

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации»

С.А. Баглушкин

ПНЕВМОМИКОЗЫ

Учебное пособие

Иркутск

2012

УДК 616.24-002.828 (075.8)

ББК 54.123я73

Б 14

Автор:

С.А. Баглушкин - к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ
ВПО ИГМУ Росздрава

Рецензенты:

Козлова Н.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ
ВПО ИГМУ Росздрава.

Зобнин Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсами
профпатологии и военно-полевой терапии ГБОУ ВПО ИГМУ Росздрава.

Баглушкин, С.А.

Б 14 Пневмомикозы: Учебное пособие / С.А. Баглушкин; ГБОУ ВПО ИГМУ
Росздрава. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 97с.

В пособии представлены данные о возбудителях, факторах риска развития и
клинических проявлениях микозов легких, описаны методы диагностики и
лечения. Подробно изложены сведения о наиболее часто встречающихся в
медицинской практике микозах легких. Издание предназначено для врачей
интернов и ординаторов, обучающихся по специальности «лечебное дело».

УДК 616.24-002.828 (075.8)

ББК 54.123я73

©Баглушкин С.А., 2012

©ГБОУ ВПУ ИГМУ Росздрава, 2012

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
1. Эпидемиология пневмомикозов	6
2. Факторы риска развития инвазивных микозов	7
3. Патогенез микозов и микогенной аллергии	8
4. Диагностика микозов легких	9
4.1. Рентгенологическая диагностика микозов	13
4.2. Микробиологическая диагностика микозов	14
4.3. Серологическая диагностика микозов	15
5. Лечение микозов легких	15
5.1. Полиены	16
5.2. Азолы	20
5.3. Эхинокандины	24
5.4. Фторпиримидины	26
6. Эмпирическая антифунгальная терапия	26
7. Профилактика микозов	28
8. Аспергиллез легких	29
8.1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез	36
8.2. Аспергиллома	43
8.3. Инвазивный аспергиллез легких	46
8.4. Аспергиллез бронхов	54
8.5. Хронический некротизирующий аспергиллез	56
8.6. Аспергиллезный плеврит	59
9. Инвазивный кандидоз легких	61
10. Криптококкоз легких	67
11. Зигомикоз легких	73
12. Гиалогифомикозы легких	77
13. Феогифомикозы легких	81
14. Пневмоцистоз легких	83
15. Эндемичные микозы легких	90
15.1. Кокцидиоидоз	90
15.2. Паракокцидиоидоз	92
15.3. Бластомикоз	94
15.4. Пенициллиоз	96
15.5. Гистоплазмоз	97
16. Тестовые задания	105
17. Эталоны ответов к тестовым заданиям	110
18. Литература	111

Список сокращений

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнито-резонансная терапия

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

Введение. Поражения респираторной системы, вызываемые патогенными грибами, впервые описаны более 150 лет назад. Однако, несмотря на это, легочные микозы (пневмомикозы) по сей день остаются недостаточно изученной патологией. Такое положение вещей в определенной степени объясняется тем, что до недавних пор пневмомикозы считались редко встречающимися заболеваниями. Исследования последних лет свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте количества грибковых заболеваний, в частности грибковых поражений дыхательной системы.

Более того, за последние десятилетия микозы легких стали реально существующей и растущей проблемой современной клинической медицины. Среди факторов риска, усугубляющих течение легочных микозов, наибольшее значение имеют функциональные, иммунные, эндокринные и врожденные анатомические нарушения. Кроме того, широкое распространение новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов. Количество микозов легких прогрессивно увеличивается, они отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. В то же время отмечается расширение спектра возбудителей микозов легких, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам.

Важнейшими условиями успешного лечения микозов легких являются ранняя диагностика и интенсивная антифунгальная терапия. Появление в последние годы новых методов диагностики и противогрибковых препаратов позволило увеличить эффективность лечения этих тяжелых заболеваний.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКОЗОВ

Грибы практически вездесущи, в большинстве своем являются сапрофитами; их основная среда обитания - сгнившие органические массы, влажные помещения, болотистые местности, самая верхняя часть перегноя, где происходит развитие грибов. Этот факт необходимо учитывать для профилактики рецидивов заболеваний, вызываемых грибами. В цикле развития грибов есть стадия спорообразования, и именно в этой стадии грибы проникают в респираторный тракт при ингаляции спор из окружающей среды. Наиболее активно грибы размножаются зимой и осенью. Малый размер спор грибов позволяет им успешно достигать респираторных бронхиол после ингаляции. Споры грибов, например *Aspergillus fumigatus* (2-3,5 мкм), попадая в дыхательные пути, колонизируются в бронхиальном секрете, затем они прорастают (при температуре около 35°C), образуя гифы. Гифы грибов (7-10 мкм) могут быть обнаружены при бронхоскопии даже у выздоравливающих пациентов.

Возбудители микозов легких – микроскопические грибы (микромитеты) – представляют отдельные виды живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций – бактерий, вирусов и простейших. В настоящее время в природе идентифицировано около 100 тыс. видов микроскопических грибов. Считается, что более 400 видов микромитетов могут быть причинами инфицирования людей. Реальное значение в клинической практике заболеваний органов дыхания, в настоящее время, имеют около 100 видов микромитетов.

Известно, что некоторая часть грибов, не погибших под воздействием микробиоцидных факторов неспецифической защиты кожи и слизистых, может оставаться на покровных тканях, используя в качестве питательной среды отмирающие клетки тканей и продукты желез слизистых оболочек и кожи – формируется миконительство. Которое, при пониженной сопротивляемости организма, может развиваться в пневмомикоз.

Микозы, вызываемые дрожжеподобными грибами, часто имеют эндогенное происхождение. При развитии иммунодефицита грибы, колонизирующие слизистые оболочки, образуют тканевые формы и приобретают паразитарные свойства. Исключения составляют внутригоспитальные инфекции, особенно в родильных домах, при массовых вспышках генерализованного кандидоза, вызванного имплантацией «госпитального» штамма кандид непосредственно на кожу и слизистые оболочки новорожденных.

В отличие от дрожжеподобных, мицелиальные (плесневые) грибы попадают из воздуха в виде спор, количество которых зависит от загрязненности среды. Грибки устойчивы к высушиванию, солнечному свету, охлаждению, повышению температуры, легко приспосабливаются к аэробным и анаэробным условиям. Даже в толще антарктического ледника лучистые, дрожжеподобные и плесневые (мицелиальные) грибки сохраняют жизнеспособность в течение очень длительного времени. Чаще встречаются вторичные микозы и микогенная аллергия, вызываемые условно-патогенными грибами, повсеместно распространенными в природе.

К ятрогенным факторам риска развития пневмомикозов относят частое, продолжительное и порой неоправданное применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, оказывающих выраженное угнетающее действие на системы защиты организма.

По принятой в современной микологии принципиальной схеме, клинически наиболее значимых поражений легких, пневмомикозы подразделяются на эндемические и оппортунистические.

Группа оппортунистических микозов включает широкий спектр заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами:

- Аспергиллез (*Aspergillus* spp.).
- Кандидоз (*Candida* spp.).

- Криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*).
- Зигомикоз (*Zygomycetes spp.*, *Rhizopus spp.*).
- Гиалогифомикоз (*Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Acremonium spp.*).
- Феогифомикоз (*Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.*).
- Пневмоцистоз легких (*Pneumocystis spp.*).

Патологический процесс при этом носит характер вторичного, развивается на фоне гиперчувствительности, иммунодефицита или анатомического дефекта ткани, где происходит рост колоний гриба. Спектр оппортунистических возбудителей микозов в последние годы быстро расширяется, все чаще встречается резистентность к противогрибковым препаратам.

В России частота кандидоза бронхолегочной системы у иммуносупрессивных больных достигает - 5%, аспергиллеза у больных бронхиальной астмой - 17 - 35%. Увеличение количества оппортунистических микозов вносит основной вклад в общий прирост количества пневмомикозов.

Группу эндемических составляют пневмомикозы, облигатно патогенные для человека:

- Гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*).
- Бластомикоз (*Blastomyces dermatitidis*).
- Кокцидиомикоз (*Coccidioides immitis*).
- Паракокцидиомикоз (*Paracoccidioides brasiliensis*).

Для них характерны аэрогенное заражение фрагментами мицелия, эндемический тип распространения с очагами в США, Канаде и Латинской Америке. В России эндемические зоны для этих возбудителей не обнаружены, хотя известны случаи «завоза» из-за рубежа.

2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

Поскольку большинство грибковых поражений легких вызывается оппортунистическими микозами, выявление больных с высоким риском развития, в первую очередь иммуноскомпрометированных, является важным условием ранней диагностики. Основными факторами риска, при этом, являются:

- Длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $<500/\text{мм}^3$ на протяжении более 10 суток) в предыдущие 60 суток.
- СПИД.
- Длительное (>3 недель) использование системных ГКС (преднизолон $>0,3$ мг/кг сут) в предыдущие 60 суток.
- Недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоsporин, такролимус, сиролимус и др.).
- Реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов.
- Первичные иммунодефициты.

У разных групп больных с указанными факторами риска существенно различается спектр возбудителей. К примеру, у пациентов с нейтропенией основными возбудителями микозов являются *Aspergillus spp.*, реже *Candida spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и некоторые другие.

У больных СПИД, а также при длительной стероидной и иммуносупрессивной терапии, микозы легких чаще вызывают *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus spp.*

У реципиентов аллотрансплантатов костного мозга основными возбудителями микозов легких являются *Aspergillus spp.* и *Pneumocystis jiroveci*, реже фузарии и зигомицеты.

При первичных иммунодефицитах грибковые пневмонии чаще вызывают *Aspergillus spp.* и *Pneumocystis jiroveci*, но возможно развитие инфекции, обусловленной другими микромицетами.

Особое внимание необходимо уделить тому факту, что клинические проявления микозов неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических признаков невозможно, необходимо дополнительное лабораторное и инструментальное исследование.

Кроме того, у иммунокомпromетированных больных выраженность и скорость развития клинических проявлений микоза легких зависят от степени иммуносупрессии. Поэтому клинические признаки микоза легких часто неотличимы от таковых при инфекции, обусловленной бактериальными, вирусными и протозойными возбудителями.

Наиболее частыми симптомами микозов легких являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$ длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и дыхательная недостаточность. Клинические признаки, характерные для различных микозов, будут представлены ниже.

Необходимо всегда помнить, что проведение диагностических мероприятий у иммунокомпromетированных больных должно быть незамедлительным, поскольку микозы легких могут развиваться очень быстро и без лечения обычно заканчиваются летальным исходом.

3. ПАТОГЕНЕЗ МИКОГЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Грибы образуют вещества, являющиеся факторами агрессии: эндотоксин, протеолитические или политические ферменты, которые обеспечивают способность внедрения грибковой клетки в глубокие ткани макроорганизма. Вслед за адгезией, прилипанием клетки гриба к покровным тканям происходит инвазия в эпителий, сосуды и перенос возбудителя в отдаленные органы, диссеминация и генерализация инфекции. У здоровых людей споры обычно удаляются из органов дыхания посредством мукоцилиарного клиренса. При нарушении функций иммунной системы и повреждении мукоцилиарного клиренса под воздействием разнообразных факторов (поллютанты,

лекарственные препараты, микоплазменная и синегнойная инфекция) задерживается выведение антигенов и формируется сенсibilизация к ним. А на фоне снижения неспецифической и иммунной резистентности развиваются инвазивные формы микоза.

Одной из интересных и сложных тем в пульмонологии можно считать астматические реакции у пациентов, страдающих аллергией, которые ингалировали споры грибов. В отличие от бактерий, грибковые споры редко ведут себя как патогены у здоровых людей, но они могут индуцировать астматические реакции у страдающих аллергией. Развитие заболевания может протекать по инфекционному и неинфекционному вариантам.

Неинфекционный процесс - результат первичного иммунного ответа организма в виде грибковой астмы. В этом случае инвазии гриба не отмечается, грибы представлены в дыхательных путях транзиторно и обычно эффективно элиминируются фагоцитами. Грибы, чаще других вызывающие астматические реакции, относятся к классам *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Deiteromycetes*, *Basidomycetes*. В воздухе находится множество спор этих грибов; они могут вызывать ранние и поздние астматические реакции.

Инфекционный процесс характеризуется периодом персистенции грибов в дыхательных путях, их ростом и генерализацией процесса. У пациентов с выраженной иммуносупрессией или на фоне анатомического дефекта ткани развивается инвазивный микоз сопровождающийся деструкцией легочной ткани. У пациентов страдающих аллергией микоз может носить своеобразный характер. Известно, что наиболее частым возбудителем в такой ситуации являются грибы рода *Aspergillus*. В этом случае заболевание носит название "аллергический бронхолегочный аспергиллез"; (АБЛА).

4. ДИАГНОСТИКА МИКОЗОВ ЛЕГКИХ

Клинические проявления микозов легких неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических признаков невозможно, необходимо

дополнительное лабораторное и инструментальное исследование. Следует подчеркнуть, что у иммуноскомпрометированных больных выраженность и скорость развития клинических проявлений микоза зависят от степени иммуносупрессии. Поэтому клинические признаки микоза легких часто неотличимы от таковых при инфекции, обусловленной бактериальными, вирусными и протозойными возбудителями.

Поскольку клинические и рентгенологические признаки недостаточно специфичны, обязательным условием успешной диагностики является выявление возбудителя в респираторных биосубстратах, биоптатах или крови с помощью микологических исследований или серологических тестов. Основными методами диагностики микозов легких, в настоящее время, являются:

- Компьютерная томография (КТ) или рентгенография легких.
- Бронхоскопия, получение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).
- Биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая).
- Микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлуором белым.
- Посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (например Сабуро) с обязательной идентификацией выявленного возбудителя до вида.
- Гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок (PAS, по Гомори-Грокотт и др.).
- По показаниям – серологические исследования, например, при подозрении на инвазивный аспергиллез – определение антигена *Aspergillus* в сыворотке крови (Platelia *Aspergillus*, BioRad).
- Дополнительное обследование больного для выявления источника обсеменения и других очагов диссеминации.

Необходимо отметить, что многие грибы могут быть причиной не только инфекции, но и не требующей лечения поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей. Это приводит к неоднозначности результатов микологических и серологических тестов. Поэтому необходимо помнить о правильной интерпретации результатов лабораторных исследований. Наконец, нередко признаки заболевания выявляются слишком поздно, а многие микозы легких отличаются очень быстрым и агрессивным течением.

4.1 Рентгенологическая диагностика микозов. Раннее выявление признаков инвазивного микоза легких, пока заболевание находится в курабельной стадии, с помощью обычной рентгенографии часто невозможно. Основным методом является высокоразрешающая КТ. Установлено, что систематическое применение КТ у больных с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. Показаниями к проведению КТ легких для диагностики микозов у иммуносупрессированных больных являются:

- Появление клинических признаков пневмонии.
- Выявление нового инфильтрата при рентгенографии.
- Выявление *Aspergillus spp.* или других мицелиальных грибов при посеве или микроскопии любого респираторного биосубстрата.
- Лихорадка ($>38,00$ C), сохраняющаяся в течение 7 сут., несмотря на применение антибактериальных или противогрибковых препаратов.

При наличии показаний у иммуносупрессированного больного высокоразрешающая КТ легких должна быть выполнена в течение 48 часов.

Эффективность КТ в диагностике микозов легких весьма велика. Например, у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток (ТКСК) прогностическое значение отрицательного результата этого исследования составляет 97%, т.е. отсутствие КТ–признаков практически исключает возможность инвазивного аспергиллеза у данных пациентов. Вместе с тем специфичность этой методики недостаточна, сходные с микозами

изменения на КТ или рентгенограмме могут быть обусловлены многими инфекционными и неинфекционными причинами.

Поэтому рентгенологические методы являются лишь важными составляющими диагностики, и для подтверждения микоза легких необходимо выявление возбудителя инфекции из соответствующих биосубстратов.

4.2. Микробиологическая диагностика микозов. Микроскопия – быстрый и во многих случаях эффективный способ диагностики. При микроскопии принципиально важно дифференцировать дрожжевые и мицелиальные возбудители, а среди последних – микромицеты с септированным (*Aspergillus spp.*, гиалогифомицеты, феогифомицеты) и несептированным (зигомицеты) мицелием.

Чувствительность к антимикотикам дрожжевых и мицелиальных возбудителей существенно различается. Например, многие дрожжевые возбудители чувствительны к флуконазолу, большинство мицелиальных – устойчивы. Инфекции, вызванные возбудителями с септированным мицелием, требуют высокодозной противогрибковой терапии, инфицирование зигомицетами требует обязательного комбинированного антифунгального и хирургического лечения.

Необходимо помнить, что обязательным условием успешной диагностики микозов легких является не только микроскопия, но и посев исследуемых материалов на специализированные питательные среды. Всех возбудителей микозов, выделенных из стерильных в норме субстратов (плевральная жидкость, кровь, биоптат и др.), следует расценивать как возбудителей инвазивного микоза и идентифицировать до вида. Клиническое значение определения вида возбудителей микозов обусловлено их различной чувствительностью к антимикотикам.

