

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» [www.eurasiahealth.org/](http://www.eurasiahealth.org/).

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу [library@eurasiahealth.org](mailto:library@eurasiahealth.org) и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» ([www.eurasiahealth.org](http://www.eurasiahealth.org)). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан  
возможным при поддержке  
американского народа через Агентство США  
по международному развитию (АМР США).  
Мнения, изложенные в данном документе не  
обязательно отражают мнения АМР США или  
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте  
[www.eurasiahealth.org/aids/](http://www.eurasiahealth.org/aids/)

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

# Аспергиллез и ВИЧ-инфекция

Глава из учебника HIV InSite Knowledge Base на сайте HIV InSite, январь 2006 г.  
<http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-05-02-02>

Эми Стерт, MD, Нью-Йоркский университет  
Джудит А. Аберг, MD, Нью-Йоркский университет

## Содержание

Введение.....	2
Эпидемиология.....	3
Патогенез.....	3
Клиническая картина.....	3
Легочный аспергиллез.....	3
Аллергический бронхолегочный аспергиллез.....	4
Аспергиллома.....	4
Инвазивный аспергиллез.....	4
Аспергиллез у больных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией.....	4
Поражение легких.....	4
Внелегочный аспергиллез.....	5
Диагностика.....	5
Лечение.....	7
Амфотерицин В.....	7
Каспофунгин.....	7
Азолы.....	8
Итраконазол.....	8
Вориконазол.....	9
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.....	10
Другие методы лечения.....	10
Прогноз.....	10
Профилактика.....	10
Литература.....	11

## Введение

Грибы рода *Aspergillus* повсеместно встречаются в окружающей среде, но редко бывают причиной заболевания. Обычно аспергиллез развивается на фоне иммунодефицита, вызванного лекарственными средствами, инфекциями или злокачественными новообразованиями. Так, он поражает реципиентов внутренних органов и костного мозга и больных гемобластомами, у которых снижается количество макрофагов и гранулоцитов или их способность к фагоцитозу.

Несмотря на тяжелую иммуносупрессию, характерную для далеко зашедшей ВИЧ-инфекции, случаев аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных описано не так уж много (1). Анализ данных исследования «Спектр ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков» выявил 228 случаев аспергиллеза у 35 252 ВИЧ-инфицированных, что соответствует уровню заболеваемости 3,5 на 1000 ВИЧ-инфицированных в год (2). Заболеваемость выше среди лиц 35 лет и старше, мужчин, занимающихся сексом с мужчинами, а также при лейкопении (число лейкоцитов менее  $2500 \text{ мкл}^{-1}$ ) и числе лимфоцитов CD4 менее  $100 \text{ мкл}^{-1}$ , при других оппортунистических инфекциях в анамнезе и приеме препаратов, вызывающих нейтропению.

При СПИДе аспергиллез чаще всего поражает легкие, вызывая образование толстостенных каверн в верхних долях, обширные односторонние или двусторонние инфильтраты, изъязвление слизистой трахеи и бронхов и обструктивный бронхит. Намного реже встречаются фунгемия, синусит, отит, остеомиелит, поражение кожи, головного мозга и сердца. Диагноз часто устанавливают только при аутопсии, когда при гистологическом и микробиологическом исследовании пораженных тканей обнаруживаются гифы гриба. У больных с симптомами аспергиллеза легких для подтверждения диагноза надежнее всего использовать бронхоальвеолярный лаваж. У боль-

ных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией для лечения аспергиллеза обычно используют амфотерицин В, каспофунгин, вориконазол или итраконазол. Относительная эффективность этих препаратов не установлена, и, несмотря на применение противогрибковых средств, медиана выживаемости при инвазивном аспергиллезе на фоне СПИДа составляет 3 месяца, а более года живут лишь 26% заболевших (2).

## Эпидемиология

Грибы рода *Aspergillus* встречаются повсеместно. Обычные места их обитания — почва и гниющие растения. Заражение происходит при вдыхании спор гриба. Род *Aspergillus* включает более 300 видов, однако, по данным литературы, лишь немногие из них патогенны для человека. Тяжелее всего протекает заболевание, вызванное *Aspergillus fumigatus*; этот вид выделяют более чем в 90% случаев аспергиллеза (3). Другие важные возбудители аспергиллеза — *Aspergillus niger* и *Aspergillus flavus*.

## Патогенез

Основными воротами инфекции служат дыхательные пути. Мелкие споры гриба с током воздуха распространяются по всему бронхиальному дереву вплоть до альвеол, где прорастают. При иммунодефиците это может привести к инвазивной инфекции. Гифы гриба прорастают в кровеносные сосуды, что приводит к васкулиту с тромбозом, некрозом сосудистой стенки и кровоизлияниями — характерными патоморфологическими признаками инвазивного аспергиллеза. Грибы могут заселять слизистую бронхов, а также кисты и полости, образовавшиеся при других заболеваниях, например туберкулезные каверны. При инвазивной инфекции гифы гриба окружены эпителиоидными клетками, а при абсцедировании — многоядерными гигантскими клетками.

