в зависимости от значения этих показателей перед назначением микафунгина ($n = 35$).

аспергиллеза при использовании микафунгина в сравнении с флуконазолом (0,2% против 1,5%; $p = 0,07$).

В нашей работе микафунгин назначался для профилактики только реципиентам алло-СГК в период лечения острой или хронической РТПХ преднизолоном (81%) в дозе 1–2 мг/кг в сутки с медианой длительности 41 (9–105) день, когда применение позаконазола было невозможным по причине наличия мукозита 3–4-й степени, диареи, а также печеночной недостаточности. Отмечена эффективность применения микафунгина у этой категории больных. Инвазивный аспергиллез развился у 1 (7%) из 14 больных с кортикостероид-резистентной формой острой РТПХ 3-й степени.

Колонизация слизистых оболочек кишечника *Candida* spp. определялась у 50% больных, получавших микафунгин для профилактики. Целью первичной противогрибковой профилактики является, прежде всего, предотвращение развития инвазивных микозов, а не стерилизация слизистых оболочек кишечника. В этой связи только лишь выделение *Candida* spp. из нестерильных локусов организма во время проведения профилактики не может свидетельствовать о ее неэффективности. Этот факт подтверждается тем, в нашей работе не зарегистрировано случаев инвазивного кандидоза у больных с колонизацией кишечника грибами рода *Candida* при профилактике микафунгином.

Другими показаниями к назначению микафунгина в нашем исследовании были кандидемия и гепатолиенальный кандидоз, а также эмпирическое и превентивное использование препарата. В соответствии с рекомендациями ECIL-6 [13] все эхинокандины, включая микафунгин, рекомендованы для лечения кандидемии с наивысшим уровнем доказательства AI – больным из общей популяции, и с несколько меньшим уровнем доказательства AII – гематологическим больным. Различия в уровнях доказательства объясняются сравнительно небольшим числом больных с опухолями системы крови, включенных в исследования по анализу эффективности эхинокандинов при инвазивном кандидозе.

Эффективность микафунгина при лечении инвазивного кандидоза была оценена в двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях. В одном многоцентровом исследовании, включавшем 392 больных инвазивным кандидозом, сравнили эффективность применения микафунгина и липосомального амфотерицина В [14]. Лечение микафунгином было успешным у 181 (89,6%) из 201 больных и было сопоставимым по эффективности с липосомальным амфотерицином В (89,5%). В этом исследовании была отмечена низкая доля развития побочных эффектов при лечении микафунгином. В группе больных, получавших микафунгин, по сравнению с группой липосомального амфотерицина В статистически значимо реже возникали повышение показателей креатинина (1,9% против 6,4%), гипокалиемии (6,8% против 11,9%), реакции на введение препарата (17% против 28,8%). В другом многоцентровом исследовании также были получены сопоставимые результаты в лечении инвазивного кандидоза микафунгином и каспофунгином, причем одной группе больных микафунгин назначали в дозе 100 мг/сут, а другой – в дозе 150 мг/сут [15]. Излечение было отмечено у 76,1% больных при лечении микафунгином в дозе 100 мг/сут, у 74,4% – в дозе 150 мг/сут, у 73,3% – при лечении каспофунгином. Эффективность препаратов при кандидемии, обусловленной *C. glabrata*, составила 85,7 и 88,2% при использовании микафунгина в дозе 100 мг/сут и 150 мг/сут соответственно, и была несколько ниже чем при терапии каспофунгином – 66,7%, но статистически значимых различий не было получено

($p = 0,07$). Нежелательные явления, связанные с терапией противогрибковыми препаратами, были сопоставимыми. Нежелательные явления с частотой более 2% включали повышение активности сывороточной концентрации щелочной фосфатазы, печеночных трансаминаз, тошноту, отсутствие стула, гипокалиемию и сыпь.

В нашем исследовании летальные исходы в течение 30 дней были у 2 из 7 больных с кандидемией на 6-й и 16-й дни лечения, в одном случае при первично-резистентном течении ОЛЛ, в другом – кортикостероид-резистентной форме острой РТПХ 3-й степени. При этом у второго больного была достигнута эрадикация *C. parapsilosis* из гемокультуры. Вполне определено, что одним из значимых факторов, достоверно влияющих на результат лечения кандидемии, является статус по гемобластозу [3]. Так, частота излечения при кандидемии была статистически значимо выше при наличии полной или частичной ремиссии гемобластоза (79%) в сравнении с рецидивом или резистентном течении гемобластоза (39%; $p = 0,01$).