Жидкость БАЛ от иммуноскомпрометированных больных надо расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida spp.* Грибы рода *Candida* выявляемые при исследовании БАЛ и мокроты,

следует расценивать как признак поверхностной колонизации слизистых оболочек, а не кандидозной пневмонии. При интерпретации результатов лабораторных исследований надо помнить, что некоторые виды грибов могут с большей или меньшей вероятностью вызывать инвазивные микозы, чем другие возбудители того же рода. Например, *Aspergillus niger* отличается меньшей патогенностью и значительно реже вызывает аспергиллезную пневмонию, чем *Aspergillus fumigatus*. Поэтому выявление в мокроте или БАЛ скорее свидетельствует о колонизации, чем об инвазивном микозе легких.

4.3 Серологическая диагностика микозов. К настоящему времени, несмотря на длительные исследования, чувствительные и специфичные стандартизированные серологические методы разработаны лишь для инвазивного аспергиллеза, криптококкоза и эндемичных микозов.

Широко и интенсивно изучается возможность применения для диагностики грибковых инфекций молекулярно-биологических методов, в частности, различных вариантов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Эта методика быстра и высокочувствительна. С другой стороны, многие исследования показали высокую частоту ложноположительных реакций. В настоящее время молекулярно-биологические методы продолжают изучаться, в связи с отсутствием стандартизированных тестов они не являются общепринятыми способами диагностики микозов.

5. ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ ЛЕГКИХ

Лечение микозов легких состоит из адекватного применения противогрибковых препаратов, устранения или снижения выраженности факторов риска развития микозов, а также хирургического вмешательства.

Противогрибковые препараты. Количество используемых в клинической практике, для лечения микозов легких, антимикотиков невелико:

1. **Полиены** (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В).

2. **Азолы** (флуконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол).

3. **Эхинокандины** (каспофунгин).

4. **Фторпиримидины** (флуцитозин).

5.1. Полиены. В зависимости от концентрации оказывают как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, что обусловлено связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, нарушением ее целостности, потерей содержимого цитоплазмы и последующей гибелью клетки.

Амфотерицин В обладает широким спектром активности, к нему чувствительны большинство возбудителей микозов легких:

- *Aspergillus* spp.
- *Candida* spp.
- *Cryptococcus neoformans*.
- *Histoplasma capsulatum*.
- *Blastomyces dermatitidis*.
- *Coccidioides immitis*.
- *Paracoccidioides brasiliensis* и др.

Слабочувствительны к амфотерицину В зигомицеты (*Rhizopus* spp. и др.). Иногда возможна индивидуальная устойчивость к амфотерицину В некоторых видов кандид и аспергилл. Вторичная резистентность при использовании амфотерицина В развивается редко.

Полиены практически не всасываются в ЖКТ. При в/в введении амфотерицин В распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Активно связывается с липопротеидами плазмы. Амфотерицин В плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Медленно экскретируется почками, до 40% введенной дозы выводится в течение 6-7 дней. Хотя его период полувыведения

составляет 24-48 часов, при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции в тканях.

Препарат несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и др. растворами содержащими электролиты. При использовании систем в/в введения установленных ранее, необходимо промыть систему 5% глюкозой.

Амфотерицин В, несмотря на выраженную токсичность, до сих пор остается важным препаратом для лечения некоторых инвазивных микозов легких (аспергиллеза, криптококкоза, кандидоза, зигомикозов и др.), а также для антифунгальной эмпирической терапии.

Применение стандартного амфотерицина В сопровождается частыми нежелательными явлениями (табл. 1), которые заключаются в следующем.

- **Реакции на внутривенную инфузию:** лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: премедикация введением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (парацетамол, ибупрофен) и антигистаминных лекарственных средств (ЛС) (дифенгидрамин).
- **Местные реакции:** боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит. Меры профилактики: введение гепарина.
- **Почки:** нарушение функции - снижение диуреза или полиурия. Меры контроля: мониторинг клинического анализа мочи, определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже 2 раз в неделю. Меры профилактики: гидратация, исключение других нефротоксичных медикаментов. При развитии почечной недостаточности - снижение дозировки или отмена препарата.
- **Печень:** возможен гепатотоксический эффект. Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) контроль.
- **Нарушения электролитного баланса:** гипокалиемия, гипомагниемия. Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю. При развитии гипокалиемии или гипомагниемии

может потребоваться возмещение дефицита, применение капиисберегающих диуретиков.

- **Гематологические реакции:** чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов 1 раз в неделю.
- **ЖКТ:** боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- **Нервная система:** головные боли, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.
- **Аллергические реакции:** сыпь, зуд, бронхоспазм.

Амфотерицин В может взаимодействовать с другими лекарственными средствами. При сочетании амфотерицина В с другими нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.

При одновременном применении амфотерицина В с другими миелотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других цитопений.

При сочетании амфотерицина В с некалийсберегающими диуретиками (тиазидными, петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск развития электролитных нарушений - гипокалиемии, гипомагниемии.

Амфотерицин В, вызывая гипокалиемию и гипомагниемию, может повышать токсичность сердечных гликозидов.

Более современными лекарственными формами с улучшенной переносимостью являются:

- липосомальный амфотерицин В.
- липидный комплекс амфотерицина В.

Широкое использование этих препаратов ограничено их высокой стоимостью, поэтому их назначают для лечения тяжелых микозов у пациентов с почечной недостаточностью или при некупируемых реакциях на стандартный амфотерицин В.

Нежелательные явления при лечении амфотерицином В

Нежелательное явление	Меры профилактики и контроля
Реакция на в/в инфузию	Премедикация НПВС и антигистаминными средствами
Местная реакция (боль, флебит)	Введение гепарина
Нарушение функции почек (олигоурия или полиурия)	Мониторинг ОАМ, креатинина крови. Гидратация, снижение дозы или отмена
Гепатотоксический эффект	Лабораторный контроль (активность трансаминаз)
Электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия)	Контроль и возмещение электролитов
Гематологические реакции (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	Мониторинг ОАК, подсчет тромбоцитов
Реакции ЖКТ (боли, анорексия, тошнота, рвота, диарея)	Назначение спазмолитиков и противорвотных средств
Реакции нервной системы (головная боль, головокружение, парезы, тремор, судороги)	Премедикация НПВС и антигистаминными средствами
Аллергические реакции (сыпь, зуд, бронхоспазм)	Назначение антигистаминных и бронхолитических препаратов

Фармакокинетика липосомального амфотерицина В и липидного комплекса амфотерицина В существенно отличается от стандартного препарата (табл. 2).

Липосомальный амфотерицин В создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен) и обладает более выраженными кумулятивными

свойствами (период полувыведения – 4-6 дней, при длительном применении до 49 дней).

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры различных вариантов амфотерицина В

Препарат (доза)	C_{max} , мг/л	AUC 0-24 мкг/ч/мл	V_d л/кг
АмВ (0,6 мг/кг)	1,1±0,2	17,1±5	5±2,8
Липидный комплекс АмВ (5мг/кг)	1,69±0,75	11,9±2,6	131±7,7
Липосомальный АмВ (5мг/кг)	46	269±96	0,22±0,17

Липидный комплекс амфотерицина В создает концентрацию сходную со стандартным препаратом. Выводится почками также очень медленно (до 49 дней).

Как липосомальный амфотерицин В, так и липидный комплекс амфотерицина В, по сравнению со стандартным препаратом, существенно менее нефротоксичны, реже вызывают анемию, лихорадку, озноб и гипотензию. Необходимо помнить, что они тоже несовместимы с растворами, содержащими электролиты.

5.2. Азолы. Являются наиболее многочисленной группой синтетических антимикотиков, обладающих преимущественно фунгистатическим эффектом. Механизм их действия связан с ингибированием цитохром Р450-зависимой 14-альфа-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол, основной структурный компонент клеточной мембраны микромицетов.

Азолы (вориконазол, флуконазол, итраконазол), обладают широким спектром противогрибковой активности, они действуют против большинства возбудителей микозов легких (табл.3). Позаконазол является новым

антимикотиком, имеющим одобрение в США и Западной Европе, но еще не зарегистрирован на российском рынке.

Таблица 3

Антифунгальная активность азольных антимикотиков

Возбудители	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++
<i>Candida tropicalis</i>	+++	+++	+++
<i>Candida glabrata</i>	+	+++	+
<i>Candida krusei</i>	-	+++	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+++	+++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	-	+++	+++
<i>Fusarium spp.</i>	-	+++	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	+++	-
Феогифомицеты	+	+++	++
Зигомицеты	-	-	-

Азольные антимикотики не активны против зигомицетов и некоторых др. редких возбудителей микозов. При длительном использовании азолов может развиваться вторичная резистентность.

Флуконазол и вориконазол хорошо всасываются в ЖКТ, их биодоступность составляет 90-96%. Уровень pH в желудке не влияет на их абсорбцию. Пиковые концентрации в крови флуконазола и вориконазола достигаются через 1-2 часа. Флуконазол и вориконазол равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах и тканях. Они хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер.

Флуконазол – препарат выбора для лечения кандидоза, криптококкоза, а также эмпирической терапии и первичной профилактики кандидоза.

Вориконазол – препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза, кандидоза, фузариоза, сцедоспориоза и микозов ЦНС. Кроме того, его применяют рефрактерных к другим препаратам микозах и эмпирической терапии.

Итраконазол всасывается в ЖКТ несколько хуже, он нерастворим в воде. Поэтому для его всасывания необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку реагируя с соляной кислотой, препарат превращается в хорошо растворимый гидрохлорид итраконазола. Пиковые концентрации в крови итраконазола достигаются через 2-4 часа. Липофильный итраконазол поступает преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Он способен накапливаться в легочной ткани, где его концентрация значительно выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3-3,5 раза превышают плазменные.

Итраконазол является альтернативным препаратом в лечении аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза, гиалогифомикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов.

Флуконазол и вориконазол применяются в/в и перорально. Итраконазол (капсулы и раствор) только перорально.

Применение флуконазола редко сопровождается нежелательными явлениями, использование вориконазола и итраконазола – чаще.

Применение флуконазола редко сопровождается нежелательными явлениями, использование вориконазола и итраконазола - чаще.

Известны следующие общие для всех системных азолов нежелательные явления:

- **ЖКТ:** боли в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

- **Аллергические реакции:** сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (редко).
- **Гематологические реакции:** тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Кроме того, при использовании итраконазола отмечены следующие нежелательные явления.

- **Сердечно-сосудистая система:** застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (редко).
- **Печень:** тяжелые гепатотоксические реакции (редко).
- **Метаболические нарушения:** гипокалиемия, отеки.
- **Эндокринная система:** нарушение выработки кортикостероидов.

Применение вориконазола часто сопровождается преходящими нарушениями зрения: примерно у 30% пациентов, принимающих препарат, отмечается изменение или усиление восприятия света, цвета, фотофобия, которые обычно не служат поводом для уменьшения дозы или отмены препарата.

Системные азолы отличаются широким спектром взаимодействия с различными лекарственными средствами. В наибольшей степени это свойственно итраконазолу, в наименьшей - флуконазолу.

Итраконазол - нежелательные сочетания:

- антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы и ингибиторы протонного насоса, карбамазепин;
- ловастатин и симвастатин;
- ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.);
- дигоксин;
- алкоголь.

Итраконазол и флуконазол - нежелательные сочетания:

- рифампицин и изониазид;
- пероральные антидиабетические средства (хлорпропамид, глипизид и др.);
- непрямые антикоагулянты группы кумарина (варфарин и др.);
- циклоспорин;
- теофиллин;
- терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, пимозид.

Вориконазол - нежелательные сочетания:

- терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, пимозид;
- сиролимус;
- рифампицин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты;
- рифабутин;
- эрготамин, дигидроэрготамин.

5.3. Эхинокандины (ингибиторы синтеза глюкана). Нарушают синтез важных компонентов наружной стенки грибов. В России в настоящее время разрешено клиническое применение для одного препарата, каспофунгина, другие (микафунгин, анидулафунгин и пр.) проходят клинические испытания.

Каспофунгин быстро и необратимо блокирует фермент 1,3 бета-глюкансинтазу, что приводит к нарушению синтеза компонента клеточной стенки 1,3 бета-глюкана и гибели клетки гриба. У человека такой фермент отсутствует, поэтому частота нежелательных явлений при использовании каспофунгина низкая.

Каспофунгин фунгициден для *Candida* spp., в том числе и для кандид резистентных к азолам и амфотерицину В. Наиболее активно каспофунгин действует против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, менее активно - против *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. lusitania*. Обладает фунгистатическим действием против *Aspergillus* spp.. Каспофунгин неактивен против *Cryptococcus neoformans*.

Эффективность каспофунгина в настоящее время установлена для лечения инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к стандартному лечению, инвазивного кандидоза в качестве препарата первой линии, а также при эмпирическом применении у больных с нейтропенической лихорадкой. Каспофунгин хорошо переносится. Дозозависимой токсичности не выявлено. Он не всасывается из ЖКТ при пероральном приеме, поэтому путь введения только в/в. Метаболизм каспофунгина осуществляется в печени, он неокислительный и в нем не принимают участие ферменты цитохрома Р-450. Почечный клиренс невелик.

Период полувыведения – 9-10 часов, возрастает при печеночной недостаточности. Почечная недостаточность и гемодиализ не требуют модификации дозы препарата. Клинические и лабораторные нежелательные явления при использовании каспофунгина отмечаются примерно у 2% больных. Побочное действие проявляется следующими симптомами.

- **ЖКТ:** боли в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС:** головная боль, парестезии.
- **Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд, отек лица.
- **Гематологические реакции:** снижение или повышение уровня гемоглобина, эозинофилия.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.
- **Другие:** повышение температуры тела, связанные с инфузией препарата флебиты.

Каспофунгин не является ингибитором ферментов системы цитохрома Р-450 и не индуцирует связанный с этими ферментами метаболизм других лекарственных средств.

На фармакокинетику каспофунгина не влияют итраконазол, амфотерицин В, микофенолат или такролимус. В свою очередь, каспофунгин не влияет на фармакокинетику итраконазола, амфотерицина В или активных метаболитов микофенолата. Дополнительная коррекция режима дозирования такролимуса не

требуется. Одновременное применение каспофунгина и циклоспорина А может привести к временному повышению концентрации печеночных ферментов АсАТ и АлАТ, а также к увеличению площади под фармакокинетической кривой каспофунгина.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) могут умеренно усиливать метаболизм каспофунгина и увеличивать его клиренс. Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин и др.) могут блокировать метаболизм каспофунгина и снижать его клиренс. В описанных ситуациях может потребоваться коррекция режимов дозирования каспофунгина.

5.4. Фторпиримидины. Данная группа представлена только флуцитозин, который, несмотря на то, что зарегистрирован на российском рынке, практического применения, как в нашей стране, так и за рубежом, не получил, прежде всего, в связи с высокой гематотоксичностью и частыми нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно печени.

6. ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИФУНГАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Помимо конкретного этиотропного применения антимикотиков в клинической практике широко применяется эмпирическая, т.е. направленная на наиболее вероятного возбудителя, антифунгальная терапия. Основанием для нее явилась сложность ранней диагностики инвазивных микозов и связанная с ними чрезвычайно высокая летальность.

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с высоким риском развития инвазивного микоза, при наличии клинических признаков, еще до лабораторного подтверждения грибковой инфекции. В настоящее время эмпирическую терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, а также некоторым категориям больных без нейтропении при высоком риске развития инвазивного кандидоза.

Эмпирическая терапия считается эффективной при нормализации температуры тела и отсутствии др. клинических и инструментальных признаков инфекции. Средняя продолжительность лечения при эмпирической антифунгальной терапии 10-14 суток.

Показания для эмпирической антифунгальной терапии:

- Лихорадка неясного генеза, резистентная к антибактериальной терапии в течение 4-7 сут.
- Рецидив лихорадки («вторая волна») на фоне только что проведенной или продолжающейся антибактериальной терапии

Препараты для эмпирического лечения:

- Амфотерицин В – 0,7-1,0 мг/кг в/в (показания: при стабильной гемодинамике, ЧДД не более 22-25 в мин., отсутствуют нарушения ритма, нормальные показатели уровня калия и креатинина в крови).
- Липидная форма амфотерицина В (показания: почечная недостаточность, тяжелые токсические реакции на амфотерицин В).
- Каспофунгин – 70 мг в 1-й день, далее 50 мг в сутки в/в (показания: опасность возникновения сочетанной токсичности, тяжелое соматическое состояние (дыхательная недостаточность, аритмия), тяжелые токсические реакции на амфотерицин В).
- Вориконазол – 400 мг x 2р/сут в 1-й день, далее по 200 мг x 2р/сут перорально (показания: пневмония на фоне антибактериальной терапии, положительная реакция на галактоманнан при лихорадке неясного генеза у больных с нейтропенией).

Рекомендовано также превентивное применение антимикотиков при положительных результатах лабораторных тестов, например, при выявлении аспергиллезного антигена в сыворотке крови у больного с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза еще до появления клинических признаков этого заболевания.

7. ПРОФИЛАКТИКА МИКОЗОВ

Первичную и вторичную антифунгальную профилактику проводят в течение всего времени выраженной иммуносупрессии. Выбор, доза и продолжительность антифунгальной терапии при микозах легких зависят от многих факторов: рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния и степени иммуносупрессии пациента, а также фармакокинетических характеристик препарата и чувствительности к нему *in vitro*. Цель профилактического применения антимикотиков – предупреждение развития инвазивных микозов в группах высокого риска их возникновения.