Защиту организма от возбудителя в первую очередь осуществляют фагоциты — гранулоциты и альвеолярные макрофаги. Как и при других инвазивных грибковых инфекциях, основными факторами риска служат тяжелая иммуносупрессия, сопровождающаяся длительной нейтропенией, лечение высокими дозами глюкокортикоидов и, возможно, антибиотиками широкого спектра действия. При далеко зашедшей ВИЧ-инфекции риск аспергиллеза легких повышается после пневмонии, вызванной другими условно-патогенными микроорганизмами, особенно *Pneumocystis jirovecii*, *Streptococcus pneumoniae*, цитомегаловирусом и микобактериями (1, 4–6).

Возможно, низкая частота аспергиллеза при ВИЧ-инфекции объясняется тем, что, несмотря на нарушение функции Т-лимфоцитов, их способность к фагоцитозу не нарушена. В пользу этого предположения говорит то, что более чем у половины больных инвазивным аспергиллезом на фоне СПИДа имеются дополнительные факторы риска, например нейтропения (обычно обусловленная приемом ганцикловира) или лечение глюкокортикоидами (6). Однако инвазивный аспергиллез может развиваться и в отсутствие подобных факторов. А поскольку аспергиллез обычно поражает лиц с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией и числом лимфоцитов CD4 менее  $50 \text{ мкл}^{-1}$ , можно сделать вывод, что ВИЧ-инфекция представляет собой независимый фактор риска инвазивного аспергиллеза (2, 5, 6).

## Клиническая картина

### Легочный аспергиллез

*Aspergillus* spp. вызывает разнообразные поражения легких, среди которых можно выделить 3 основных клинических синдрома — аллергический бронхолегочный аспергиллез, аспергилло-

му и инвазивный аспергиллез. То, какая форма аспергиллеза разовьется у данного больного, в первую очередь зависит от его иммунного статуса (7).

### **Аллергический бронхолегочный аспергиллез**

Эта форма аспергиллеза развивается у лиц, страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями. В основе ее патогенеза лежит аллергическая реакция организма хозяина на антигены гриба, населяющего трахею и бронхи; инвазивный рост гриба не характерен. Проявления аллергического бронхолегочного аспергиллеза — свистящее дыхание, эозинофилия, закупорка бронхов; при рентгенологическом исследовании в легких выявляют инфильтраты. Заболевание поддается лечению глюкокортикоидами и итраконазолом.

### **Аспергиллома**

Эта форма аспергиллеза развивается, когда грибы заселяют уже существующую полость в легком. Инфекция ограничена полостью и редко диссеминирует. Осложнения обусловлены в основном заболеванием, которое вызвало формирование полости (например, туберкулезом); как правило, это легочное кровотечение и вторичные бактериальные инфекции (7).

### **Инвазивный аспергиллез**

Эта форма аспергиллеза, как правило, развивается на фоне тяжелой иммуносупрессии и характеризуется молниеносным течением с высокой лихорадкой, обширными затемнениями в легких и гематогенной диссеминацией. Описаны четыре типа течения инвазивного аспергиллеза: 1) острый или хронический легочный аспергиллез; 2) трахеобронхит и обструктивный бронхит с различной глубиной инвазии слизистой и хряща и формированием псевдомембран (такое течение встречается в основном у больных СПИДом); 3) острый инвазивный риносинусит и 4) диссеминированная инфекция, нередко поражающая головной мозг (чаще у реципиентов костного мозга) и другие органы (3). К числу редких проявлений инвазивного аспергиллеза относятся эндокардит, синусит, эндофтальмит, остеомиелит, эзофагит, некротические язвы на коже, менингит и абсцессы головного мозга (8). Эти внелегочные формы инфекции развиваются почти исключительно при тяжелой нейтропении.

### **Аспергиллез у больных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией**

Аспергиллез поражает лиц с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией не так уж часто (2, 9, 10). Большинство случаев аспергиллеза развиваются на фоне перенесенной или сопутствующей оппортунистической инфекции; изолированный аспергиллез — редкость. Аспергиллез не отвечает критериям СПИД-индикаторного заболевания, разработанным Центрами контроля и профилактики заболеваний. Более того, как уже было упомянуто, у большинства больных с аспергиллезом на фоне далеко зашедшей ВИЧ-инфекции имеются нейтропения или другие факторы риска (11).

### **Поражение легких**

Легкие — самая частая локализация инвазивного аспергиллеза при далеко зашедшей ВИЧ-инфекции (6, 11). У таких больных описаны несколько форм инвазивного аспергиллеза легких и обструктивного аспергиллеза бронхов, в то время как роль аллергического бронхолегочного аспергиллеза и аспергилломы, описанных у больных в отсутствие ВИЧ-инфекции, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, по-видимому, невелика (9, 11–13).