Лечение гепатолиенального кандидоза было эффективным у всех 4 больных, и после стабилизации состояния через 7–24 дней была проведена замена микафунгина на флуконазол.

В основе эмпирического и превентивного применения антимикотиков лежит их раннее назначение при подозрении на инфекцию, вызванную грибами. Оба этих подхода так или иначе направлены на предотвращение развития инвазивного микоза и снижение летальности. Экспертами ECIL с наибольшим уровнем доказательства AI рекомендован каспофунгин для эмпирической терапии у больных с гранулоцитопенией [10]. Многоцентровых рандомизированных сравнительных исследований по эффективности микафунгина в режиме эмпирического применения, в отличие от каспофунгина, не было проведено. В международных рекомендациях ECIL-3 микафунгин одобрен для эмпирического применения с уровнем доказательства BII [10]. В 2009 г. были опубликованы данные проспективного исследования [16] по эффективности микафунгина у 197 больных с гранулоцитопенией, включая 134 больных гемобластозами и 63 реципиента СГК (аллогенных 56 и аутологичных 7) из 87 стационаров Японии. В этом исследовании микафунгин (в дозе 50–150 мг/сут) назначали либо при лихорадке, сохраняющейся 48 ч и более ($n = 88$) на фоне лечения антибиотиками, либо в случаях диагностики инвазивных микозов из категорий «доказанный» ($n = 8$), «вероятный» ($n = 38$) и «возможный» ($n = 63$). Излечение при назначении микафунгина было достигнуто у 134 (68%) из 197 больных, из них при эмпирической терапии – у 71 (80,7%) из 88 больных. В другом исследовании по сравнительному анализу эмпирического применения каспофунгина ($n = 161$) и микафунгина ($n = 173$) в трех североамериканских клиниках летальность (7,5% против 7,4%) и частота инвазивных микозов (10,6% против 13,7%) были сопоставимы в обеих группах больных [17]. По причине отсутствия достаточного числа исследований по превентивному назначению антимикотиков, экспертами ECIL не даны какие-либо рекомендации касательно данного подхода применения противогрибковых препаратов. В нашем исследовании во всех случаях при эмпирическом назначении микафунгина была достигнута нормализация температуры тела в период гранулоцитопении, при превентивном – нормализация температуры тела и регрессия изменений в легких. Ни у одного больного не было развития инвазивного микоза.

Микафунгин обладает невысокой частотой побочных явлений, включая низкую гепатотоксичность. В многоцентровом исследовании из США, включавшем 2970 больных, которым назначали микафунгин, и 6726 больных

из группы сравнения, получавших другие антимикотики, частота развития печеночной недостаточности была сопоставимой в обеих группах (13 и 12%) [18]. В исследовании по анализу эффективности первичной противогрибковой профилактики, включавшем 283 реципиентов аллогенных ($n = 227$) и аутологичных ($n = 56$) СГК, отмечена статистически значимо меньшая частота снятия больных с протокола по причине развития нежелательных явлений при применении микафунгина (4,4%) в сравнении с итраконазолом (21,1%; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте инвазивных микозов (7,4% против 5,4%; $p = 0,48$) [19].

В нашем исследовании превышение референсных значений одного и более из исследуемых показателей функции печени перед назначением микафунгина отмечено у 21 (60%) из 35 больных. Доля этих больных существенно не возросла во время использования микафунгина. В процессе применения микафунгина доля больных, имевших повышение значений одного и более из исследуемых показателей функции печени от 2-й степени и выше, при профилактике осталась прежней (43%), при лечении – увеличилась от исходного на 15% (с 27 до 42%). Существует ограниченное число исследований по применению микафунгина у больных с печеночной недостаточностью. В работе из Японии [20] у 66 больных в группе каспофунгина и у 135 в группе микафунгина частота повышения показателей функции печени от 3-й степени и выше по критериям СТСАЕ 4.0 была сопоставимой (6,1% против 7,4%; $p = 0,95$) и увеличивалась до 10,7 и 21,1% соответственно при исходном повышении исследуемых показателей от 2-й степени и более перед назначением эхинокандинов. В другой работе [21] на небольшом количестве больных ($n = 12$) доля больных, имевших признаки печеночной недостаточности перед назначением микафунгина, снизилась в процессе использования препарата с 66,7 до 41,7%.