Первичная профилактика. Методы первичной профилактики при трансплантации печени не разработаны. При трансплантации сердца рутинная первичная профилактика не показана. Она проводится в следующих группах больных:

- Реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток.
- Реципиенты аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.
- Реципиенты трансплантатов легких.
- Больные апластической анемией (во время терапии антилимфоцитарным глобулином).
- Больные острым миелобластным лейкозом (на курсах индукции).
- ВИЧ-инфицированные больные (при высоком риске инвазивного микоза).

Препараты, используемые для профилактики:

- Флуконазол по 200 мг (внутрь или в/в) 1 р/сут с возможным увеличением дозы до 400 мг/сут при назначении антибактериальной терапии.
- Итраконазол по 200 мг x 2р/сут внутрь, натошак.

Продолжительность применения антимикотиков варьирует от сравнительно короткой эмпирической терапии до пожизненного применения системных антимикотиков при инвазивных микозах у некоторых групп иммуноскомпрометированных больных.

Вторичная профилактика микозов. Проводится у пациентов с наличием в анамнезе кандидемии, острого диссеминированного кандидоза, хронического диссеминированного кандидоза или инвазивного аспергиллеза.

Препараты, используемые для вторичной профилактики:

- Флуконазол по 400 мг (внутрь или в/в) 1 р/сут (при наличии в анамнезе инвазивного кандидоза).
- Вориконазол по 200 мг x 2р/сут внутрь или.
- Итраконазол по 200 мг x 2р/сут внутрь, натошак (при наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза).
- Каспофунгин – 70 мг в 1-й день, далее 50 мг в сутки в/в (при наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза и развертывания клиники «трансплантат против хозяина»).

Каспофунгин вводят до стабилизации клиники острой болезни «трансплантат против хозяина» с последующей заменой на пероральный прием вориконазола или итраконазола.

8. АСПЕРГИЛЛЕЗ

Аспергиллёз — наиболее распространенный вариант оппортунистических микозов, вызываемый отдельными видами плесневых грибов рода *Aspergillus* и характеризующийся первичным поражением лёгких. Проявляется аллергической перестройкой или деструктивным инфекционным процессом, при определенных условиях осложняющимся диссеминацией и специфическим поражением других органов. У больных с иммунодефицитами нередко заканчивается летально (особенно при нейтропениях или у лиц с трансплантатами костного мозга). Следует отметить, что клинический вариант и тяжесть заболевания определяются преимущественно состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

Эпидемиология. Наиболее часто патологические изменения вызывает *Aspergillus fumigatus* (*A. Fumigatus*), реже – *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A.*

nidulans, *A. clavatus*. Среди всех естественных источников спор аспергилл наиболее важными являются заплесневелый мусор, сено и солома, которые вместе с компостом, содержащим листья и траву, в основном, обеспечивают поступление наибольшего количества спор гриба в воздух. Аспергиллы растут в почве, часто встречаются в строительных материалах, в системах вентиляции зданий. Кроме того, источниками аспергилл являются душевые системы, старые подушки и книги, кондиционеры, ингаляторы, увлажнители воздуха, почва комнатных растений, пищевые продукты (овощи, орехи, молотый черный перец, чай в пакетиках и др.).

Колебания концентрации спор аспергилл на открытом воздухе составляют от 0 до 600 спор/м³, внутри больничных помещений — от 0,3 до 2300 спор/м³. Интересный факт: во время 84-дневного полета американского космического корабля «Скайлэб» *Aspergillus* вместе с *Penicillium* составляли большую часть грибковой флоры в воздухе корабля.

Этиология. Заражение происходит при ингаляции конидий гриба либо при попадании последних на раневые поверхности. Основным этиологическим фактором выступает *Aspergillus fumigatus* (*A. Fumigatus*), реже – *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. clavatus*. Перечисленные виды могут быть резистентными к амфотерицину В (особенно *A. terreus*, *A. nidulans*), но чувствительными к вориконазолу. *A. clavatus* и *A. niger* могут быть причиной аллергических состояний, *A. flavus* – обычным патогеном для людей. *A. niger* нередко выступает причиной отомикоза и, наряду с *A. terreus*, колонизирует открытые полости тела человека.

Патогенез. Наиболее уязвимой зоной заражения возбудителями аспергиллеза является респираторный тракт, а легкие и околоносовые пазухи – основными местами поражения. В настоящее время известны три категории заболеваний, вызываемых грибами рода *Aspergillus*. При наличии благоприятных условий происходит колонизация слизистой бронхов с возможным развитием массивной вегетации и инвазии в бронхи и легочную

ткань, часто – с прорастанием сосудов, формированием воспалительных изменений и гранулем, что приводит к развитию некротизирующего воспаления, кровотечений, пневмоторакса.

Патоморфология. Гистологическое исследование образцов тканей позволяет выявить некрозы, геморрагические инфаркты, инвазивное поражение кровеносных сосудов; в материале следует искать гифы гриба. При инвазии плесневых грибов в ткани организма микроскопически различают разные типы тканевых реакций – серозно-десквамативную, фибринозно-гнойную, а также различные виды продуктивных реакций, вплоть до образования туберкулоидных гранулем

Лабораторные исследования при аспергиллезе.

1. Микроскопия (мокроты/БАС, биоптата и др.) на наличие аспергилл:
 - микроскопия неокрашенных препаратов методом висячей или раздавленной капли;
 - микроскопия окрашенных препаратов (гематоксилин-эозином, импрегнация по Гоморри-Грокотту, калькофлуором белым и др.).
2. Культуральная диагностика с повторными исследованиями материала (для исключения ложноположительных результатов):
 - посев материала на среду Сабуро, Чапека-Докса (аспергиллы редко обнаруживаются в крови, костном мозге и спинномозговой жидкости) – у иммунокомпроментированных лиц выявление культуры аспергилл, вероятнее всего, указывает на инвазивный аспергиллез.
3. Серологическая диагностика:
 - определение галактоманнанового антигена *A. fumigatus* в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче и др.;
 - радиоиммунологический метод (RIA-Radioimmunoassay);
 - ELISA-метод (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (истинно положительные результаты определения галактоманнана более вероятны

при его высоком титре у взрослых пациентов, а ложноположительные – у детей).

4. Определение специфических антител в сыворотке крови: IgG (при диагностике хронического некротизирующего аспергиллеза, аспергилломы), а также IgG, IgE (диагностика АБЛА).
5. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) – для определения фрагментов нуклеиновых кислот аспергилл или продуктов их обмена, например, гликана и маннита (возможно до 25% ложноположительных результатов) (дополнительная диагностика).

При наличии показаний, дополнительно проводится:

1. Гистологическое исследование биопсийного материала с окрашиванием гематоксилином-эозином, импрегнацией по Гомори-Грокотту, Грибли, Мак-Манусу, калькофлуором белым и пр.
2. Диагностика интенсивности экзогенного поступления микромицета: выявление секреторного IgA к антигенам грибов и микотоксинам в слюне.

Специальные исследования при аспергиллезе.

1. Рентгенография органов грудной клетки:
 - При аспергилломе – определяется округлое, шаровидное объёмное образование. Типичную рентгенологическую картину бронхиальных поражений при АБЛА нередко описывают как «трамвайные пути», или тонкие параллельные линии, или цилиндрические тени, которые являются ответом на инфильтрацию, отек и фиброз стенки дыхательных путей, «летучие» инфильтраты. В случаях, когда присутствует полость, иногда обнаруживают округлые образования, и так называемый симптом «зубной пасты» или «указательного пальца», когда один или многие бронхи наполнены содержимым. Около 80% больных имеют очевидные бронхоэктазы. Некоторые авторы считают, что центральные или проксимальные мешотчатые бронхоэктазы, особенно в верхних долях –

всегда патогномоничный признак АБЛА. В некоторых случаях может случаться даже спонтанный пневмоторакс.

- При инвазивном аспергиллёзе – определяются узловые или очаговые и сливные инфильтраты, образование полостей. При КТ-легких определяется наличие нескольких очагов округлой формы, окруженных венчиком («ореол», симптом нимба или венчика – «halo sign») меньшей плотности, что, по сути, является отеком или кровоизлиянием вокруг ишемического очага и отмечается в первые 10-12 дней. Так называемый «симптом полумесяца» или «серпа» («air crescent sign»), виден позднее и отражает формирование некроза в связи с миграцией в очаги поражения нейтрофилов и развитием воспалительной реакции.
2. Бронхоскопия, бронхиальные смывы, бронхоальвеолярный лаваж или трансторакальная аспирационная биопсия тонкой иглой, в большей степени, применяются для уточнения и верификации аспергиллезного трахеобронхита, который является более редким проявлением острого инвазивного аспергиллеза. Могут наблюдаться последовательно: неспецифическое покраснение слизистой, сначала со слизистыми пробками, затем может определяться фибринозный эндобронхит, диффузные геморрагические изменения слизистой, иногда – псевдомембранозные опухолевидные образования, которые могут содержать грануляционную ткань и гифы и обуславливать обструкцию верхних дыхательных путей. Иногда наблюдается обильная секреция. Колонизация и поражение бронхов является первым этапом развития острого аспергиллеза легких.
 3. Открытая биопсия лёгкого позволяет поставить точный диагноз, однако показания к её проведению зависят от состояния больного.
Преморбидным фоном для развития аспергиллеза являются:
 - Длительная системная кортикостероидная терапия в дозе более 5-10 мг в сутки (при коллагенозах, включая анкилозирующий спондилит,

ревматоидный артрит, синдром Рейно), что приводит к дисфункции макрофагов и угнетению Т-лимфоцитов.

- Цитостатическая химиотерапия, приводящая к нейтропении в крови (менее $0,5 \times 10^9$) (при онкогематологических заболеваниях, трансплантации органов).
- Длительный агранулоцитоз при лейкозах, апластическая анемия, хронический гранулематоз и др.
- Дисфункция гранулоцитов (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака-Хигаши и др.).
- Сахарный диабет.
- Уменьшение клиренса грибковых спор при заболеваниях легких: хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, бронхоэктазы и кисты легкого, нарушения легочной архитектоники (кистозная гипоплазия легкого, легочный фиброз), туберкулез, саркоидоз, гранулематозные болезни легких, состояния после резекции легкого и др.
- Хронический перитонеальный диализ (с развитием перитонита и последующей диссеминацией в другие органы).
- Ожоговые раны, оперативные вмешательства, травмы.
- Постановка венозных катетеров (с возможной местной контаминацией кожи), самоклеющихся повязок в области постановки катетеров.
- Алкоголизм с нарушением функции печени.
- Кахексия и тяжелые хронические заболевания.
- Злокачественные новообразования.
- Интенсивная и длительная антибактериальная терапия.
- ВИЧ-инфицирование и СПИД.
- Сочетание перечисленных факторов.

Классификация аспергиллезных поражений:

1. Заболевания, связанные с гиперчувствительностью пациента:

- Бронхиальная астма с гиперчувствительностью к *Aspergillus spp.*
- Экзогенный аллергический альвеолит — острый диффузный самоограничивающийся пневмонит; наблюдают у лиц с нормальным иммунным статусом. Развивается как реакция гиперчувствительности немедленного типа на массивную ингаляцию грибковых спор.
- Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз (АБЛА) сопровождается образованием «летучих» («блуждающих») лёгочных инфильтратов и слизистых пробок; вторичен по отношению к аллергической реакции на грибок. Практически все больные сенсibilизированы к антигенам конидий аспергиллов. Покоящиеся в бронхах конидии стимулируют синтез IgE. Прогноз поражений достаточно variabelен и зависит от состояния иммунного статуса человека (при тяжёлых иммунодефицитах возможен летальный исход).

2. Неинвазивный аспергиллез — развивается после прорастания конидий в просвет бронха с последующим ростом по его поверхности. Для заболевания типичны симптомы бронхита. Характерны эозинофилия и «летучие» инфильтраты в лёгких. В некоторых случаях заболевания инфильтраты спонтанно самоограничиваются в течение 2–4 нед, в других — развиваются инвазивные поражения с летальными исходами.

- Аспергиллома (аспергиллёзная мицетомы, термин также обозначает любую инфекционную гранулёму, вызванную видами *Aspergillus*) — шарообразная масса мицелия (обычно *Aspergillus fumigatus*) и клеточного детрита, возникающая в уже имеющейся полости лёгкого до 2 см в диаметре; развитие аспергилломы не сопровождается инвазивным ростом. Обычно аспергилломы наблюдают у страдающих туберкулёзом или прочими гранулематозными процессами лёгких. В редких случаях выявляют аспергилломы головного мозга. Растущая аспергиллома способна повредить стенку прилегающего кровеносного сосуда и вызвать кровотечение, иногда заканчивающееся фатально.

- Выраженный гнойный бронхит (с обнаружением мицелия в гнойном секрете).

3. Инвазивный легочный аспергиллез – наиболее распространённая патология у лиц с выраженными иммунодефицитами. Развивается: а) при длительном агранулоцитозе, обусловленном массивной цитостатической терапией или гематологическим заболеванием; б) у реципиентов алло-ТКСК при развитии ЦМВ-инфекции или реакции «трансплантат против хозяина»; в) у пациентов с длительной иммуносупрессивной или ГКС-терапией; г) у больных СПИД.

8.1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Одним из условий его возникновения является развитие иммунологического ответа на антигены аспергилл. Характеризуется развитием реакции гиперчувствительности 1 типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.* Известно, что около 25% больных бронхиальной астмой имеют IgE-реактивность к *A. Fumigatus*, но не у всех из них проявляются клинические признаки болезни. При АБЛА инвазивного поражения тканей легких не происходит. Повышенная частота развития АБЛА отмечена у больных бронхиальной астмой и муковисцидозом. Частота АБЛА у больных бронхиальной астмой составляет 7-14%, у больных муковисцидозом - 5-7%. Трансплантация легких у больных муковисцидозом может осложниться не только инвазивным аспергиллезом, но и АБЛА.

Возникновению АБЛА способствуют врожденная предрасположенность, для которой характерно снижение количества и/или активности специфических Th2 CD4+ клеток в крови, а также присутствие повышенного количества антигенов *Aspergillus spp.* во вдыхаемом воздухе и дыхательных путях. В большинстве случаев больные АБЛА являются атопиками и имеют генетически детерминированный Т-клеточный ответ. В ходе аллергической реакции в бронхах возникают содержащие *Aspergillus spp.* мукоидные пробки, что способствует развитию бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов.

Хроническая аллергическая реакция приводит к возникновению проксимальных бронхоэктазов и фиброза легких.

Большую роль в развитии АБЛА играет степень воздействия грибов на человека. Например, заболевание возникает чаще в дождливые месяцы, чем в сухие, и сравнительно чаще в сельской местности, чем в урбанизированных районах. Это прямо связано с количеством спор в воздухе. Есть сведения, что у некоторых людей АБЛА развивается только после длительного контакта с колониями аспергилл. С другой стороны, большинство исследователей не находят этого. Рабочие, подвергающиеся воздействию засоренных аспергиллами отходов сахарного тростника, не болеют АБЛА в большей степени, чем другие.

Таким образом, хотя интенсивное воздействие аспергилл может явиться пусковым механизмом, развитие АБЛА, в большинстве случаев, обуславливается балансом между воздействием аспергилл на организм и иммунологическим ответом организма на это воздействие. Заболевание неконтагиозно и не передается от человека к человеку. АБЛА обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или эозинофильных пневмонитов.

Клиника. Клиническая картина АБЛА достаточно пестра и разнообразна, от эпизодов тяжелой астмы с мигрирующими инфильтратами до легких астматических периодов, которые трудно отличить от обычной грибковой астмы. Основными клиническими признаками являются приступы удушья, повышение температуры тела, «летучие» инфильтраты в легких, боли в грудной клетке, кашель с мокротой, коричневые включения, слизистые пробки в мокроте (часто содержащие элементы грибов). Для АБЛА характерны 5 стадий (табл. 4).

Эти стадии не соответствуют фазам развития заболевания и выделены в целях облегчения быстрой диагностики и определения тактики терапии, что в

свою очередь, позволяет в значительной степени предотвратить деструктивные процессы в легких.

Таблица 4

Классификация АБЛА (Patterson, 1982)

Стадия	Признаки
I. Острая	Уровень IgE >1500 нг/мл
	Эозинофилия крови 1000/мм ³
	"Летучие" инфильтраты на рентгенограммах легких
II. Ремиссия	Уровень IgE 160-300 нг/мл (незначительно выше нормы)
	Количество эозинофилов в крови в норме,
	"Летучие" инфильтраты не определяются
III. Обострение	Показатели соответствуют I стадии
IV. Стероидозависимая бронхиальная астма	Уровень IgE до 1000 нг/мл и выше
	Умеренное увеличение эозинофилии крови (редко)
	Встречаются "летучие" инфильтраты в легких
V. Фиброз легочной ткани	Картина прогрессирующей дыхательной недостаточности

Следует отметить, что данная классификация применима преимущественно к пациентам, у которых АБЛА развился на фоне бронхиальной астмы. У больных муковисцидозом АБЛА протекает как медленно прогрессирующее заболевание и указанные стадии выделить не удастся. Однако важно помнить, что в начале развития болезни АБЛА не всегда представлен острой астматической фазой: может иметь место неастматический

эпизод с характерными симптомами, включая радиальные инфильтраты, периферическую и локальную эозинофилию и усиленный иммунный ответ. Вслед за неастматическим эпизодом может последовать астматический, возможно, после развития увеличенной неспецифической гиперреактивности. Следует отметить, что возможно атипичное течение заболевания. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от системных стероидов, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности. Обычно фиброз легких развивается в течение 5-11 лет.