Инвазивный аспергиллез легких проявляется лихорадкой, одышкой, кашлем, болью в груди и кровохарканьем. Примерно в трети случаев на рентгенограммах грудной клетки видны толсто-стенные каверны, чаще всего локализованные в верхних долях (6, 14). Эти полости представляют собой инфаркты или абсцессы легкого (14). Примерно у 20% больных имеются обширные

затемнения или очаговые тени в одном или обоих легких (5, 14, 15). Мицелий может прорастать стенку трахеи и бронхов и образовывать псевдомембраны. Псевдомембранозный трахеобронхит чертат обширными кровотечениями и прорастанием сосудов и стенок бронхов.

При неинвазивном обструктивном аспергиллезе бронхов происходит закупорка бронхов мицелием, что приводит к одышке, кашлю и боли в груди (6, 9). Клиническая картина напоминает аллергический бронхолегочный аспергиллез (см. выше). При рентгенологическом исследовании грудной клетки обнаруживают затемнения, соответствующие сегментарным и долевым ателектазам. При бронхоскопии и на аутопсии обнаруживают закупорку бронхов и бронхиол цилиндрическими слизистыми пробками, содержащими мицелий. Изредка встречаются эмпиема плевры и плевральные наложения (6).

В небольшом обсервационном исследовании, проведенном в Испании, в когорте из 1605 ВИЧ-инфицированных было выявлено 19 случаев инвазивного аспергиллеза легких, то есть его распространенность составила 1,12% (16). У 95% больных был СПИД. При рентгенографии грудной клетки в 37% случаев были обнаружены каверны в одном легком. Медиана выживаемости составила 148 суток, а 37% больных прожили более года. У больных, получавших мощную антиретровирусную терапию, и у тех, у кого схема лечения была изменена после выявления аспергиллеза, медиана выживаемости составила 906 суток; у тех больных, кто никогда не получал антиретровирусных средств, этот показатель был намного ниже — 86 суток. В 2000 г., на момент публикации результатов исследования, 16% больных были еще живы (в среднем с момента исследования прошло 36 месяцев). Это заставляет предположить, что противогрибковые средства в сочетании с комбинированной антиретровирусной терапией способны улучшить прогноз при аспергиллезе у ВИЧ-инфицированных (16).

### **Внелегочный аспергиллез**

В очень редких случаях аспергиллез поражает ЦНС, приводя к абсцессам, внутримозговым кровоизлияниям и формированию микотических аневризм (1, 6). Клинически аспергиллез ЦНС проявляется очаговыми неврологическими нарушениями и другими симптомами, характерными для внутричерепного объемного образования (3). Обзор 33 случаев показал, что чаще всего заболевание проявлялось неспецифическими симптомами — головной болью, парезами черепных и периферических нервов, парестезией в зоне иннервации этих нервов, нарушениями сознания и эпилептическими припадками (17). Поражение ЦНС может сопровождаться вовлечением других органов, в том числе легких, придаточных пазух носа, ушей, глаз и глазниц. Следует отметить, что большинство случаев аспергиллеза ЦНС были результатом прямого распространения инфекции при синусите, отите или эндофтальмите, а не гематогенной диссеминации инфекции из легких, чаще наблюдаемой при гемобластозах (17). Изолированное поражение ЦНС имело место в 25% исследованных случаев. Более чем в половине случаев аспергиллез диагностировался только на аутопсии; во всех случаях противогрибковые средства оказались неэффективными. *Aspergillus* spp. служит возбудителем 80% случаев грибкового синусита. У ВИЧ-инфицированных возможна и необычная локализация инфекции, в том числе эндокардит, миокардит, эзофагит, лимфаденит, абсцессы мягких тканей, костей и кожи, поражение печени и селезенки, а также абсцессы почек и поджелудочной железы (6, 8, 15, 18, 19).

### **Диагностика**

Несмотря на редкость, инвазивный аспергиллез должен включаться в дифференциально-диагностический ряд при появлении легочных или системных симптомов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Врач, наблюдающий за больным, должен взять необходимые образцы для исследования (мокроту, кровь, костный мозг или другие ткани), руководствуясь клинической картиной. Полученные образцы подвергают микроскопии и направляют на посев для выявления грибов. Однако, поскольку грибы не всегда удается выявить с помощью микроскопии и посева, в большинстве случаев диагноз ставится только посмертно (6).

Диагноз аспергиллеза считается подтвержденным, если при гистологическом исследовании виден инвазивный рост мицелия, а при посеве выделен *Aspergillus* spp. Микроскопия не позволяет отличить *Aspergillus* spp. от *Fusarium* spp. и *Pseudallescheria* spp.

Поскольку *Aspergillus* spp. широко распространен в окружающей среде, его выделение из образца еще не означает, что у больного аспергиллез. Однако, в то время как выделение *Aspergillus* spp. в мокроте здорового человека может и не иметь клинического значения, аналогичный результат посева мокроты или носовой слизи у больного с нейтропенией и лихорадкой должен расцениваться как свидетельство инвазивного аспергиллеза и служит показанием к лечению. По этой же причине инвазивный аспергиллез следует подозревать при выделении *Aspergillus* spp. (особенно *Aspergillus fumigatus*) в мокроте больного с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией и симптомами поражения органов дыхания (3, 20).