Нами был выполнен анализ изменения показателей медиан АСТ, АЛТ и билирубина за 28 дней применения микафунгина у больных со значениями этих показателей исходно нормальными и превышающими референсные. В группе больных с исходно нормальными значениями показателей функции печени, медианы исследуемых параметров в процессе использования микафунгина сохранялись в пределах референсных значений, в другой группе – снижались. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что микафунгин не оказывает существенного влияния на значения параметров функции печени, в том числе и у больных, имевших на момент назначения микафунгина повышение этих показателей. Можно предположить, что повышение значений показателей функции печени было обусловлено наличием у больных острой или хронической РТПХ, венноокклюзионной болезнью, вирусного гепатита или иными причинами, не связанными с назначением микафунгина.

Заключение

Следует отметить, что в нашем исследовании показанием к назначению микафунгина у 46% больных была первичная профилактика инвазивных микозов у реципиентов алло-СГК с острой и хронической РТПХ, получающих глюкокортикостероиды в суточной дозе от 1 мг/кг и выше, при невозможности применения позаконазола. У остальных 54% больных микафунгин назначали для лечения доказанных и предполагаемых инвазивных микозов у больных с опухолями системы крови. Отмечена эффективность микафунгина как в профилактике у реципиентов алло-СГК с острой и хронической РТПХ, так и в лечении. Особо стоит подчеркнуть, что назначение микафунгина 21 (60%) больному с повышением показателей функции печени 1–4-й степени не привело к существенному увели-

чению этих параметров, подтверждая тем самым низкую гепатотоксичность препарата, что крайне важно в гематологической практике.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 19.
3. Клясова Г.А., Блохина Е.В., Грачева А.Н., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Охмат В.А. и др. Факторы, влияющие на излечение у больных гемобластозами и кандидемией. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 77–87. doi: 10.17116/terarkh20158777-87.
5. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18(S2): 1–104.
7. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: *Практика*; 2012: 827–84.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A., Popova M.O., Kaporskaya T.S., Sveshnikova U.V., et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. Results of prospective observational multicenter study in Russia (RIFI). *Russian Journal of Hematology and Transfusiology. (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 19. (in Russian)
2. Nucci M., Garnica M., Gloria A.B., Lehueur D.S., Dias V.C., Palma L.C., et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, 19(8): 745–51. doi: 10.1111/1469-0691.12002.
3. Klyasova G.A., Blokhina E.V., Gracheva A.N., Kravchenko S.K., Parovichnikova E.N., Okhmat V.A., et al. Factors influencing recovery in patients with hemoblastoses and candidemia. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2015; 87(7): 77–87. (in Russian). doi: 10.17116/terarkh20158777-87.
4. ASTELLAS PHARMA US INC.: Mycamine® (micafungin sodium) for injection prescribing information. Tokyo: Astellas Pharma, US, Inc.; 2007.
5. Veselov A.V., Kozlov R.S. Invasive candidiasis: current aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (in questions and answers). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Russian Journal (Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya)*. 2016; 18(S2): 1–104. (in Russian).
6. Wiederhold N., Lewis J. The echinocandin micafungin: A review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8(8):1155–66. doi: 10.1517/14656566.8.8.1155.
7. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Savchenko V.G., ed. Program treatment of blood system diseases. Moscow: *Praktika*; 2012: 829–53. (in Russian)
8. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., 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(12): 1813–21. doi: 10.1086/588660.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, June 14, 2010. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed 24 Nov 2017).
10. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R., Cornely O.A., Flückiger U., Frere P., et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(5): 709–18. doi: 10.1038/bmt.2010.175.
11. Maertens J. Primary antifungal prophylaxis. Available at: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf> (accessed 24 Nov 2017).
12. van Burik J.A.H., Ratanatharathorn V., Stepan D.E., Miller C.B., Lipton J.H., Vesole D.H., 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(10): 1407–16. doi: 10.1086/422312.
13. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433–44. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
14. Kuse E.R., Chetchotaksak P., da Cunha C.A., Ruhnke M., Barrios C., Raghunadharao D., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369(9572): 1519–27. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9.