I стадия (острая) характеризуется малопродуктивным кашлем, одышка может наблюдаться, но может и отсутствовать. Иногда может проявляться status asthmaticus. В этой стадии наиболее значительны подъем уровня IgE и эозинофилия крови. Применение преднизолона в этой стадии позволяет успешно контролировать течение астмы, эозинофилия крови снижается к концу 6-й недели в 35% случаев. Ингаляция глюкокортикостероидов может быть рекомендована для контроля астмы, доза ингаляционных препаратов назначается с учетом тяжести течения астмы.

Пациентов, получающих сниженные дозы преднизолона, у которых отсутствуют регионарные инфильтраты в легких в течение 6 мес, можно считать находящимися в ремиссии (**II стадия**). У таких пациентов астма поддается хорошему контролю, но у больных этой группы могут развиваться "летучие" эозинофильные инфильтраты в легких, которые в 100% случаев сопровождаются подъемом уровня общего IgE. В этих случаях целесообразно составить график колебаний уровня IgE, полученного в ходе серологического обследования, особенно во II стадии.

В **III стадии** (обострение) у пациентов изменения на рентгенограмме легких в 100% случаев сочетаются с повышением уровня общего IgE в отсутствие других причин. В таких случаях инфильтраты также хорошо реагируют на применение преднизолона, как и в I стадии. Некоторым

пациентам доза преднизолона не может быть уменьшена, так как это приведет к обострению бронхиальной астмы.

IV стадии (АБЛА при стероидозависимой астме) устанавливается в том случае, когда пациент не может отказаться от приема стероидных препаратов в любом виде из-за обострения течения бронхиальной астмы. При этом варианте снижения уровня IgE до нормальных значений не отмечается.

При правильно подобранной терапии **V стадия** (фиброз) наступает очень редко. В этом случае появление новых инфильтратов на фоне приема преднизолона в дозе 50-60 мг/сут в течение 2 нед при ОФВ₁, равном 0,8 л, может расцениваться как не связанное с АБЛА. В этом случае прогноз заболевания неблагоприятный и терапия будет направлена на коррекцию дыхательной недостаточности.

Диагностика. Обычно клиницисты начинают подозревать АБЛА при наличии у пациентов с астматической реакцией персистирующих легочных инфильтратов, наблюдаемых при рентгенографии грудной клетки, значительной эозинофилии периферической крови и уровня общего IgE более 1000 мг/мл. Порой наличие инфильтративных теней, фебрильной температуры тела, признаков дыхательной недостаточности заставляет вести диагностический поиск в сторону пневмонии, в связи с чем, начинается активная антибиотикотерапия, не приводящая к улучшению состояния. Вот почему так важны ранняя диагностика АБЛА и своевременное начало специфического лечения. Диагностическими критериями АБЛА являются:

- Бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром.
- Увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови ($>0,4 \times 10^9/\text{л}$).
- Высокий уровень общего IgE - более 1000 нг/мл (ИФА-метод).
- Персистирующие и иногда «летучие» инфильтраты в легких, исчезающие после применения системных стероидов; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом «кольца»).

- Наличие двусторонних, проксимальных чаще верхнедолевых или центральных бронхоэктазов, определяемых посредством бронхографии или компьютерной томографии.
- Значительный уровень специфических анти-*A.fumigatus* IgG и IgE в сыворотке крови (ИФА-метод).
- Положительные кожные PRIC-тесты с грибковым аллергеном *A.fumigatus*.
- Наличие роста грибов *A.fumigatus* на питательных средах.

Диагноз устанавливают при наличии у больного в момент обследования или в анамнезе не менее шести из вышеперечисленных критериев диагностики.

На сегодняшний день целесообразно разделение больных на группы по наличию или отсутствию бронхоэктазов. Пациенты с проксимальными бронхоэктазами, у которых отсутствует муковисцидоз, вероятнее всего, могут быть отнесены к группе больных АБЛА с центральными бронхоэктазами - АБЛА-Ц. Больные, у которых нет бронхоэктазов, но имеются другие вышеперечисленные диагностические критерии, относятся к группе с серопозитивным АБЛА (АБЛА-С).

Иммунные и клеточные реакции при АБЛА. Первая линия защиты против микроорганизмов, включая грибы, состоит в опсонизации спор грибов с последующим фагоцитозом и уничтожением системой альвеолярных макрофагов и мукоэпителиальными клетками. Респираторный тракт здоровых людей имеет достаточно значительную способность к элиминации спор грибов, и они редко проявляют патогенные свойства в этих условиях.

Эффективность процесса элиминации спор определяется степенью контакта грибковых антигенов с клетками лимфоидной ткани бронхов. При первичном контакте с грибковым антигеном иммунный ответ будет незначительным с относительно малым количеством IgG к *A.fumigatus* в циркуляции и низким уровнем секреторного IgA в бронхоальвеолярном секрете. Повторные контакты с грибковыми аллергенами могут вызывать

дегрануляцию тучных клеток и эозинофильную инфильтрацию во время аллергической реакции немедленного типа или астматический ответ по 3-му типу аллергической реакции. Иммунный и воспалительный ответы при грибковой астме, ответственные за астматическую реакцию, похожи на аналогичные реакции при ингаляции домашней пыли или других ингалируемых аллергенов.

Во время обострений АБЛА уровень общего IgE и специфических IgG к *A.fumigatus* может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолженную аллергеном стимуляцию гуморального и клеточного типов иммунного ответа. Также у пациентов увеличен общий уровень IgE, направленных против других ингалированных аллергенов, что еще раз подтверждает атопический статус пациента. При обострении АБЛА высокая антигенная нагрузка является следствием роста грибов. Результатом быстрого поликлонального ответа является гиперпродукция IgG, IgA и IgM против антигенных компонентов, выделяемых микроорганизмами.

Сочетание серологических показателей может быть использовано для мониторинга активности течения заболевания и различения острого, подострого периодов и периода ремиссии. В бронхолегочном лаваже также отмечается увеличение титров специфических IgG, IgM, IgE и секреторного IgA, против *A.fumigatus*.

Лечение. Основой лечения в острой стадии АБЛА являются системные стероиды. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон. Противопоказанием является выраженная токсичность стероидов. Эффект оценивают на основании купирования клинических признаков, исчезновения эозинофильных инфильтратов и снижения уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта начинают снижение дозы препарата, затем применение через день в течение 3-6 мес. Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются. При рецидиве вновь применяют преднизолон,

после снижения активности АБЛА назначают итраконазол. Кроме рецидива АБЛА, показанием к назначению итраконазола является зависимость от стероидов, их недостаточная эффективность и выраженная токсичность.

В контролируемых исследованиях было показано, что применение итраконазола у таких больных позволяет достоверно снизить применение системных стероидов, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. При использовании итраконазола необходимо мониторировать функцию печени.

- Преднизолон по 0,5 мг/кг/сут до купирования бронхообструктивного синдрома и исчезновения инфильтративных изменений в легких при рентгенографии, затем снижение дозы и прием препарата через день в течение 3-6 мес.
- Итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 2-4 мес - после купирования бронхообструктивного синдрома.
- Ингаляционные стероиды, бронходилататоры.

Применение ингаляционных стероидов и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных стероидов, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения системных и ингаляционных стероидов, итраконазола для предотвращения фиброза легких не определена. Удаление *Aspergillus spp.* из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку.

8.2. Аспергиллома. Или «грибной шар», представляет собой массу мицелия *Aspergillus spp.*, разрастающегося в ранее возникших полостях легких (например, вследствие туберкулеза, опухоли и пр.). Туберкулез является причиной образования полости при аспергиллеме в 50-90% случаев, опухоли - 15-30%, ХОБЛ - 10- 20%, деструктивная пневмония - 5-10%. Вероятность развития аспергилломы в каверне легких размером > 2 см в течение нескольких лет составляет 15-20%. В большинстве случаев аспергиллома возникает в правой верхней доле, реже - в левой верхней, редко - в других долях.

Аспергиллома может возникать не только в легких, но и в придаточных пазухах носа. Кроме *Aspergillus spp.*, заполнять полости легких и придаточных пазухах носа могут и другие микромицеты, например *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) или возбудители зигомикоза, а также некоторые бактерии, например *Actinomyces spp.*

В начале, аспергиллома обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет и снижение массы тела. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы купируются спонтанно, без лечения. У большинства больных, по крайней мере, один раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 20% - легочное кровотечение. Осложнениями аспергилломы являются легочное кровотечение и инвазивный рост *Aspergillus spp.* с развитием хронического некротизирующего аспергиллеза или специфического плеврита. Вероятность развития хронического некротизирующего аспергиллеза повышена при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных стероидов и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергилломах.

Есть особенности аспергилломы у ВИЧ-инфицированных больных. Например, у этих пациентов аспергиллома может возникать в полостях легких, обусловленных пневмоцистной пневмонией. У больных СПИД аспергиллома часто, до 50%, осложняется развитием инвазивного аспергиллеза легких. Основным фактором риска является содержание $CD4^+$ -лимфоцитов менее 100 кл/мкл. Кроме того, у больных СПИД значительно чаще, чем у иммунокомпетентных больных, развивается выраженное кровохарканье. Соответственно, летальность при аспергилломе у больных СПИД существенно выше, чем у других категорий больных.

Основными методами диагностики аспергилломы являются КТ или рентгенография легких (рис. 8). Дифференциальную диагностику проводят с хроническим некротизирующим аспергиллезом легких, а также новообразованием, туберкулезом, гематомой и абсцессом. При рентгенографии или КТ выявляют полость, заполненную содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа») и исключают наличие признаков инвазивного поражения легких, характерного для хронического некротизирующего аспергиллеза. Выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови (у 90% больных) и *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве мокроты и БАЛ (у 50%) помогает провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом. Определение вида *Aspergillus spp.* имеет значение при назначении антимикотиков.

Диагностика:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Диагноз устанавливают на основании характерных КТ- или рентгенографических признаков аспергилломы. Выявление специфического IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови подтверждает диагноз.

Лечение:

- хирургическое удаление аспергилломы;
- итраконазол по 400 мг/сут или амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг/сут до и после удаления аспергилломы (7-14 сут).

Альтернативные варианты лечения:

- итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 3-6 мес;
- внутриполостное введение амфотерицина В по 10-20 мг в 10-20 мл дистиллированной воды, 10-15 процедур;

- эмболизация сосудов.

Лечение проводят при развитии или высоком риске осложнений (повторное кровохарканье, легочное кровотечение, иммуносупрессия и пр.), при бессимптомной аспергилломе показано наблюдение. Основным методом лечения является хирургическое удаление пораженного участка легкого. Для снижения вероятности инфицирования тканей до и после оперативного лечения проводят антифунгальную терапию итраконазолом или амфотерицином В. Проведению хирургического лечения могут препятствовать тяжесть состояния больного, выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровохарканье и пр.) при оперативном лечении может достигать 5-20%. Альтернативными методами лечения являются длительное применение итраконазола и многократное внутривенное введение амфотерицина В. Эмболизация сосудов для снижения вероятности тяжелого легочного кровотечения эффективна у 50-70% больных. Однако примерно в половине случаев в дальнейшем возникает рецидив кровохарканья.

8.3. Инвазивный аспергиллез легких. Основные факторы риска развития инвазивного аспергиллеза общие с таковыми при риске развития др. микозов легких и представлены в табл. 5.

Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных с длительным агранулоцитозом, обусловленным массивной цитостатической терапией или гематологическим заболеванием; реципиентов алло-ТКСК при развитии РТПХ и цитомегаловирусной инфекции; пациентов длительно получающих кортикостероидную и иммуносупрессорную терапию; а также больных СПИД.

Факторами патогенности *Aspergillus spp.* являются способность к росту при 37 °С, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксина, фумагиллина и др.) и ингибиторов функций компонентов иммунной системы, а также выраженная ангиоинвазивность.

Факторы риска развития инвазивных микозов

Длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 кл/мм ³ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
Длительное (> 3 нед) использование системных глюкокортикоидов (преднизолон > 0,3 мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней
Недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус и пр.)
Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов аллотрансплантатов кроветворных стволовых клеток
Первичные иммунодефициты

У пациентов с длительной нейтропенией (более 30 сут), например, при остром лейкозе, частота инвазивного аспергиллеза составляет от 5 до 24%. У реципиентов алло-ТКСК – 5-26%.

При трансплантации легких – 4-27%, трансплантации печени – 4-42%, трансплантации сердца – 3-14%, почек от 2,2 до 2,4%. У ВИЧ-инфицированных больных частота инвазивного аспергиллеза составляет около 4%, в поздней стадии СПИД - до 71%. Следует отметить, что инвазивный аспергиллез может возникать и без указанных выше факторов риска. Например, его частота у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии может составлять 2-4%.

Диагностика. Инвазивный аспергиллез легких развивается при прорастании гиф за пределы стенок бронхов и вовлечении паренхимы лёгкого. Характерны хронические воспалительные процессы в лёгких, инфильтраты и эозинофилия. При углублении иммуносупрессии возможно гематогенное

диссеминацию. Возбудитель распространяется гематогенно с поражением любых органов (наиболее часто лёгких, ЦНС, почек, печени и щитовидной железы). Основными методами диагностики являются:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа.
- КТ или МРТ головного мозга или др. органов (при выявлении симптомов диссеминации).
- Определение антигена аспергилл (галактоманна) в сыворотке крови (в 2-х образцах сыворотки, от 0,5 и более - значения положительного индекса антигена *Aspergillus*).
- Бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения (положительный антиген *Aspergillus* (галактоманна) в жидкости БАЛ).
- Микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Таблица 6

КТ признаки инвазивного аспергиллеза легких

«Ранние» КТ-признаки	«Поздние» КТ-признаки
Мелкие связанные с сосудами округлые субплевральные очаги	Наличие очагов деструкции
Симптом «ореола»	Полости с прослойкой воздуха и содержимым – симптом «полумесяца», «погремушки»
Примыкающие к плевре треугольные инфильтраты	Возможен плеврит

Основным методом рентгенологической диагностики инвазивного аспергиллеза легких надо считать высокоразрешающую КТ (табл. 6). Результаты рентгенографии легких обычно неспецифичны и ранняя диагностика с помощью этого метода часто невозможна.

При наличии факторов риска и предполагаемых клинических признаков у иммуносупрессированного больного показана КТ легких в течение 48 часов. У гематологических больных с длительной нейтропенией возникновение рефрактерной к антибиотикам лихорадки продолжительностью более 96 часов или появление новых легочных инфильтратов свидетельствует о высокой вероятности инвазивного аспергиллеза. В целом, систематическое применение КТ у больных с высоким риском достоверно снижает общую и атрибутивную летальность.

Важным методом ранней диагностики инвазивного аспергиллеза является определение галактоманна в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста Platella Aspergillus, Bio-Rapid у разных категорий больных составляет 60-90%. Диагностическим является выявление галактоманна при повторном исследовании.

При микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала характерным признаком является выявление септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° . При этом отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия инвазивного аспергиллеза.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода инвазивного аспергиллеза легких не определена. У многих пациентов поверхностную колонизацию дыхательных путей и придаточных пазух носа выявляют и до госпитализации или ятрогенной иммуносупрессии. Клинические проявления носят хронический характер. Наиболее частые симптомы: кашель, кровохарканье, одышка, лихорадка (более 38°C длительностью более 96 часов), боли в грудной клетке, ночные поты, потеря массы тела, чувство общего дискомфорта. Иногда проявления инвазивного аспергиллеза напоминают

признаки тромбоза легочной артерии. Необходимо отметить, что у иммуносупрессированных больных выраженность симптомов может не отражать тяжести заболевания. Заболевание может быстро привести к смерти больного либо формированию в лёгких полостей (вследствие деструкции лёгочной паренхимы). Летальность у больных с нейтропенией составляет от 35 до 60%. Первичное поражение легких выявляют у 80-90% больных, придаточных пазух носа – у 5-10%.

Так как семейство аспергилл ангиотропно, это приводит к частой (15-40%) гематогенной диссеминации с поражением других внутренних органов и систем.

Аспергиллёзный эндокардит сопровождается интенсивным поражением клапанов и эндокарда. Нередко фрагменты колоний гриба вызывают эмболию лёгочной артерии или сосудов мозга, почек и селезёнки

Аспергиллёз ЦНС проявляется образованием очагов геморрагического некроза и (реже) развитием менингита. В некоторых случаях возникновение заболевания обусловлено заносом возбудителя при проведении хирургических вмешательств или внутривенных вливаний контаминированных растворов.

Кожный аспергиллёз — развивается самостоятельно или как проявление диссеминированного аспергиллёза; картина поражений разнообразная. Характерно образование розовых дискретных папул; позднее они изъязвляются с формированием микроабсцессов.