В одном исследовании *Aspergillus* spp. был выделен из мокроты 45 больных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией, однако лишь у 5 из них был инвазивный аспергиллез (21). В другом исследовании, куда вошли 40 больных СПИДом, у которых был выделен *Aspergillus* spp., у 24 больных положительный результат посева был обусловлен бессимптомной колонизацией слизистых (22). Эти результаты заставляют предположить, что выделение *Aspergillus* spp. при посеве мокроты, даже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, не всегда может расцениваться как инвазивный аспергиллез и не обязательно требует назначения противогрибковых средств.

Еще больше усложняет ситуацию то, что лишь у 10–30% больных с инвазивным легочным аспергиллезом удается выделить возбудителя из мокроты. Однако посев жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, оказывается положительным у большинства больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции с инвазивным легочным аспергиллезом, подтвержденным гистологически (5, 9). Обнаружение гиф при трансbronхиальной биопсии легкого указывает на инвазивный характер поражения. Выделить гриб при посеве крови, спинномозговой жидкости, костного мозга и других тканей (головного мозга, печени, почек) удается редко. Выделение *Aspergillus* spp. из крови указывает на инвазивную инфекцию, если у больного имеются анамнестические данные и симптомы, характерные для инвазивного аспергиллеза, или если возбудитель выделен также из другого органа. Использование герметичных систем забора крови снижает риск загрязнения образцов в лаборатории.

Методы диагностики большинства инвазивных грибковых инфекций остаются предметом споров, поскольку в диагностических критериях заболеваний присутствует некоторая неопределенность. Результатом этих споров было решение международной согласительной комиссии, принятое в 2002 г., где даются рекомендации, в каких случаях диагноз считается доказанным, а в каких — вероятным или возможным в зависимости от состояния организма хозяина, данных микробиологического исследования и клинической картины. В настоящее время это решение применяют к клиническим исследованиям с участием больных со злокачественными образованиями и реципиентов стволовых клеток крови, однако возможно, что оно повлияет на стратификацию ВИЧ-инфицированных участников клинических испытаний (23).

Как уже было сказано, *Aspergillus* spp. трудно отличить от других грибов. Ошибки в диагностике имеют в основном клиническое значение, поскольку возможно, что активность амфотерицина В в отношении *Fusarium* spp. и *Pseudallescheria* spp. несколько ниже, чем в отношении *Aspergillus* spp. В связи с этим был проявлен немалый интерес к разработке более совершенных молекулярных и иммуногистохимических методик диагностики аспергиллеза. Применение поликлональных и моноклональных антител ограничивается возможностью перекрестных реакций с различными видами грибов; однако, по предварительным данным, специфичность моноклональных антител, по-видимому, выше (24, 25). Изучается диагностическая ценность ИФА на полисахарид галактоманнан — компонент клеточной стенки гриба, высвобождаемый в кровотоке при росте мицелия. Эта методика была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2003 г. для ранней диагностики аспергиллеза у больных со злокачественными новообразованиями или «иммунодефицитом, обусловленным болезнью» (26). В исследовании, где сравнивались выявление ДНК гриба с помощью ПЦР и выявление галактоманнана с помощью ИФА у 44 больных с легочным аспергиллезом, ПЦР оказалась положительной в 31 из 33 случаев аспергилломы, во всех 4 случаях инвазивного легочного аспергиллеза, в 3 из 4 случаев эмпиемы плевры, вызванной *Aspergillus* spp., и в 1 из 4 случаев аллергического бронхолегочного аспергиллеза, в то время как результат

ИФА был положительным лишь в 21 из 33 случаев аспергилломы, а у всех больных с эмпиемой плевры и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом он был отрицательным (26). У всех 4 больных с инвазивным легочным аспергиллезом результат ИФА был положительным. Оба метода дали отрицательные результаты при исследовании образцов, взятых у 39 пациентов, не страдавших аспергиллезом, что позволяет предположить высокую предсказательную ценность их отрицательного результата. Позже было проведено еще одно исследование эффективности ПЦР у больных аспергиллезом на фоне злокачественных новообразований, которое дало сходные результаты; это заставляет предположить, что метод имеет высокую предсказательную ценность отрицательного результата и высокую специфичность, но низкую чувствительность и предсказательную ценность положительного результата (27). Все данные о диагностической ценности ПЦР и ИФА получены у больных с гемобластомами и реципиентов костного мозга и внутренних органов. Недавний метаанализ показал, что диагностическая ценность ИФА во многом зависит от исследуемой группы больных (28). В недавнем исследовании сравнивалась эффективность ПЦР и ИФА у 5 больных с гемобластомами и подтвержденным или вероятным диагнозом инвазивного аспергиллеза по критериям международной согласительной комиссии. Чувствительность ПЦР и ИФА составила соответственно 100 и 60%, а специфичность — соответственно 85 и 95%. Предсказательная ценность отрицательного результата ПЦР и ИФА составила соответственно 100 и 80% (29). Многие другие исследования, проведенные среди больных с гемобластомами, также показывают, что ПЦР — более чувствительный метод, а ИФА — более специфичный. Исходя из этого, для повышения предсказательной ценности отрицательного результата, возможно, стоило бы сочетать оба исследования. Однако пока еще недостаточно данных для окончательного вывода о пользе этих методик молекулярной диагностики для выявления аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных.