15. Pappas P.G., Rotstein C.M., Betts R.F., Nucci M., Talwar D., De Waele J.J., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(7): 883–93. doi: 10.1086/520980.
16. Tamura K., Urabe A., Yoshida M., Kanamaru A., Kadera Y., Okamoto S., et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk. Lymphoma*. 2009; 50(1): 92–100. doi: 10.1080/10428190802635500.
17. Kubiak D.W., Bryar J.M., McDonnell M.A., Delgado-Flores J.O. Mui E., Baden L.R. Caspofungin vs micafungin for empirical therapy in adult neutropenic patients with persistent fever: a retrospective analysis. Proc. 48th Interscience Conference on Antimicrob. Agents Chemother. Washington, 25–28 Oct. 2008. Available at: <http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstract.asp?CKey={EF0CE200-93C4-4625-8CDE-62E78BC17090}&MKey={26DFAE32-3D6D-446F-9AE5-B759FE42C683}&AKey={B156596F-4F2B-4B7B-9988-53EF0A523ACC}&SKey={41A9FE49-0419-4B58-A874-6663711FCEBB}> (accessed 24 Nov 2017)
18. Schneeweiss S., Carver P.L., Datta K., Galar A., Johnson M.D., Johnson M.G., et al. Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(10): 2938–44. doi:10.1093/jac/dkw225.
19. Huang X., Chen H., Han M., Zou P., Wu D., Lai Y., et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(10): 1509–16. doi:10.1016/j.bbmt.2012.03.014.
20. Shibata Y., Hagihara M., Kato H., Kawasumi N., Hirai J., Nishiyama N., et al. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure. *J. Infect. Chemother.* 2017; 23(6): 349–53. doi: 10.1016/j.jiac.2017.02.008.
21. Luque S., Campillo N., Alvarez-Lerma F., Ferrandez O., Horcajada J.P., Grau S. Pharmacokinetics of micafungin in patients with pre-existing liver dysfunction: A safe option for treating invasive fungal infections. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016; 34(10): 652–4. doi: 10.1016/j.eimc.2015.02.021.

Поступила 24.11.17

Принята к печати 29.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.38:612.111.7]-015.4

Азимова М. Х., Гапонова Т.В., Галстян Г.М., Гальцева И.В.,
Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Савченко В.Г.

ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ДОНОРСКИХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ АМОТОСАЛЕН И УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ СПЕКТРА А

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия

Представлены результаты по изучению влияния технологии редукции патогенов амотосален и ультрафиолетовое облучение спектра А на маркеры активации донорских тромбоцитов – антиген CD62P, связывание с антителом PAC-1 под действием аденозиндифосфата (АДФ) – при суспендировании тромбоцитов в цельной плазме донора и в добавочном растворе SSP⁺, замещающем 70% донорской плазмы, при хранении до 7 сут. Во всех образцах концентратов тромбоцитов в процессе хранения наблюдалась тенденция к увеличению доли спонтанно активированных тромбоцитов и уменьшению доли тромбоцитов, способных к специфической активации под действием агониста АДФ. Проведение патогенредукции не повлияло на способность к специфической активации тромбоцитов, но привело к увеличению доли спонтанно активированных тромбоцитов. Замещение плазмы раствором SSP⁺ привело к увеличению доли спонтанно активированных тромбоцитов, но при длительном хранении (к 7-му дню) способствовало сохранению доли функционально активных тромбоцитов.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов; редукция патогенов; технология амотосален+УФА; добавочный раствор SSP⁺; P-селектин; антиген CD62P; антитела PAC-1.

Для цитирования: Азимова М. Х., Гапонова Т.В., Галстян Г.М., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Савченко В.Г. Изменения маркеров активации донорских тромбоцитов при хранении после проведения инактивации патогенов с помощью технологии амотосален и ультрафиолетовое облучение спектра А. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 197–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-197-203>

Azimova M.Kh., Gaponova T.V., Galstyan G.M., Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M., Savchenko V.G.

CHANGES OF PLATELET ACTIVATION MARKERS IN DONOR PLATELETS CONCENTRATES DURING THE STORAGE AFTER THE INACTIVATION OF PATHOGENS BY AMOTOSALEN AND ULTRAVIOLET A RADIATION TECHNOLOGY

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Pathogen inactivation treatment of platelet concentrates improves the transfusion safety. The influence of the pathogen inactivation on the platelet activation remained unclear. The aim of the study was to evaluate the changes of the platelet activation markers in donor platelets concentrates during the storage after the inactivation of pathogens by amotosalen and ultraviolet A. By flow cytometry CD62P (P-Selectin) and activated GPIIb/IIIa surface expression were estimated with a mouse-anti-human IgG1 CD62-PE antibodies and mouse-anti-human GPIIb/IIIa-FITC (PAC-1) antibodies. In platelet concentrates during the storage the fraction of the spontaneously activated platelets increased and fraction of the platelets capable of specific activation under the action of the ADP agonist decreased. The pathogen reduction did not affect the ability of platelets to specific activity, but led to an increase in the fraction of the spontaneously