Аспергиллёзные микокератиты развиваются при травматических имплантациях возбудителя либо гематогенных заносах. Подавляющее число поражений зарегистрировано у лиц с иммунодефицитами; как правило, приводит к эндофтальмитам.

Лечение. Состоит из антифунгальной терапии проводящейся по соответствующим схемам (табл. 7), устранения или снижения выраженности факторов риска, хирургического вмешательства. При выявлении диагностических признаков инвазивного аспергиллеза лечение должно быть

начато как можно быстрее. При этом не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев инвазивного аспергиллеза, проводя биопсию легкого или ожидая результаты культуральных исследований, необходимо назначать эффективные антимикотики и при подозрении на аспергиллез.

Поэтому вполне возможны:

- Эмпирическая терапия (высокий риск инвазивного аспергиллеза, есть клинические признаки, но отсутствует лабораторное подтверждение).
- Превентивная терапия (высокий риск, есть лабораторные признаки, но нет клинических признаков).
- Первичная и вторичная профилактика.

Таблица 7

Антимикотики и их дозирование при инвазивных микозах легких

Препарат	Форма	Доза
Вориконазол (Вифенд)	Внутривенная	1-й день по 6 мг/кг – 2 р/сут, затем по 4 мг/кг – 2р/сут
	Пероральная	1-й день по 400 мг – 2 р/сут, затем по 200 мг – 2р/сут
Каспофунгин (Кансидас)	Внутривенная	1-й день 70 мг/сут – 1р/сут, затем по 50 мг/сут – 1р/сут
Липидная форма амфотерицина В (Амфолип)	Внутривенная	3 мг/кг в сутки
Амфотерицин В (Фунгизон)	Внутривенная	1,0-1,5 мг/кг в сутки
Флуконазол (Дифлюкан)	Внутривенная	400 мг/сутки (применяется только при кандидозе)
	Пероральная	

Основными принципами эффективной терапии инвазивного аспергиллеза являются:

- Своевременная диагностика.
- Незамедлительное назначение антимикотиков при подозрении на инвазивный аспергиллез.
- Назначение эффективных препаратов на 1-м этапе лечения.

Таким образом, в настоящее время, антимикотиками используемыми для лечения инвазивного аспергиллеза являются: Вориконазол – препарат выбора во всех случаях инвазивного аспергиллеза при отсутствии противопоказаний к его назначению. Альтернативные – каспофунгин и стандартный или липидный амфотерицин В. Комбинированная терапия включает в себя каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В, хирургическое лечение, устранение или снижение выраженности факторов риска.

Оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4-7 сутки. При неэффективности начального лечения применяют альтернативные препараты или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия, например вориконазол и каспофунгин, липосомальный амфотерицин В и каспофунгин.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клиники заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации рентгенологических признаков, а также прекращения нейтропении. Обычная продолжительность антифунгальной терапии – не менее 3 месяцев. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Хирургическое лечение (лобэктомия или резекция пораженного участка легкого) показано при высоком риске легочного кровотечения, для снижения риска рецидива инвазивного аспергиллеза во время высокодозной цитостатической терапии. Наконец, хирургическое вмешательство иногда необходимо для верификации диагноза.

Массивное легочное кровотечение является непосредственной причиной смерти у 10-15% умерших иммунокомпрометированных больных с инвазивным аспергиллезом. Главной причиной легочных кровотечений при инвазивном аспергиллезе считают связанное с ангиотропизмом аспергилл поражение сосудов. Легочные кровотечения обычно возникают при завершении периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах аспергиллезной инфекции. Поэтому при выявлении очагов вблизи крупных сосудов показано хирургическое вмешательство до завершения периода нейтропении. Установлено, что частота осложнений при оперативных вмешательствах во время нейтропении невелика. Во время и после операции необходимо продолжать антифунгальную терапию.

Удаление одиночных очагов совместно с антимикотической профилактической терапией снижает риск рецидива инвазивного аспергиллеза во время последующей высокодозной цитостатической терапии или алло-ТКСК.

Наконец, получение материала из периферически расположенного очага поражения (торакоскопическая резекция) может способствовать установлению диагноза, особенно при неэффективности др. диагностических мероприятий.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, а также по возможности отменой или снижением дозы иммуносупрессивной или глюкокортикостероидной терапии.

Профилактика рецидива. В настоящее время установлена эффективность первичной антифунгальной профилактики для следующих категорий больных: пациенты с длительной нейтропенией, реципиенты ТКСК и трансплантатов легких, больные хронической гранулематозной болезнью. Профилактика рецидива инвазивного аспергиллеза включает в себя:

- Вориконазол - в/в - 1-й день по 6 мг/кг - 2 р/сут, затем по 4 мг/кг - 2р/сут или перорально - 1-й день по 400 мг - 2 р/сут, затем по 200 мг - 2р/сут.
- Амфотерицин В по 1,0 мг/кг через день.
- Итраконазол-раствор для перорального приема по 5-7 мг/кг/сут.
- Хирургическое удаление одиночных очагов поражения.

При СПИД антифунгальную профилактику рецидива проводят итраконазолом 400 мг/сут.

8.4. Аспергиллез бронхов. Изолированный аспергиллез бронхов встречается редко, как правило, у ВИЧ-инфицированных больных и реципиентов трансплантатов легких. Для онкогематологических больных не характерен. Основным возбудителем является *A. fumigatus*, реже – *A. flavus*, *A. terreus* и др. Выраженность и течение заболевания зависят от степени иммуносупрессии, при нарастании которой возможно прогрессирование заболевания с развитием хронического некротизирующего аспергиллеза легких или гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов.

Редко, но возможен обструктивный аспергиллез бронхов. Обычно его выявляют у ВИЧ-инфицированных больных. Для обструктивного аспергиллеза бронхов характерно минимальное поражение ткани дыхательных путей, но без лечения заболевание прогрессирует с развитием псевдомембранозного или язвенного трахеобронхита. Клиническими признаками обструктивного аспергиллеза бронхов являются повышение температуры тела, кашель, одышка и, реже, кровохарканье. На рентгенограммах легких выявляют ателектазы в нижних долях легких. Характерным признаком заболевания является наличие в мокроте крупных мукоидных пробок, содержащих мицелий *Aspergillus*. Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии, при выявлении характерной эндоскопической картины и нахождении *Aspergillus spp.* при микроскопии и посевах БАЛ.

Еще один вариант аспергиллеза бронхов - псевдомембранозный и язвенный трахеобронхит. Они обычно развиваются у ВИЧ-инфицированных больных или реципиентов трансплантатов легких, у последних чаще поражается зона анастомоза. Клинические проявления неспецифичны: повышение температуры тела, кашель, одышка и кровохарканье. Рентгенография и КТ позволяют исключить инвазивное поражение легких, частота сочетания которого с аспергиллезным бронхитом у разных категорий больных может достигать 15-50%. Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии, при сочетании характерной эндоскопической картины (некротическое изъязвление, псевдомембранозные изменения) и выявления *Aspergillus* spp. в БАЛ.

Диагностика:

- КТ или рентгенография легких.
- Бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения (положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ).
- Микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Лечение:

- Итраконазол-раствор для перорального приема по 400 мг/сут в течение 3-6 мес.
- Вориконазол - в/в - 1-й день по 6 мг/кг - 2 р/сут, затем по 4 мг/кг - 2р/сут или перорально - 1-й день по 400 мг - 2 р/сут, затем по 200 мг - 2р/сут.
- Амфотерицин В по 0,5-0,6 мг/кг.
- Хирургическое удаление одиночных очагов поражения.
- Коррекция иммунного дефекта.

Продолжительность применения антимикотиков зависит от степени иммуносупрессии, как правило, лечение проводят в течение 3-6 мес. Эффективность ингаляций обычного или липидного амфотерицина В изучена

недостаточно. У реципиентов трансплантатов легких обычно проводят хирургическое удаление пораженных тканей в зоне анастомоза. Кроме того, хирургическое лечение применяют при неэффективности антифунгальной терапии. Описаны рецидивы аспергиллеза бронхов после эффективной начальной терапии.

8.5. Хронический некротизирующий аспергиллез легких (ХНАЛ). Это относительно редкое заболевание (до 5% всех случаев аспергиллеза), развивающееся преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток. Для обозначения этого заболевания в прошлом использовали различные названия («полуинвазивный аспергиллез легких», «хронический инвазивный аспергиллез легких», «симптоматическая аспергиллома легких» и пр.). В группе риска – больные СПИД, сахарным диабетом, алкоголизмом, туберкулезом, ХОБЛ на фоне глюкокортикостероидной терапии. Обычно возникает у людей среднего возраста, у мужчин чаще, чем у женщин. Клинические проявления достаточно характерны, но неспецифичны. Обычно развивается хронический продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела нехарактерно, чаще – субфебрилитет. Развивается общая слабость и снижение массы тела, иногда выраженное. Боли в груди нехарактерны.

Выраженность и течение заболевания зависят от степени иммуносупрессии. Наиболее часто этот вариант аспергиллеза протекает хронически с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции легких вследствие развития фиброза. Осложнениями являются распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т. д., а также легочное кровотечение, требующее хирургического вмешательства. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного инвазивного аспергиллеза легких,

гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов.

Дифференциальную диагностику проводят с аспергилломой, новообразованиями, абсцедирующей бактериальной пневмонией, а также туберкулезом легких, в т. ч. обусловленным атипичными микобактериями. Важными признаками, отличающими ХНАЛ от аспергилломы, являются увеличение размеров каверны, появление признаков воспаления окружающей легочной ткани, вовлечение в процесс плевры или грудной клетки. Утолщение плевры при ХНАЛ отмечается реже, чем при аспергилломе.

Диагностика:

- КТ или рентгенография легких.
- Бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения.
- Микроскопия и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала.
- Определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

На рентгенограмме легких почти всегда выявляют полость, часто содержащую аспергиллому, окруженную зоной воспаления (рис. 6). Чаще поражаются верхние доли. Зона воспаления может быть распространенной и занимать долю или все легкое. Эти признаки изменяются относительно медленно. В отличие от обычной аспергилломы, утолщение плевры нехарактерно, но возможно развитие специфического плеврита. Выявление связанных с сосудами узелковых образований может свидетельствовать о гематогенной диссеминации процесса. При хронической гранулематозной болезни наличие полости нехарактерно, чаще выявляют двухсторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей легочной стенки. Применение КТ-легких позволяет выявить изменения, не определяемые на рентгенограмме. При КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергилломы, окруженный зоной воспаления (рис. 7).

Чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХНАЛ составляет около 90%. Однако эти антитела

могут определяться при аспергилломе и аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, для последнего характерно наличие в сыворотке крови специфических IgE, очень высокий уровень общего IgE, а также выраженная эозинофилия. У больных ХНАЛ содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200-2000U/L), иногда определяют специфический IgE. При микроскопии и посевах мокроты, БАЛ обычно выявляют *Aspergillus spp.* При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления, а также, необязательно, гифы *Aspergillus*, вероятность выявления которых обратно пропорциональна выраженности воспалительной реакции. Основное назначение биопсии очага поражения при ХНАЛ - исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХНАЛ при наличии других критериев диагностики.

Критерии диагностики - сочетание указанных признаков:

- Хроническое (более 1 мес) течение заболевания.
- КТ- или рентгенографические признаки хронического некротизирующего аспергиллеза легких.
- Характерные изменения при бронхоскопии.
- Выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus spp.* при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты или выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Большинство больных ХНАЛ отвечают на начальную терапию антимикотиками. С учетом хронического рецидивирующего течения заболевания необходимо длительное, повторное применение противогрибковых препаратов. Наиболее часто применяют раствор итраконазола для приема внутрь или амфотерицин В, но длительное использование последнего часто невозможно из-за нефротоксичности. Описаны случаи эффективного

применения вориконазола. При использовании азольных антимикотиков необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, одновременное применение индукторов ферментов цитохрома Р-450 (рифампицина, фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина) приводит к резкому снижению концентрации итраконазола и вориконазола в плазме и тканях.

Лечение:

- Итраконазол-раствор для приема внутрь по 400 мг/сут в течение 3-6 мес с повторными курсами лечения в дальнейшем.
- Амфотерицин В по 0,6-1,0 мг/кг до суммарной дозы 1,5-2,5 г с повторными курсами лечения в дальнейшем.
- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Хирургическое удаление очагов поражения.
- Коррекция иммунного дефекта.

Основным показанием для хирургического лечения является высокий риск легочного кровотечения, реже - наличие одиночного очага, рефрактерного к антифунгальной терапии. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания.

8.6. Аспергиллезный плеврит. Встречается реже других вариантов инвазивного аспергиллеза легких. Как правило, аспергиллезный плеврит развивается у больных с бронхоплевральной фистулой, возникшей в результате туберкулеза легких, спонтанного или лечебного пневмоторакса, а также хирургического вмешательства. Реже аспергиллезный плеврит возникает как осложнение оперативного лечения инвазивного аспергиллеза легких или аспергилломы, а также при попадании конидий *Aspergillus spp.* в плевральную полость в ходе оперативного вмешательства или инвазивной диагностической

процедуры. Наконец, плеврит может развиваться при прогрессировании инвазивного аспергиллеза легких. Обычно возбудителем является *Aspergillus fumigatus*, описаны единичные случаи плеврита, обусловленного *A. flavus*.

Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального плеврита. Течение хроническое, выраженность проявлений заболевания зависит от наличия инвазивного аспергиллеза легких, степени иммунодефицита и предрасполагающих факторов.

Диагностика.

- КТ или рентгенография легких.
- Микроскопия и посев плевральной жидкости.
- Критерии диагностики - сочетание указанных признаков:
- КТ- или рентгенографические признаки плеврита;
- выявление мицелия *Aspergillus spp.* при микроскопии и/или выделение *Aspergillus spp.* при посеве плевральной жидкости.

Диагноз устанавливают на основе выявления *Aspergillus spp.* при микроскопии или посеве плевральной жидкости. В ходе диагностики необходимо исключить или подтвердить наличие инвазивного аспергиллеза легких.

Лечение:

- Итраконазол-раствор для приема внутрь по 400 мг/сут.
- Амфотерицин В внутривенно по 0,6 мг/кг.
- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Амфотерицин В в плевральную полость по 0,6 мг/кг.
- Хирургическое вмешательство.

Обычно применяют комбинированное медикаментозное и хирургическое лечение. Применение антимикотиков обычно длительное (месяцы, годы).

Некоторые больные нуждаются в пожизненной антифунгальной терапии. Оптимальный препарат не определен, выбор антимикотика зависит от состояния больного, переносимости, лекарственных взаимодействий и пр. Наиболее часто применяют итраконазол или амфотерицин В.

Описано применение повторных внутривенных инфузий амфотерицина В, растворенного в 5% растворе глюкозы. Дозы варьируют от 5 до 25 мг в сутки. Эффективность данного метода не определена, в настоящее время его применяют у больных, которым невозможно проведение системной антифунгальной терапии и хирургического лечения. Следует отметить, что внутривенное введение даже небольших доз амфотерицина В может сопровождаться развитием химического ожога.

Показанием к оперативному вмешательству является неэффективность консервативного лечения. Описано несколько вариантов хирургического лечения аспергиллезного плеврита (плеврэктомия, декорткация, торакопластика и пр.). Общепринятым является индивидуальный подход, поскольку у многих больных выявляется выраженное нарушение функции легких, тяжелая сопутствующая патология и пр. Обязательным является применение системных антимикотиков до, во время и после оперативного вмешательства.

9. ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ ЛЕГКИХ

Инвазивный кандидоз обычно возникает как внутрибольничная инфекция у больных с факторами риска и характеризуется тяжестью клинических проявлений с высокой (30-70%) летальностью.

Инвазивный кандидоз легких (кандидозная пневмония) встречается относительно редко и составляет около 5-20% всех случаев инвазивного кандидоза. Принципиально важно различать характеризующийся высокой летальностью инвазивный кандидоз легких и значительно более безопасный поверхностный кандидоз трахеи и бронхов, а также обычно не требующую

лечения поверхностную колонизацию дыхательных путей. Вместе с тем поверхностный кандидоз и колонизацию дыхательных путей нередко выявляют у больных с инвазивным кандидозом.

Инвазивный кандидоз легких может быть первичным, например образовавшимся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичным, возникшим в результате гематогенной диссеминации *Candida spp.* из другого источника. Кандидозное поражение легких развивается преимущественно у пациентов хирургического ОРИТ и больных с длительной нейтропенией. Другими факторами риска являются:

- Распространенная (> 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida spp.*
- Наличие центрального венозного катетера.
- Перфорация или хирургическое лечение ЖКТ.
- Инфицированный панкреонекроз.
- Полное парентеральное питание.
- Применение стероидов или иммуносупрессоров.
- Искусственная вентиляция легких.
- Гемодиализ.
- Частые повторные гемотрансфузии.
- Декомпенсированный сахарный диабет.

Основные возбудители инвазивного кандидоза легких: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр. Некоторые *Candida spp.* являются обитателями организма человека. Они выявляются при посевах со слизистой полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30-50% здоровых людей.

Наиболее частыми клиническими признаками инвазивного кандидоза легких являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра фебрильная температура тела, кашель, одышка, боли в грудной клетке и кровохарканье.