## Лечение

Поскольку опыта лечения аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных очень мало, при лечении обычно пользуются рекомендациями, разработанными для лечения инвазивного аспергиллеза при иммунодефиците другого происхождения. Длительность курса лечения определяется его эффективностью в каждом конкретном случае.

### Амфотерицин В

При большинстве форм инвазивного аспергиллеза независимо от причины иммунодефицита препаратом выбора служит амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут. В целом эффективность препарата невысока, особенно у больных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией (9). В отсутствие ВИЧ-инфекции амфотерицин В применялся в комбинации с фторцитозинем (10). Однако тщательное сравнение эффективности монотерапии амфотерицином В и его комбинации с фторцитозинем у ВИЧ-инфицированных не было проведено ни в одном исследовании. В продаже имеются три липидных препарата амфотерицина В — липидный комплекс амфотерицина В, коллоидная взвесь амфотерицина В и липосомный амфотерицин В (30); подробное обсуждение различий между этими тремя препаратами выходит за рамки данной главы. Было проведено множество испытаний липидных препаратов амфотерицина В у онкологических больных, однако данных об их применении при аспергиллезе на фоне ВИЧ-инфекции очень мало. До сих пор нет единого мнения о том, какой из этих препаратов наименее нефротоксичен, хотя чаша весов склоняется в сторону липосомного амфотерицина В (31–33). Было проведено исследование, которое показало, что при лечении гистоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции липосомный амфотерицин В менее токсичен и обеспечивает большую выживаемость по сравнению с обычным амфотерицином В (34). Однако не ясно, в какой мере эти данные применимы к ВИЧ-инфицированным больным аспергиллезом.

### Каспофунгин

Каспофунгин угнетает синтез  $\beta$ -D-1,3-глюкана — основного компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. В клеточных мембранах млекопитающих это соединение отсутствует. Поэтому, в отличие от амфотерицина В, который связывается со стеролами, каспофунгин для человека не

токсичен. Препарат хорошо переносится, хотя иногда при его приеме возникают симптомы, опосредованные гистамином.

Препарат вводят внутривенно. Лечение начинают с нагрузочной дозы 70 мг, а в последующие дни вводят по 50 мг/сут. В отсутствие эффекта дозу можно увеличить до 70 мг/сут, если у больного нет заболеваний печени и он не получает циклоспорин А. При умеренно выраженных нарушениях функции печени рекомендуется снижение дозы до 35 мг/сут. Каспофунгин не является субстратом Р-гликопротеида и почти не окисляется цитохромом Р450, следовательно, вряд ли можно ожидать, что он будет оказывать существенное влияние на концентрацию антиретровирусных средств в плазме. Однако при назначении каспофунгина одновременно с препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, например с эфавирензом или невирапином, показано повышение его дозы до 70 мг/сут (35).

Каспофунгин одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения инвазивного аспергиллеза при непереносимости или неэффективности других противогрибковых средств. Его не следует использовать как препарат первого ряда при лечении аспергиллеза. Не опубликовано ни одного исследования эффективности каспофунгина в качестве первого средства для лечения аспергиллеза, однако, по предварительным данным, представленным в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, улучшения или полного излечения удавалось добиться у 41% больных инвазивным аспергиллезом, которым каспофунгин был назначен из-за непереносимости или неэффективности амфотерицина В, в том числе его липидных препаратов (36–38). В рандомизированном двойном слепом испытании, в котором сравнивалось лечение кандидозного стоматита и эзофагита амфотерицином В и каспофунгином (98% участников были инфицированы ВИЧ), оба препарата оказались одинаково эффективны, однако в группе каспофунгина были отмечены несколько лучшая клиническая реакция и значительно меньшая токсичность (39).

Изучаются другие эхинокандины, в том числе микафунгин и анидулафунгин. Эти препараты предполагается использовать в комбинации с азолами (итраконазолом или вориконазолом) или амфотерицином В для того, чтобы воздействовать на метаболизм гриба в двух направлениях: каспофунгин и другие эхинокандины подавляют синтез клеточной стенки, а азолы и амфотерицин В — клеточной мембраны (40). Исследования на экспериментальных животных с нейтропенией показали, что комбинация триазолов и эхинокандинов снижает смертность и уменьшает концентрацию гриба в организме в большей степени, чем любой из этих препаратов при монотерапии (41, 42).

## Азолы

Азолы обладают рядом преимуществ перед амфотерицином В, поскольку имеют меньше побочных эффектов и их можно принимать внутрь. Среди препаратов этой группы наиболее активны в отношении *Aspergillus* spp. итраконазол и вориконазол.