Нередко кандидозная пневмония протекает без выраженных клинических проявлений, поскольку больные находятся в тяжелом состоянии \ЛШ им проводят ИВЛ. С другой стороны, у таких больных нередко выявляют другие признаки острого диссеминированного кандидоза, например, специфическое поражение кожи и подкожной клетчатки, ретинит, поражение почек и пр.

Диагностика. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической. Диагностика инвазивного кандидоза легких сложна. Основными радиологическими признаками кандидозной пневмонии являются: двусторонние фокусы с нечеткими контурами, однородной или неоднородной структуры - 40%, наличие интерстициальных изменений - 55%, экссудативный плеврит - 25%, реже - диффузное мелкоочаговое поражение легких и образование полостей. КТ легких - более эффективный метод диагностики кандидозной пневмонии, чем рентгенография, однако проведение КТ часто затруднено из-за тяжести состояния больного.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких.
- Биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая).
- Микроскопия биопсийного материала, БАЛ с обработкой калькофлуором белым.
- Посев биопсийного материала, крови, дистального фрагмента катетера, БАЛ.

При дообследовании обязательна идентификация вида выявленного возбудителя:

- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Диагноз устанавливают при обнаружении *Candida spp.* в биоптате из очага поражения. Однако биопсия легкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения. Вторым критерием диагностики являются КТ- или рентгенографические признаки инвазивного микоза легких у больных с кандидемией или острым диссеминированным кандидозом.

Лечение. Важным условием успешного лечения инвазивного кандидоза легких является идентификация возбудителя. Вид *Candida spp.* весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам (табл. 111).

К флуконазолу чувствительно большинство штаммов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. Большинство изолятов *C. glabrata* отличаются дозозависимой чувствительностью (для успешного лечения дозу препарата следует удвоить), а 15% - резистентностью к флуконазолу. Практически все штаммы *C. krusei* первично устойчивы к флуконазолу.

К итраконазолу обычно чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. 46% изолятов *C. glabrata* и 31% *C. krusei* резистентны к этому препарату, а большинство остальных штаммов этих видов отличаются дозозависимой чувствительностью. Следует отметить высокую (> 70%) частоту перекрестной резистентности *Candida spp.* к флуконазолу и итраконазолу.

Вориконазол отличается высокой активностью против *Candida spp.* К этому препарату чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. Повышение показателей МПК отмечено у изолятов *C. glabrata* и *C. krusei*, однако она существенно меньше уровня 1 мкг/мл, обычно достигаемого при использовании стандартных доз вориконазола. Кроме того, применение вориконазола в обычных дозах эффективно при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

К амфотерицину В чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. К этому антимикотику могут быть устойчивы *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*. При микозах, обусловленных *C. glabrata* и *C. krusei*, показано увеличение дозы амфотерицина В.

Каспофунгин активен против подавляющего большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, хотя известны случаи успешного применения каспофунгина в обычных дозах при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

Вторичная устойчивость *Candida spp.* к антимикотикам развивается относительно редко, она может возникать при длительной антифунгальной терапии у иммуноскомпрометированных больных.

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются амфотерицин В, флуконазол, каспофунгин и вориконазол. Роль других системных азольных препаратов (итраконазол и кетоконазол) менее значима в связи с вариабельной биодоступностью при пероральном приеме.

К настоящему времени разработаны следующие антимикотические схемы лечения инвазивного кандидоза легких в зависимости от выявленного возбудителя:

Возбудитель: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Parapsilosis*:

- флуконазол по 6-8 мг/кг/сут;
- амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут;
- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Возбудитель: *C. glabrata*:

- амфотерицин В по 0,8-1,0 мг/кг/сут;
- флуконазол по 10-12 мг/кг/сут;
- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Возбудитель: *C. krusei*:

- амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут;
- каспифунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Возбудитель: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*:

- флуконазол по 6 мг/кг/сут;
- каспифунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Возбудитель не определен:

- амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут;
- каспифунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Состояние больного нестабильно (шок, полиорганная недостаточность):

- амфотерицин В по 0,8-1,0 мг/кг/сут;
- каспифунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

По показаниям амфотерицин В заменяют липосомальным амфотерицином В по 3-5 мг/кг/сут. После стабилизации состояния больного и определения вида возбудителя амфотерицин В или липосомальный амфотерицин В могут быть заменены флуконазолом.

Лечение следует продолжать в течение не менее 2 нед после исчезновения всех клинических признаков и последнего выявления *Candida spp.* из крови (очага поражения). Продолжительность антифунгальной терапии обычно составляет от 3 до 5 нед. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

Не следует забывать, что важным компонентом лечения инвазивного кандидоза являются устранение или снижение выраженности факторов риска (например, удаление внутривенных катетеров, уменьшение иммуносупрессии и пр.).

При возникновении повторных эпизодов иммуносупрессии, например проведении цитостатической терапии или ТКСК, показана антифунгальная профилактика рецидива.

10. КРИПТОКОККОЗ ЛЕГКИХ

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. В подавляющем большинстве случаев возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*, инфекции, обусловленные *C. albidus* и *C. laurentii*, встречаются очень редко. Возбудители распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, в испражнениях птиц, на некоторых растениях.

Факторами патогенности *Cryptococcus neoformans* являются способность к росту при 37 °С, наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета, способность к продукции защищающего от окислительного разрушения меланина, а также участвующих в деструкции тканей протеиназ и фосфолипаз.

Важными механизмами защиты от криптококкоза являются участвующие в Th-реакции 1-го типа CD4+ Т-лимфоциты, гамма-интерферон, интерлейкин-2 и интерлейкин-12; альвеолярные макрофаги и нейтрофилы, а также иммуноглобулины и система комплимента.

Основными факторами риска развития криптококкоза являются выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИД, острым лимфобластным лейкозом, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, саркоидозом, реакцией «трансплантат против хозяина» при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Частота криптококкоза у больных СПИД без проведения высокоактивной антивирусной терапии составляет 4-30%.

У иммунокомпетентных пациентов криптококкоз развивается редко. У женщин криптококкоз возникает реже, чем у мужчин, у детей - реже, чем у взрослых.

Клиника. Заражение происходит ингаляционным путем. После более или менее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИД наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д. У других категорий пациентов, как

правило, выявляют криптококковый менингоэнцефалит, диссеминированная инфекция нехарактерна. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание.

Выраженность клинических проявлений криптококкоза легких определяется степенью иммунодефицита и варьирует от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. У больных СПИД основными клиническими признаками острого криптококкоза легких являются фебрильная температура тела (81%), кашель (63%), одышка (50%), снижение массы тела (47%), редко - боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммуноскомпрометированных пациентов без СПИД - фебрильная температура тела (63%), общее недомогание (61%), боли в грудной клетке (44%), снижение массы тела (37%), одышка (27%), кашель (17%) и кровохарканье (7%). У иммунокомпетентных - кашель (54%), боли в грудной клетке (46%), снижение массы тела (26%), фебрильная температура тела (26%) и кровохарканье (18%).

Основными рентгенологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИД являются интерстициальная инфильтрация и лимфоаденопатия, у иммуноскомпрометированных больных без СПИД - зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; у иммунокомпетентных - одиночные или множественные округлые образования, реже - плеврит и формирование полостей. КТ легких - более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. У больных СПИД необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis proved*, *Mycobacterium aviumintracellulare*, у больных без СПИД - *Mycobacterium tuberculosis*.

В 70-90% случаев криптококкоз сопровождается поражением оболочек и вещества головного мозга. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, например при СПИД,

возможно острое начало заболевания. В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы нехарактерны. У 10-20% больных отмечают гематогенную диссеминацию с поражением кожи, органов зрения, костей, почек и других органов.

Без лечения летальность при криптококковом менингоэнцефалите у больных СПИД достигает 100%, в период начального лечения умирает 10-25% больных, еще 30-60% - в течение первых 12 мес после лечения.

Диагностика. Ранняя диагностика является важным условием успешного лечения. Основным методом диагностики криптококкоза являются выявление *Cryptococcus neoformans* при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ, СМЖ, крови и других биосубстратов, а также биоптата из очагов поражения. Люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости (СМЖ) должна быть проведена при любой локализации криптококковой инфекции.

Важное диагностическое значение также имеет определение криптококкового антигена в сыворотке крови и СМЖ. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, Pastorex *Cryptococcus*, Bio-Rad) превышают 90%, в то время как чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40-80%, посева - 70%. Поэтому при подозрении на криптококкоз любой локализации всем больным показано определение криптококкового антигена в сыворотке крови или СМЖ. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Carpocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucraginis*. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с малым количеством антигена, присутствием иммунных комплексов и отсутствием капсулы у возбудителя.

В отличие от *Aspergillus* spp. возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде, в отличие от *Candida* spp. он не является естественным обитателем организма человека. Поэтому выявление *Cryptococcus neoformans* в любом клиническом материале с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции. Криптококкоз легких диагностируют при выявлении у больного КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и обнаружении возбудителя в любых респираторных субстратах или биоптате легкого. Диагностическими мероприятиями в этой ситуации будут:

- КТ или рентгенография легких.
- Микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, мочи, материала из очагов поражения.
- Определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови тестом латекс-агглютинации (Crypto-Plus, Bio-Rad и др.) или ELISA-тестом (Meridian Diagnostics Inc).
- Люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости, микроскопия и посев спинномозговой жидкости (при любом клиническом варианте криптококкоза).

Лечение. Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяется состоянием больного и локализацией процесса. При криптококкозе легких препаратом выбора является флуконазол, альтернативные препараты (вориконазол, амфотерицин В, итраконазол) назначают при неэффективности или невозможности применения флуконазола. К флуконазолу чувствительны более 90% *C. neoformans*.

Первичная резистентность *C. neoformans* к альтернативным препаратам для лечения криптококкоза также встречается редко. Однако при длительной антифунгальной терапии возможно развитие вторичной резистентности к азольным антимикотикам. Поэтому для определения причины развития

рецидива все возбудители криптококкоза следует сохранять в течение года. *C. neoformans* устойчив к каспофунгину.

Антифунгальную терапию следует продолжать до завершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИД антифунгальная терапия может быть прекращена при эффективной в течение 6 мес ВААРТ (количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови более 100-200 кл/мкл). При неэффективности ВААРТ применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность антифунгальной терапии у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности заболевания и степени иммуносупрессии и обычно составляет от 3 до 12 мес. При возобновлении иммуносупрессии, например проведении ТКСК, необходимо проведение антифунгальной профилактики рецидива.

Имеются следующие антимикотические схемы лечения криптококкоза легких:

Криптококкоз легких у больных СПИД

Препарат выбора:

- Флуконазол по 200-400 мг/сут пожизненно.

Альтернативный препарат:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут.
- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Амфотерицин В по 0,5-1,0 мг/кг/сут.

Криптококкоз легких у больных без ВИЧ-инфекции

Препарат выбора:

- Флуконазол по 200-400 мг/сут в течение 3-12 мес.

Альтернативные препараты:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут.
- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Амфотерицин В по 0,5-1,0 мг/кг/сут.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например отмена высоких доз стероидов или ВААРТ, у больных СПИД является важным условием успешного лечения криптококкоза. Проведение ВААРТ у перенесших криптококкоз больных может осложняться синдромом воспалительного восстановления иммунитета, асептической иммунной реакцией на сохраняющиеся антигены возбудителя. При этом локализация воспалительной реакции может отличаться от места первичной инфекции. Для диагностики синдрома воспалительного восстановления иммунитета необходимо исключить рецидив инфекции, для лечения может потребоваться иммуносупрессия с применением стероидов.

Рутинную первичную антифунгальную профилактику криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных не рекомендуют, ее применение (флуконазол по 100—200 мг/д) возможно при высоком риске развития инфекции, например содержании CD4+ Т-лимфоцитов в крови менее 50 кл/мкл.

11. ЗИГОМИКОЗ ЛЕГКИХ

Возбудителями инвазивного зигомикоза являются низшие грибы, относящиеся к классу *Zygomycetes*. Наиболее распространенными возбудителями являются *Rhizopus spp.* (*R. oryzae*, *R. microsporus*), *Absidia spp.* (*A. corymbifera*, *A. coerulea*), *Mucor spp.* и *Rhizomucor pussilus*. Реже встречаются заболевания, обусловленные *Cunninghamella*, *Arophysomyces* и *Sacsenaea spp.* Зигомицеты распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются на пищевых продуктах и в гниющих растительных отходах.

Факторами риска развития инвазивного зигомикоза являются высокодозная цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, диабетический кетоацидоз, трансплантация органов и тканей, СПИД, длительное применение высоких доз глюкокортикостероидов, распространенные глубокие ожоги, первичный иммунодефицит, а также длительное лечение дефероксамином. Наиболее часто инвазивный зигомикоз выявляют у больных гемобластозами, реципиентов алло-ТКСК и пациентов с диабетическим кетоацидозом. За последние годы отмечено увеличение частоты инвазивного зигомикоза у реципиентов алло-ТКСК, у которых это заболевание составляет до 4-8% всех инвазивных микозов. В отличие от инвазивного аспергиллеза, увеличение частоты инвазивного зигомикоза может происходить на фоне профилактического применения современных азольных антимикотиков. Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя.

Клиника. Инвазивный зигомикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей. При инвазивном зигомикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются придаточные пазухи носа (30- 50% всех случаев), легкие (15-30%), кожа и подкожная клетчатка (5-10%), а также ЖКТ (5-10%).

Риноцеребральный зигомикоз чаще возникает у больных с диабетическим кетоацидозом, реже - у пациентов с нейтропенией. Заболевание начинается с местного некроза в верхних носовых раковинах и придаточных пазухах носа, характеризуется быстро прогрессирующим течением, поражением артерий с распространением процесса на периорбитальные ткани и головной мозг. Наиболее характерными клиническими проявлениями риноцеребрального зигомикоза являются гипертермия, односторонний отек мягких тканей, боль в зоне пораженной пазухи, темное или черное отделяемое из носа. Типично

быстрое распространение процесса, например, поражение орбиты, твердого неба с быстрым формированием зоны некроза и разрушением тканей.

Зигомикоз легких наиболее часто развивается у больных с длительной нейтропенией и реципиентов ТКСК. Возбудитель попадает в легкие при вдыхании спор, реже - в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации. Клинически зигомикоз легких обычно проявляется повышением температуры тела более 38 °С, которая не снижается на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, кашлем, болями в груди, обильным кровохарканьем или легочным кровотечением. Заболевание развивается очень быстро и часто диагностируется посмертно. У пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом инвазивный зигомикоз легких обычно протекает не так агрессивно, как у гематологических больных.

Диссеминированный зигомикоз чаще развивается как осложнение инфекции легких, но может возникать и при специфическом риносинусите. Обычно поражается головной мозг, но характерные некротические повреждения выявляют в печени, селезенке, сердце и других органах. В этих случаях высока вероятность летального исхода в течение 2-3 нед от начала заболевания.

Поскольку инвазивный зигомикоз характеризуется очень высокой летальностью, диагностика должна быть незамедлительной, однако этому препятствует неспецифичность клинических признаков и очень быстрое развитие заболевания.

Рентгенологические признаки неспецифичны. КТ легких - более эффективный метод диагностики зигомикоза легких, чем рентгенография. Наиболее часто определяют очаги и фокусы в одной или нескольких долях легких, с центральной зоной некроза, в 40% случаев - образование полостей и симптом «полумесяца», реже - лимфаденопатия, плеврит и, у больных с агранулоцитозом, симптом «ореола». Характерным КТ-признаком риноцеребрального зигомикоза является деструкция костей придаточных пазух.

Диагностика. Основывается на выявлении возбудителя из очага поражения. Однако даже при распространенном зигомикозе легких возбудитель не всегда выделяют при исследовании мокроты или БАЛ. Проведению биопсии легких нередко препятствует тяжелое состояние больного или патология гемостаза. Зигомицеты чаще выявляют при микроскопии исследуемых биосубстратов, чем при посеве (хранение субстратов в холодильнике, их гомогенизация резко снижают эффективность посевов). Поэтому именно микроскопия материала из очагов поражения с окраской калькофлуором белым, при которой обнаруживают широкий несептированный мицелий, является основным методом выявления возбудителя. Серологические методы диагностики не разработаны. Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких, при неврологической симптоматике - МРТ или КТ головного мозга.
- Микроскопия с окраской калькофлуором белым и посев мокроты, БАЛ, отделяемого из придаточных пазух, биопсийного материала.
- Гистологическое исследование биопсийного материала.

Зигомикоз легких диагностируют при наличии у больного факторов риска, КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате легкого.

Эффективность лечения инвазивного зигомикоза легких у больных гемобластозами остается низкой и составляет 10-45%. Предикторами летального исхода являются позднее, более 6 дней от появления клинических признаков, начало лечения, поражение ЦНС и неконтролируемая иммуносупрессия. Обязательными условиями успешного лечения зигомикоза являются ранняя диагностика, высокодозная антифунгальная терапия, активное хирургическое удаление пораженных тканей, а также устранение или снижение выраженности факторов риска.

Лечение. Зигомицеты малочувствительны к амфотерицину В и устойчивы к применяемым в клинике азолам и эхинокандинам. Обычно

используют высокие, до 5,0- 15,0 мг/кг в сутки, дозы липосомального амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В. Как правило, лечение легочного или диссеминированного зигомикоза длительное, не менее 8-12 нед. Эффективность комбинированной антифунгальной терапии не определена. Возможная схема лечения:

- Липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В по 5,0-15,0 мг/кг/сут.
- Амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг/сут до суммарной дозы > 30-50 мг/кг.
- Хирургическое удаление пораженных тканей.
- Устранение или снижение выраженности факторов риска.

Важным условием успешного лечения инвазивного зигомикоза, помимо антифунгальной терапии, является хирургическое удаление пораженных тканей. Однако у многих больных применение хирургических методов лечения может быть затруднено высокой вероятностью угрожающих жизни кровотечений в связи с патологией гемостаза.

Кроме того, необходимо отменить или снизить дозу стероидов или иммуносупрессоров, устранить диабетический кетоацидоз, отменить дефероксамин и т. д. В качестве вспомогательного средства лечения применяют гипербарическую оксигенацию, хотя эффективность этого метода в контролируемых исследованиях не доказана.

12. ГИАЛОГИФОМИКОЗЫ ЛЕГКИХ

Гиалогифомикозы - группа заболеваний, вызываемых светлоокрашенными мицелиальными грибами *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*. Возбудители распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях.

Fusarium spp. считают вторыми или третьими по частоте возбудителями инвазивных мицелиальных микозов легких после *Aspergillus* spp. У реципиентов трансплантатов ТКСК частота инвазивного фузариоза за последние годы существенно увеличилась и составляет 6% всех инвазивных микозов. Кроме микоза легких гиалогифомицеты у иммунокомпетентных пациентов могут вызывать локальные поражения, у иммуносупрессированных - фунгемию и диссеминированные инфекции, которые характеризуются очень высокой летальностью. Неблагоприятный прогноз при гиалогифомикозах легких связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью возбудителей к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

Клиника. Гиалогифомикозы легких наиболее часто развиваются у больных гемобластозами с длительной нейтропенией или реципиентов аллогенной ТКСК, значительно реже - у больных с распространенными глубокими ожогами. Инфицирование обычно происходит ингаляционным путем, реже - через внутрисосудистый катетер. Одним из возможных источников возбудителя являются пораженные ногти при обусловленном гиалогифомицетами онихомикозе. Возбудители ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией. Заболевание обычно начинается как пневмония или синусит, при прогрессировании развивается гематогенная диссеминация с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. Клиническая картина заболевания определяется локализацией процесса, общим признаком является рефрактерная к антибиотикам лихорадка >38 °C. У 54-71% больных развивается характерное поражение кожи и подкожной клетчатки: болезненные эритематозные папулы или подкожные узелки с последующим образованием очага некроза в центре.

Патоморфология инфекций, вызываемых гиалогифомицетами (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* spp., *S. brevicaulis* и др.), в целом сходна. В тканях грибы в виде мицелия выявить трудно. Для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре.

В отличие от инвазивного аспергиллеза, частота выявления *Fusarium* spp. при посеве крови больных с инвазивным фузариозом составляет 40-60%.

Диагностика.

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике - МРТ или КТ головного мозга.
- Микроскопия и посев мокроты, БАЛ, аспирата придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения.
- Гистологическое исследование биоптата из очагов поражения.
- Микроскопия и посев материала из пораженных ногтей при наличии онихомикоза.

Рентгенографические и КТ-признаки гиалогифомикозов легких не отличаются от таковых при инвазивном аспергиллезе легких. Гиалогифомикоз легких диагностируют при наличии у больного факторов риска, КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате легкого.

Лечение. При гиалогифомикозах легких показано проведение комбинированного (хирургическое и антимикотическое) лечения, а также своевременное устранение факторов риска. Возбудители гиалогифомикозов характеризуются низкой чувствительностью или резистентностью к антимикотикам, в т. ч. к амфотерицину В и итраконазолу. *Fusarium* spp. отличаются низкой чувствительностью ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам, за исключением вориконазола. Применение антимикотиков должно быть длительным, не менее 3 мес.

Фузариоз.

- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Липосомальный амфотерицин В по 5-15 мг/кг/сут.

Сцедоспориоз (псевдаллешериоз), обусловленный

S. apiospermum

- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Флуконазол по 800-1200 мг/сут.
- Итраконазол по 600-800 мг/сут.

Сцедоспориоз (псевдаллешериоз), обусловленный

S. Prolificans

- Липосомальный амфотерицин В по > 5 мг/кг/сут.
- Хирургическое удаление пораженных тканей.

Пециломикоз

- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг/сут.
- Липосомальный амфотерицин В по 3-5 мг/кг/сут.
- Итраконазол по 600-800 мг/сут (только для *P. variotii*).

Скопуляриопсикоз

- Амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг/сут.
- Липосомальный амфотерицин В по 5-15 мг/кг/сут.

Триходермоз

- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг/сут.
- Липосомальный амфотерицин В по 5-15 мг/кг/сут.

Основными показаниями для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого, являются высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Кроме того, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза.

13. ФЕОГИФОМИКОЗЫ ЛЕГКИХ

Возбудители - мицелиальные грибы *Alternaria* spp., *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora baritiana*, *Eophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью данных микромицетов является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в темный цвет.

Инвазивные феогифомикозы обычно развиваются как внутрибольничная инфекция у иммунокомпрометированных больных. Факторами риска развития феогифомикозов легких являются гранулоцитопения, алло-ТКСК, а также длительное применение стероидов и иммуносупрессоров.

Клиника. Наиболее распространенными клиническими вариантами феогифомикозов у иммунокомпрометированных пациентов являются поражения легких, придаточных пазух носа, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга. Необходимо помнить,

что клинические проявления феогифомикоза легких неспецифичны, для диагностики необходимо выявление возбудителя.

Диагностика. Феогифомикоз легких диагностируют при наличии у больного факторов риска, КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате легкого. Необходимо провести следующие исследования:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике - МРТ или КТ головного мозга.
- Микроскопия и посев мокроты, БАЛ, аспиратов придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения.
- Гистологическое исследование биоптатов из очагов поражения.

Лечение. Некоторые возбудители феогифомикозов, например, *Alternaria* spp., *S. bantiana*, *E. dermatitidis*, характеризуются низкой чувствительностью к амфотерицину В, поэтому чаще терапию проводят вориконазолом или итраконазолом.

- Вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).
- Итраконазол по 400-800 мг/сут.
- Амфотерицин В по 1,0-1,5 мг/кг/сут - до суммарной дозы 30-40 мг/кг массы.
- Липосомальный амфотерицин В по 5 мг/кг/сут.

Лечение должно быть комбинированным (хирургическим и антимикотическим) и сочетаться с устранением факторов риска. Применять антимикотики следует длительно, не менее 3-6 мес.

Основными показаниями для хирургического лечения являются высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение

очагов поражения вблизи крупных сосудов). Кроме того, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза.

14. ПНЕВМОЦИСТОЗ ЛЕГКИХ

Возбудителя пневмоцистоза *Pneumocystis jiroveci* (прошрое название - *Pneumocystis carinii*) длительное время относили к простейшим, с 1988 г. его причисляют к грибам. В отличие от других микромицетов *P. jiroveci* не растет на обычных питательных средах *in vitro*, отсутствие эргостерола в клеточной мембране делает его нечувствительным к полиеновым и азольным антимикотикам. Особенностью *P. jiroveci* является его чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам. Кроме того, пневмоцисты отличаются нестойкостью клеточной стенки, малым количеством гРНК-генов, а также особым механизмом вариации поверхностных антигенов. Таксономическое положение возбудителя пневмоцистоза не вполне определено, большинство исследователей относят его к классу *Ascomycetes*. Выделяют специальные виды пневмоцист, живущих в составе микробиоты разных млекопитающих, в т. ч. возбудителя пневмоцистоза у человека *Pneumocystis jiroveci*.

Возбудитель распространен повсеместно, инфицирование происходит ингаляционным путем, обычно в раннем детстве. У 60% здоровых детей в возрасте 2-4 лет выявляют антипневмоцистные антитела в сыворотке крови. Пневмоцистоз может возникнуть вследствие как первичного инфицирования, так и реинфекции, а также реактивации возбудителя при иммуносупрессии.

Факторами риска развития пневмоцистоза являются СПИД, некоторые злокачественные новообразования, например, острый лимфобластный лейкоз и злокачественная неходжкинская лимфома, ТКСК, применение цитостатиков и иммуносупрессоров, а также стероидов, например, преднизолона в дозе более 1 мг/кг в сутки в течение более 3 нед.

Клиника. До широкого внедрения первичной профилактики и эффективной антиретровирусной терапии пневмоцистная пневмония развивалась у 70-80% больных СПИД, причем летальность при проведении лечения составляла 20-40%. Применение первичной профилактики и ВААРТ позволяет снизить частоту развития пневмоцистной пневмонии до 2-3 случаев на 100 человеко-лет.

Основной клинический вариант пневмоцистоза - пневмония, которая характеризуется прогрессирующей одышкой сначала при нагрузке, а затем в покое, лихорадкой и сухим непродуктивным кашлем. У больных СПИД заболевание обычно развивается медленнее, чем у других иммунокомпromетированных пациентов.

При пневмоцистозе возможно экстрапульмональные поражения практически любых органов, чаще печени, лимфатических узлов или головного мозга. Обычно экстрапульмональные поражения встречаются у больных с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией и пациентов, не получающих эффективную профилактику. Экстрапульмональные поражения могут возникать вместе с пневмонией или при ее отсутствии.

У 13-18% больных пневмоцистная пневмония сочетается с бактериальной пневмонией или туберкулезом легких.

Диагностика пневмоцистоза основывается на результатах рентгенографии или КТ легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате, серологические методы не разработаны. Результаты рентгенографии легких во многом зависят от стадии заболевания во время исследования. Обычно выявляют двухстороннее поражение легких (90%), альвеолярно-интерстициальную инфильтрацию (72%), реже - интерстициальную инфильтрацию (23%) и плеврит (13%). Следует помнить о возможности атипичных рентгенографических проявлениях заболевания, например пневмотораксе. Проведение КТ позволяет выявить патологические изменения, не определяемые на рентгенограмме.

Диагностика. Возбудителя пневмоцистоза выявляют при микроскопии респираторных субстратов или биоптата, поскольку на обычных питательных средах он не растет. У большинства больных (70-90%) диагноз устанавливают на основании исследования БАЛ или индуцированной мокроты, проведение биопсии легкого обычно не требуется. При рутинных методах окраски, например гематоксилином и эозином, скопления возбудителя в мокроте, БАЛ и биоптате определяют как однообразные ячеистые массы. Диагностически значимые зрелые формы пневмоцист хорошо выявляются при импрегнации по Гомори-Грокотт, при окраске толуидиновым синим, тионином и пр. По Граму пневмоцисты окрашиваются непостоянно. Применение иммунофлуоресцентных окрасок повышает эффективность диагностики. Диагностическая чувствительность исследования окрашенных мазков спонтанной мокроты низкая, индуцированной мокроты - 50-90%, БАЛ - 90-99%, биоптатов легкого - 95-100%.

План обследования:

- Рентгенография или КТ легких.
- Исследование газов крови.
- Бронхоскопия, получение БАЛ, биопсия очагов поражения.
- Микроскопия БАЛ, мокроты с окраской толуидиновым синим, тионином, по Гомори-Грокотт, MonoFluo (Bio-Rad).
- Гистологическое исследование биоптатов с окраской по Гомори-Грокотт.

Исследование газов крови - обязательная часть обследования при подозрении на пневмоцистную пневмонию, для которой характерны гипоксемия, гипокарбия и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода.

Пневмоцистоз легких диагностируют при наличии у больного факторов риска, КТ- или рентгенографических признаков пневмоцистной пневмонии и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате легкого.

Лечение. Без лечения происходит прогрессирование заболевания с развитием дыхательной недостаточности и летальным исходом. Эффективность лечения во многом зависит от выраженности у больного дыхательной недостаточности и степени иммунодефицита. Лечение можно начинать до получения окончательного диагноза, поскольку пневмоцисты сохраняются в респираторных субстратах в течение нескольких дней проведения эффективной терапии.

Препарат выбора:

- Ко-тримоксазол по 10-20 мг/кг/сут внутривенно или перорально в 3-4 введения в течение 14-21 дня.
- При тяжелой дыхательной недостаточности ($PO_2 < 70$ мм рт. ст.) - преднизолон по 80 мг/сут с последующим снижением дозы.

Альтернативные препараты:

- Пентамидин по 4 мг/кг/сут в течение 14-21 дня.
- Триметрексат по 45 мг/м²/сут в течение 21 дня в сочетании с фолининовой кислотой по 80 мг/м²/сут в течение 24 дней.
- Триметоприм по 3-4 мг/кг/сут в течение 21 дня в сочетании с дапсоном по 100 мг/сут в течение 21 дня.
- Примахин по 30 мг/сут в течение 21 дня в сочетании с клиндамицином по 2400 мг/сут в течение 21 дня.

Препаратом выбора является ко-тримоксазол, эффективность которого при начале лечения до развития выраженной дыхательной недостаточности у больных СПИД составляет 70-90%, у пациентов без ВИЧ-инфекции - 80-95%. Значительно хуже результаты лечения пневмоцистоза при его начале после развития выраженной дыхательной недостаточности и проведения ИВЛ. В этом случае вероятность летального исхода в течение 30 сут у больных СПИД составляет 50-70%, пациентов без ВИЧ-инфекции - 33%.

Предикторами летального исхода у больных СПИД являются показатели АРАСНЕ II > 17, CD4⁺ Т-лимфоцитов <150 кл/мкл, альбумина сыворотки крови

<25 г/л, рН $<7,35$, а также наличие респираторного дистресс-синдрома. Предикторами летального исхода у пациентов без ВИЧ-инфекции являются отсутствие ремиссии новообразования, поражение более 4 долей легких, проведение множественных курсов цитостатической ПХТ в прошлом и применение вазопрессоров.

При тяжелом течении пневмоцистоза применяют внутривенное введение ко-тримоксазола, при умеренном или легком - пероральный прием. У больных с нарушением функции почек необходима модификация дозы ко-тримоксазола. При тяжелой дыхательной недостаточности ($PO_2 < 70$ мм рт. ст.) в первые 72 ч лечения показано применение преднизолона. Обычно преднизолон назначают по 40 мг два раза в сутки в течение 1-5-го дня, затем по 40 мг в сутки в 6-10-й день и по 20 мг в сутки в 11-21-й день.

Основным препятствием при лечении пневмоцистоза являются нежелательные явления, которые возникают у 20-85% больных. При использовании ко-тримоксазола это кожная сыпь (30-55%), повышение температуры тела (30-40%), лейкопения (30-40%), тромбоцитопения (15%), а также тошнота, рвота, азотемия и пр. Наиболее выраженные нежелательные явления возникают на 6-10-е сутки применения ко-тримоксазола. У больных СПИД нежелательные явления отмечают чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. До 25% больных СПИД не получают полный курс лечения ко-тримоксазолом в связи с развитием нежелательных явлений. Обычно до отмены ко-тримоксазола пытаются уменьшить выраженность нежелательных явлений, например кожной сыпи с помощью антигистаминных препаратов. При неэффективности таких мероприятий назначают альтернативные препараты. Умеренно выраженные лабораторные изменения не должны быть основанием для перехода на применение альтернативных препаратов.

Следует отметить, что использование альтернативных препаратов также может сопровождаться нежелательными явлениями. Например, при использовании пентамидина отмечены гипотензия, гипогликемия, панкреатит,

аритмии, цитопении, тошнота, рвота, кожные реакции и неврологические симптомы. При применении триметрексата в сочетании с лейковорином могут возникать цитопения, тошнота, рвота, мукозит, лихорадка, кожные реакции и неврологические симптомы. Применение дапсона может осложняться так называемым «дапсон-синдромом», сочетанием лихорадки, кожной сыпи и эозинофилии, что является основанием для отмены препарата. При использовании клиндамицина могут возникнуть диарея, тошнота, рвота и гемолиз.

Поэтому проведение лечения должно сопровождаться мониторингом медикаментозной токсичности, проведением лабораторных анализов для оценки функции печени, почек, поджелудочной железы и пр.

Эффективность терапии оценивают по клиническим признакам и показателям газов крови, положительные изменения на рентгенограмме появляются позднее. Среднее время ответа на проведение лечения - 4-10 дней. У больных, не получающих стероиды, на 2-5-е сутки после начала антимикробной терапии нередко отмечают обратимое снижение парциального давления кислорода на 10-30 мм рт. ст., которое связывают с массивной гибелью возбудителя в альвеолах. Кроме того, при отсутствии эффекта в ранние сроки лечения необходимо исключить другие инфекции, в т. ч. бактериальную и ЦМВ-пневмонию, а также сопутствующий фиброз легких, ХОБЛ, новообразования и пр. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния больного в течение 4-8 дней лечения ко-тримоксазолом назначают альтернативные препараты.

Первичная и вторичная антимикробная профилактика резко снижает частоту возникновения или рецидива пневмоцистоза, ее эффективность доказана в контролируемых исследованиях.