## Итраконазол

Было проведено многоцентровое открытое проспективное исследование со строгими критериями включения для инвазивного аспергиллеза, в котором приняли участие 76 больных с различными сопутствующими заболеваниями (21). У 16 из них был СПИД. Участников обследовали через 12 недель и в конце курса лечения итраконазолом, 600 мг/сут в течение 4 суток с последующим снижением дозы до 400 мг/сут. Продолжительность курса лечения составляла от 0,3 до 97 недель (медиана — 46 недель). Ответ на лечение классифицировался как «выздоровление», «улучшение», «стабильное состояние» или «неудача лечения». Выздоровление или улучшение было достигнуто у 30 (39%) больных. Однако через 12 недель не выздоровел ни один из 16 больных СПИДом; лишь у 2 из них было отмечено улучшение и у 7 состояние было признано стабильным. По окончании курса лечения ни у одного из этих 16 больных не было достигнуто выздоровление, улучшение или стабилизация состояния.

В категории «неудача лечения» были выделены две подкатегории — «неэффективность итраконазола» (прогрессирование инфекции, потребовавшее смены противогрибкового препарата, или

смерть от аспергиллеза) и «неудача по другим причинам» (отмена препарата из-за токсического действия, невозможность принимать лекарственные средства внутрь либо смерть, наступившая на фоне упорного течения аспергиллеза, но от других заболеваний). Итраконазол оказался неэффективным у 20 из 76 (26%) больных, а у 30 из 76 (40%) больных была отмечена неудача по другим причинам. Из 16 больных СПИДом через 12 недель у 4 была отмечена неэффективность итраконазола, а у 3 лечение потерпело неудачу по другим причинам. В конце курса лечения итраконазол был признан неэффективным у 7 из 16 (44%) больных, а неудача по другим причинам имела место у 9 из 16 (56%) больных. Авторы исследования делают вывод, что в целом соотношение удачных и неудачных исходов лечения для итраконазола такое же, как для амфотерицина В.

Сравнительных исследований эффективности итраконазола и амфотерицина В не проводилось. При лечении итраконазолом очень важно добиться достаточной концентрации препарата в сыворотке; при концентрации ниже 7 ммоль/л он, по-видимому, неэффективен (10). Обнаружено, что уровни итраконазола в сыворотке при далеко зашедшей ВИЧ-инфекции ниже, чем в ее отсутствие. Причиной этому служат снижение кислотности желудочного содержимого и прием препаратов, ингибирующих микросомальные ферменты печени, например рифампицина; при лечении этих больных итраконазолом необходимо контролировать его уровень в сыворотке (6). Биодоступность итраконазола можно повысить путем применения жидких лекарственных форм или внутривенного введения.

## Вориконазол

Вориконазол близок по структуре к флуконазолу, но содержит дополнительные фторпиримидиновую и метильную группы. В результате спектр его действия включает *Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp., однако в отношении зигомицетов препарат не активен. Вориконазол хорошо всасывается, его биодоступность составляет 96%. Это позволяет применять препарат как внутрь, так и внутривенно. В клинических исследованиях применяли двукратное введение препарата в нагрузочной дозе 400 мг или 6 мг/кг внутривенно в первые сутки с последующим переходом на поддерживающее лечение, 200 мг внутрь 2 раза в сутки. Вориконазол одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и появился на рынке в июле 2002 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США рекомендует использовать препарат только при диссеминированном аспергиллезе; эта рекомендация основана прежде всего на результатах испытания эффективности вориконазола по сравнению с амфотерицином В при подтвержденном или вероятном инвазивном аспергиллезе у больных с иммунодефицитами, в том числе у нескольких ВИЧ-инфицированных (43). В испытании участвовал 391 больной, однако 114 из них не отвечали критериям подтвержденного или вероятного инвазивного аспергиллеза, поэтому при окончательном анализе учитывались данные только 277 больных, 144 из которых получали вориконазол и 133 — амфотерицин В. У большинства участников был аспергиллез легких. У 21 больного, получавшего вориконазол, и 16 больных, получавших амфотерицин В, был внелегочный аспергиллез. Через 12 недель лечение оказалось успешным у 52,8% больных, получавших вориконазол, и лишь у 31,6% больных, получавших амфотерицин В (анализ в соответствии с назначаемым вмешательством). К 84-м суткам выжили 71% больных из группы вориконазола и 58% больных из группы амфотерицина В.

Пока недостаточно данных для того, чтобы отдать вориконазолу предпочтение перед итраконазолом. Вориконазол следует назначать в случаях, когда бывает трудно достичь терапевтической концентрации итраконазола при приеме внутрь; кроме того, возможно, что вориконазол в меньшей степени вступает в лекарственные взаимодействия. Существенных взаимодействий между вориконазолом и индинавиром выявлено не было, однако известно, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы индуцируют или угнетают изофермент  $\text{P450}$  цитохрома  $\text{P450}$ . Клинические последствия взаимодействия этих препаратов с вориконазолом не изучены. Возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий при лечении вориконазолом создает трудности для врачей и провизоров. Самые частые побочные эффекты препарата — изменение биохимических показателей функции печени и обратимые нарушения зрения. Рассматривается возможность применения вориконазола в комбинации с каспофунгином для лечения инфекций, угрожающих жизни, в том числе инвазивного аспергиллеза. Теоретически существует возможность конкурентного антагонизма меж-

ду азолами и амфотерицином В, поскольку эти препараты действуют на одну мишень, однако при сочетании вориконазола с каспофунгином антагонизма опасаться не стоит. Новые триазолы — позаконазол и равуконазол — в настоящее время проходят соответственно III и II фазы клинических испытаний и, возможно, обладают более широким спектром действия и большей эффективностью. Проводятся испытания азолов в сочетании с каспофунгином, и не исключено, что в будущем эта комбинация заменит амфотерицин В в качестве противогрибкового препарата первого ряда.

## Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Имеются отдельные сообщения о том, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) можно использовать в качестве адъювантной терапии при системных микозах (44). ГМ-КСФ представляет собой полипептидный гормон, который уменьшает длительность нейтропении, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток миелоидного ростка. Тканевые макрофаги могут служить единственной защитой против грибковой инфекции у больных с нейтропенией. ГМ-КСФ увеличивает не только абсолютное число макрофагов, способных к фагоцитозу, но и число микробных клеток, которое способен фагоцитировать один макрофаг. Однако формальных исследований, посвященных использованию ГМ-КСФ в качестве дополнения к противогрибковым средствам при аспергиллезе на фоне СПИДа, не проводилось.

## Другие методы лечения

При аспергиллезе изучается возможность применения прадицина (45, 46), эхинокандинов и пневмокандинов (47). Возможно, применение амфотерицина В интраназально или в виде ингаляций при носительстве *Aspergillus* spp. на слизистой носа у больных со стойкой нейтропенией может предотвратить развитие инфекции (48), однако при таком применении препарата у больных с гемобластозами, у которых повышен риск инвазивного аспергиллеза, снижения смертности добиться не удалось (49).

## Прогноз

Инвазивный аспергиллез обычно развивается при далеко зашедшей ВИЧ-инфекции, его диагностика и лечение — непростая задача. Отдаленный прогноз неблагоприятный; даже если диагноз поставлен при жизни больного и назначено правильное лечение, средняя выживаемость составляет 2–4 месяца. Смерть наступает от прогрессирующего аспергиллеза и его осложнений или от других осложнений СПИДа. Значительная часть больных, у которых инвазивный аспергиллез привел к образованию каверн, погибает от легочного кровотечения (4). Не ясно, оказывает ли антиретровирусная терапия существенное влияние на риск осложнений и смертность при аспергиллезе, однако представляется разумным назначать всем ВИЧ-инфицированным больным антиретровирусные средства в дополнение к противогрибковым. Рекомендуется использовать липосомный амфотерицин В или комбинацию каспофунгина с вориконазолом, поскольку их применение у больных с упорным течением инвазивного аспергиллеза сопряжено с меньшим риском побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

## Профилактика

Риск больничной инфекции, вызванной *Aspergillus* spp., повышается, если в больнице ведется ремонт или споры гриба попали в систему кондиционирования воздуха (50, 51). Описана больничная вспышка аспергиллеза, от которой пострадали 5 больных СПИДом; причиной послужил ремонт подвесных потолков в палате (52). Учитывая повсеместное распространение *Aspergillus* spp., предотвратить контакт ВИЧ-инфицированных больных с возбудителем невозможно, однако в стационарах все же следует принимать меры предосторожности, направленные на устранение гриба в палатах, где лежат больные СПИДом. Активная профилактика инфекции представ-

ляется труднодостижимой целью. Не ясно, имеет ли смысл брать у ВИЧ-инфицированных больных посева со слизистой носа для определения риска инвазивной инфекции, как это делается у больных лейкозами (53).

## Литература

1. Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J* 1991; 84:822-7.
2. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Klevens RM, Jones JL, Sullivan PS. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1253-7.
3. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310-50.
4. Miller WT, Jr., Sais GJ, Frank I, Geffer WB, Aronchick JM, Miller WT. Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations. *Chest* 1994; 105:37-44.
5. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, Cadranet J, Salmon-Ceron D, Peyramond D, Simonin D. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med* 1993; 95:177-87.
6. Khoo SH, Denning DW. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19 Suppl 1:S41-8.
7. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49:147-73.
8. Woods GL, Goldsmith JC. *Aspergillus* infection of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47:181-4.
9. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:654-62.
10. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1147-201.
11. Minamoto GY, Barlam TF, Vander Els NJ. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14:66-74.
12. Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G, Kleinerman J. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 70 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:659-70.
13. Pervez NK, Kleinerman J, Kattan M, Freed JA, Harris MB, Rosen MJ, Schwartz IS. Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis. A variant of invasive aspergillosis in a patient with hemophilia and acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:961-3.
14. Staples CA, Kang EY, Wright JL, Phillips P, Muller NL. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1995; 196:409-14.
15. Henochowicz S, Mustafa M, Lawrinson WE, Pistole M, Lindsay J, Jr. Cardiac aspergillosis in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1985; 55:1239-40.
16. Moreno A, Perez-Elias M, Casado J, Navas E, Pintado V, Fortun J, Quereda C, Guerrero A. Role of antiretroviral therapy in long-term survival of patients with AIDS-related pulmonary aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:688-93.

17. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:269-80.
18. Asnis DS, Chitkara RK, Jacobson M, Goldstein JA. Invasive aspergillosis: an unusual manifestation of AIDS. *N Y State J Med* 1988; 88:653-5.
19. Petrosillo N, Pellicelli AM, Cicalini S, Conte A, Goletti D, Palmieri F. Endocarditis caused by *Aspergillus* species in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001; 33:e97-9.
20. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D. *Aspergillus* species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14:141-8.
21. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Sugar AM, Catanzaro A, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97:135-44.
22. Weinstein MR, Fletcher D, Vellend H, et al. Invasive Aspergillosis in patients with AIDS. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18, 1996; New Orleans. Abstract I131.
23. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
24. Fenelon LE, Hamilton AJ, Figueroa JI, Bartholomew MA, Allen MH, McCarthy P, Hay RJ. Production of specific monoclonal antibodies to *Aspergillus* species and their use in immunohistochemical identification of aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1221-3.
25. Schmechel D, Simpson JP, Lewis DM. The production and characterization of monoclonal antibodies to the fungus *Aspergillus versicolor*. *Indoor Air* 2005; 15 Suppl 9:11-9.
26. Becker MJ, de Marie S, Willemse D, Verbrugh HA, Bakker-Woudenberg IA. Quantitative galactomannan detection is superior to PCR in diagnosing and monitoring invasive pulmonary aspergillosis in an experimental rat model. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1434-8.
27. Raad I, Hanna H, Huaranga A, Sumoza D, Hachem R, Albitar M. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis using polymerase chain reaction-based detection of aspergillus in BAL. *Chest* 2002; 121:1171-6.
28. Pfeiffer, CD. Performance of Galactomannan Assay for Diagnosis of *Aspergillus*: A Meta-Analysis. In: Program and abstracts of the Infectious Diseases Society of America 43rd Annual Meeting; October 6-9, 2005; San Francisco. Abstract 284.
29. Scotter JM, Campbell P, Anderson TP, Murdoch DR, Chambers ST, Patton WN. Comparison of PCR-ELISA and galactomannan detection for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Pathology* 2005; 37:246-53.
30. Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R. Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:273-83.
31. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABL/C Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.

32. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402-7.
33. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, van Burik JA, Laverdiere M, Safrin S, Wingard JR. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:359-66.
34. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE. 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; 137:105-9.
35. Cancidas (Caspofungin acetate) [package insert]. Whitehouse Station, NJ. Merck and Co.; 2001.
36. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:25-30.
37. Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1545-58.
38. Koss T, Bagheri B, Zeana C, Romagnoli MF, Grossman ME. Amphotericin B-resistant *Aspergillus flavus* infection successfully treated with caspofungin, a novel antifungal agent. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:945-7.
39. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:451-7.
40. Rubin MA, Carroll KC, Cahill BC. Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1160-1.
41. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2564-8.
42. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, Kelaher AM, Lyman CA, Casler HE, Sein T, Groll AH, Bacher J, Avila NA, Walsh TJ. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003; 187:1834-43.
43. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
44. Bodey GP. The potential role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in therapy of fungal infections: a commentary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:363-6.
45. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. Activity of Pradimicin BMS-181184 against *Aspergillus* spp. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18, 1996; New Orleans. Abstract F180.
46. Gonzalez CE, Shetty D, Giri N, et al. Efficacy of pradimicin against invasive pulmonary aspergillosis. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18, 1996; New Orleans. Abstract F182.
47. Onishi J, Meinz M, Thompson J, Curotto J, Dreikorn S, Rosenbach M, Douglas C, Abruzzo G, Flattery A, Kong L, Cabello A, Vicente F, Pelaez F, Diez MT, Martin I, Bills G, Giacobbe R,

- Dombrowski A, Schwartz R, Morris S, Harris G, Tsipouras A, Wilson K, Kurtz MB. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:368-77.
48. Schmitt HJ. New methods of delivery of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 2:S501-6.
49. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93:3654-61.
50. Arnow PM, Andersen RL, Mainous PD, Smith EJ. Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:49-53.
51. Sarubbi FA, Jr., Kopf HB, Wilson MB, McGinnis MR, Rutala WA. Increased recovery of *Aspergillus flavus* from respiratory specimens during hospital construction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:33-8.
52. Casalino E, Lucet JC, Chochillon C, et al. An outbreak of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18, 1996; New Orleans. Abstract J113.
53. Aisner J, Murillo J, Schimpff SC, Steere AC. Invasive aspergillosis in acute leukemia: correlation with nose cultures and antibiotic use. *Ann Intern Med* 1979; 90:4-9.