Проведение первичной профилактики показано различным категориям больных с высоким риском развития пневмоцистоза. Препаратом выбора является ко-тримоксазол по 0,96 г 3 раза в неделю или по 0,48 г ежедневно,

альтернативными - дапсон или пентамидин в ингаляциях. Первичную профилактику следует продолжать до завершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИД профилактика может быть прекращена при эффективной в течение 3 мес ВААРТ (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов в крови более 200 кл/мкл). При неэффективности ВААРТ применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность профилактики у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности иммуносупрессии. У реципиентов алло-ТКСК профилактику начинают за 1-2 нед до трансплантации, ее продолжительность обычно составляет не менее 6 мес.

Первичная профилактика пневмоцистоза легких (показания):

- СПИД (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл).
- Дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей, начиная с возраста 4-6 нед.
- Острый лимфобластный лейкоз, злокачественная неходжкинская лимфома.
- Аллогенная или аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток.
- Трансплантация легких, сердца.
- Первичные иммунодефициты.

Вторичная профилактика (проводится после достижения ремиссии острого пневмоцистоза).

Препарат выбора:

- Ко-тримоксазол по 0,96 г 3 раза в неделю или по 0,48 г ежедневно.

Альтернативные препараты:

- Дапсон по 100 мг/сут.

- Пентамидин аэрозоль по 300 мг/сут - ингаляции с помощью небулайзера.
- Respirgard II™ (Marquest).

У больных СПИД первичная и вторичная профилактика могут быть отменены при эффективной в течение 3 мес ВААРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Критерии возобновления профилактики:

- Снижение количества CD4⁺ Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл.
- Рецидив пневмоцистоза у больного с количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл.

Вторичную профилактику (профилактику рецидива) назначают всем иммуноскомпрометированным больным после достижения ремиссии острого пневмоцистоза.

15. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ ЛЕГКИХ

Эндемичные микозы (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз и пенициллиоз) вызываются высококонтагиозными диморфными грибами, распространенными в определенных регионах планеты. В последние годы эндемичные микозы все чаще встречаются за пределами этих регионов в связи с увеличением количества иммуноскомпрометированных больных и возросшей миграционной активностью населения. Эндемичные микозы (кроме пенициллиоза), в отличие от оппортунистических, могут возникать у иммунокомпетентных людей.

15.1. КОКЦИДИОИДОЗ

Возбудителем кокцидиоидоза является *Coccidioides immitis*, который эндемичен для США, Северных областей Мексики, Гватемалы, Венесуэлы, Аргентины.

Клиника. Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. Через 7-21 день после инфицирования примерно в 50% случаев развивается острая респираторная инфекция, которая обычно быстро купируется без лечения. У 5-10% больных развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать экстрапульмональные проявления заболевания, такие как лимфаденит, поражение кожи, костей и суставов, гепатит и пр. Наиболее тяжелый вариант кокцидиоидоза характеризуется поражением ЦНС. Диагноз устанавливают на основании выявления возбудителя при посеве материала из очагов поражения, гистологическом исследовании биоптата или определении специфических антител в сыворотке крови.

Диагностика. Диагноз устанавливают при наличии у больного КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате, или определении специфических антител в сыворотке крови.

Необходимо провести:

- КТ или рентгенографию легких.
- Микроскопию и посев мокроты, БАЛ, гноя, отделяемого свищей, другого материала из очагов поражения при 25 °С и 37 °С.
- Гистологическое исследование биоптата из очагов поражения при окраске PAS- методом, импрегнации по методу Гомори-Грокотт.
- Определение IgM и IgG к *C. immitis* в сыворотке крови.

Лечение. Зависит от варианта и тяжести заболевания. При бессимптомном лечении у иммунокомпетентного больного антифунгальную терапию не проводят в связи с высокой вероятностью спонтанной ремиссии. Антимикотики назначают при наличии иммуносупрессии или прогрессировании рентгенологических или появлении клинических признаков поражения легких. Препаратом выбора является флуконазол. При осложненном

кавернозном кокцидиоидозе легких показана антифунгальная терапия в сочетании с хирургическим лечением.

Первичный легочный кокцидиоидоз:

- При бессимптомном течении у иммунокомпетентного больного - наблюдение, антимикотики не показаны.
- Иммуноскомпрометированный пациент, прогрессирование заболевания - флуконазол по 200-400 мг/сут в течение 3-6 мес.
- Амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг/сут, затем флуконазол по 200-400 мг/сут в течение 3-6 мес.

Легочный кавернозный бессимптомный кокцидиоидоз:

- У иммунокомпетентного больного - наблюдение, антимикотики не показаны.

Легочный кавернозный осложненный кокцидиоидоз:

Препарат выбора:

- Флуконазол по 400 мг/сут.

Альтернативный препарат:

- Амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг/сут.
- Итраконазол по 200-400 мг/сут.
- Хирургическое лечение.

У больных СПИД после достижения ремиссии показана профилактика рецидива флуконазолом по 200-400 мг/сут или итраконазолом по 200-400 мг/сут, которая может быть отменена при эффективной (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл) в течение 6 мес ВААРТ.

15.2. ПАРАКОКЦИДИОИДОЗ

Возбудителем паракокцидиоидоза является *Paracoccidioides brasiliensis*, эндемичный для Южной и Центральной Америки. Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. У большинства (90%) людей клинических

проявлений заболевания после инфицирования не возникает. Возбудитель может сохраняться в лимфатических узлах в течение нескольких лет, прежде чем возникают клинические проявления заболевания. Паракокцидиоидоз в 15 раз чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Наиболее распространенными клиническими формами заболевания являются поражения слизистой оболочки полости рта, кожи и подкожной клетчатки. Клинические проявления хронического паракокцидиоидоза легких напоминают туберкулез. Возможно поражение костей, желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, а также ЦНС.

Диагностика. Диагноз устанавливают при наличии у больного КТ-, рентгенографических признаков микоза легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате, или определении специфических антител в сыворотке крови.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, материала из других очагов поражения при 25 °С и 37 °С;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при окраске PAS-методом и импрегнации по методу Гомори-Грокотт;
- определение антител к *P. brasiliensis* в сыворотке крови.

Лечение. При паракокцидиоидозе легких показана длительная антифунгальная терапия. Препаратом выбора является итраконазол. У иммуносупрессированных больных с прогрессирующим заболеванием лечение начинают с применения амфотерицина В, после стабилизации состояния больного назначают итраконазол или флуконазол.

Препарат выбора:

- Итраконазол по 100-200 мг/сут в течение 6-12 мес, в зависимости от тяжести заболевания.

Альтернативные препараты:

- Флуконазол по 200-400 мг/сут в течение 6 мес.
- Кетоконазол по 200-400 мг/сут в течение 6-12 мес.
- При угрожающем жизни заболевании: амфотерицин В по 0,6-1,0 мг/кг/сут в суммарной дозе 1,5-2,5 г, затем итраконазол или флуконазол по 200-400 мг/сут.

У больных СПИД после достижения ремиссии показана профилактика рецидива итраконазолом по 200 мг/сут, которая может быть отменена при эффективной (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов >200 кл/мкл) в течение 6 мес ВААРТ.

15.3. БЛАСТОМИКОЗ

Возбудителем бластомикоза является *Blastomyces dermatitidis*, эндемичный для Северной и Центральной Америки. Спорадически заболевание возникает в странах Африки.

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий, примерно в 50% случаев оно не сопровождается развитием заболевания. Наиболее распространенным клиническим вариантом бластомикоза является пневмония. Гематогенная диссеминация с поражением кожи, костей и пр. развивается у 5% больных, поражение ЦНС - у 0,5% пациентов. У ВИЧ-инфицированных больных бластомикоз развивается редко.

Диагностика:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ при 25 °С и 37 °С;
- гистологическое исследование биоптата из очагов поражения при окраске PAS- методом и импрегнации по методу Гомори-Грокотт;

- определение антител к *B. dermatitidis* в сыворотке крови методом иммунодиффузии.

Диагноз устанавливают при наличии у больного КТ-, рентгенографических признаков микоза легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате, или определении специфических антител в сыворотке крови.

Лечение. Зависит от варианта и тяжести заболевания. У иммунокомпетентного больного с умеренно выраженными признаками пневмонии проводят длительную терапию итраконазолом или флуконазолом. У иммуноскомпрометированных больных с прогрессирующим заболеванием лечение начинают с применения амфотерицина В, после стабилизации состояния больного назначают итраконазол или флуконазол.

Больной без иммунодефицита / индолентное течение

Препарат выбора:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 3-6 мес.

Альтернативный препарат:

- Флуконазол по 400-800 мг/сут в течение 3-6 мес.

Иммуноскомпрометированный больной / угрожающее жизни заболевание

- Амфотерицин В по 0,5-0,6 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5-2,5 г; затем итраконазол по 400 мг/сут или флуконазол 600-800 мг/сут.

У иммуноскомпрометированных больных после достижения ремиссии показана длительная профилактика рецидива итраконазолом по 200-400 мг/сут. У больных СПИД профилактика рецидива может быть отменена при эффективной (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл) в течение 6 мес ВААРТ

15.4. ПЕНИЦИЛЛИОЗ

Возбудителем пенициллиоза является *Penicillium marneffeii*, эндемичный для отдельных регионов Юго-Восточной Азии. В последние годы отмечено увеличение случаев «завозного» пенициллиоза. *P. marneffeii* - единственный диморфный и патогенный гриб среди *Penicillium spp.* Прочие многочисленные грибы рода *Penicillium* микозов не вызывают, хотя их часто выявляют в различных биосубстратах, в том числе мокроте и БАЛ.

Пенициллиоз, как правило, развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов с содержанием $CD4^+$ Т-лимфоцитов в крови менее 50 кл/мкл. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. Пенициллиоз проявляется пневмонией, лихорадкой, снижением массы тела, генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, распространенной папулезной сыпью на коже и выраженной анемией. Характерно хроническое рецидивирующее течение. Диагностическое обследование показано больным с иммуносупрессией и указанными симптомами, побывавшим в эндемичном регионе.

Диагностика. Диагноз устанавливают при наличии у больного КТ- или рентгенографических признаков микоза легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, биоптатов лимфатических узлов;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Лечение. При пенициллиозе показана длительная антифунгальная терапия. Препаратом выбора является итраконазол. У больных с тяжелым течением заболевания лечение начинают с применения амфотерицина В, после стабилизации состояния больного назначают итраконазол.

Заболевание средней тяжести:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 12 нед.

Заболевание тяжелое:

- Амфотерицин В по 0,6-1,0 мг/кг/сут в течение 2 нед, затем итраконазол по 400 мг/сут в течение 10 нед.

У больных СПИД после достижения ремиссии показана профилактика рецидива итраконазолом по 200 мг/сут, которая может быть отменена при эффективной (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов >200 кл/мкл) в течение 6 мес ВААРТ.

15.5. ГИСТОПЛАЗМОЗ

Гистоплазмоз - (синонимы: болезнь Дарлинга, ретикулоэндотелиоз, ретикулоэндотелиальный цитомикоз) относится к глубоким микозам, характеризуется полиморфизмом клинических проявлений от легких и латентных форм до прогрессирующих заболеваний, заканчивающихся смертью больного. Преобладают легочные формы гистоплазмоза. Гистоплазмоз вызывается *Histoplasma capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*. Гистоплазмоз эндемичен и широко распространен в различных странах Африки и Америки, реже встречается в Европе и Азии, единичные случаи гистоплазмоза описаны в России, возможны и завозные случаи. Главный эпидемический очаг — Северная Америка. В некоторых районах Соединенных Штатов этим грибом заражено 80% населения, но только у немногих развивается активная инфекция. Ежегодно в США регистрируют около 500 000 новых случаев. У больных СПИД развивается в 2–5% случаев.

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий, в частности при проведении разного рода земляных работ (рытье траншей, строительство и т. д.). Инфекция от больных людей здоровым не передается даже при длительных тесных контактах. У большинства (90%) людей клинических

проявлений заболевания не возникает. Наиболее распространенным клиническим вариантом гистоплазмоза является пневмония. У 5% больных, преимущественно женщин, развивается артрит, узловатая или полиморфная эритема.

Хронический легочный гистоплазмоз обычно развивается у пациентов с предшествующей патологией легких. У больных с иммунодефицитом возможен диссеминированный гистоплазмоз с поражением ЦНС. Для инфекции, обусловленной *H. capsulatum var. duboisii*, более характерны экстрапульмональные поражения кожи и костей.

Клиника. Инкубационный период длится от 4 до 30 дней (чаще 7—14 дней). Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание. Клиника во многом аналогична туберкулёзу. В 99% случаев протекает субклинически. По клиническому течению выделяют четыре формы.

1. Острый гистоплазмоз легких (преобладают прикорневая лимфаденопатия и симптомы интоксикации):

- бессимптомная (инаппарантная) форма;
- клинически выраженные формы (легкая, средней тяжести, тяжелая).

2. Хронический прогрессирующий (кавернозный) гистоплазмоз легких (преобладают лёгочные проявления).

3. Острый диссеминированный гистоплазмоз (доброкачественный, прогрессирующий).

4. Хронический диссеминированный гистоплазмоз (преобладают поражение лёгких, слизистых оболочек и кожи, ЖКТ, эндокардит, менингит).

1. Чаще всего встречается острый гистоплазмоз легких, что обусловлено аэрогенным инфицированием. В большинстве случаев инфекция протекает в асимптоматической либо в мягкой форме, что затрудняет диагностику. Острые формы легочного гистоплазмоза протекающие бессимптомно могут обнаруживаться лишь при постановке внутрикожной пробы с гистоплазмином,

по положительным результатам серологических реакций, иногда по петрификатам в легких и прикорневых лимфатических узлах. При легких формах, которые преобладают, самочувствие больных остается хорошим, нередко они продолжают работать, лихорадка отсутствует или бывает кратковременной (3—4 дня), а общая длительность лечения 2—3 нед. При среднетяжелых формах клинические и рентгенологические проявления выражены, но не так резко, как при тяжелом течении, лихорадка сохраняется около 2 нед. Возможны артралгии, поражение кожи в виде узловатой эритемы или многоформной эритемы. Тяжелые формы острого гистоплазмоза легких характеризуются внезапным началом, быстрым повышением температуры тела до 40—41 °С. Температурная кривая неправильного типа с большим суточным размахом. Потрясающие ознобы сменяются диффузным потоотделением. Больные жалуются на сильную головную боль, слабость, боли в мышцах и костях, кашель, боли в груди. У некоторых больных отмечаются тошнота, рвота, понос, боли в животе. Длительность лихорадки 2-6 нед. В периоде реконвалесценции длительно наблюдается субфебрилитет, астенизация, резкое снижение трудоспособности, потливость. Эти явления сохраняются до 1 года. При перкуссии легких можно отметить некоторое укорочение звука, при аускультации — мелкопузырчатые влажные хрипы, преимущественно в нижних отделах легких. Рентгенологически выявляют крупно- и среднеочаговые тени в виде «ватных хлопьев», которые могут сливаться. В дальнейшем инфильтраты полностью исчезают или на их месте образуются очаги фиброза и кальцинации.

2. Хронический (кавернозный) гистоплазмоз легких протекает в виде длительной прогрессирующей болезни, периодически дающей обострения. Болезнь характеризуется постепенным, в течение недель или месяцев развитием с нарастанием продуктивного кашля, уменьшением массы тела и, иногда, ночными обильными потами. При рентгенологическом обследовании обнаруживаются односторонние или двусторонние фибронодулярные

верхушечные инфильтраты. У 30% больных в начале инфекционного процесса наблюдается стабилизация состояния или спонтанное улучшение состояния; в остальных случаях болезнь неуклонно прогрессирует. С распространением процесса на верхушки, нижние доли и на другие отделы легких развиваются западения и кавитация верхних долей легких. В дальнейшем эмфизема и буллезные образования служат причиной нарушения функции легких. Летальный исход, обусловленный развитием легочного сердца, бактериальной пневмонии или непосредственно гистоплазмозом, может наступить через месяцы и годы после начала заболевания.

3. Острая форма диссеминированного гистоплазмоза проявляется высокой лихорадкой гектического или неправильного типа, повторными ознобами и потоотделением, выраженными симптомами общей интоксикации. В некоторых ситуациях острый диссеминированный гистоплазмоз может быть ошибочно диагностирован как милиарный туберкулез. Болезнь сопровождается лихорадкой, кахексией, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, желтухой, анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Как правило, эти явления характерны для хронической диссеминации, но заболевание может иметь тенденцию к локализации. В 25% случаев встречаются уплотненные изъязвления в ротовой полости, на языке, в полости носа, в полости гортани. На этом фоне появляются множественные вторичные очаги как результат диссеминации: гранулематозный гепатит, болезнь Аддисона, изъязвления в желудочно-кишечном тракте, лимфаденопатия, мезаденит, энцефалит или менингоэнцефалит, септический эндокардит, язвенный колит, перитонит. При рентгенологическом исследовании выявляют усиление рисунка и увеличение тени корней легких, лишь у отдельных больных наблюдаются мелкоочаговые тени, отдельные узелки или милиарные высыпания, преимущественно в нижних отделах легких.

4. Хронический диссеминированный гистоплазмоз характеризуется вялым течением, самочувствие больных вначале удовлетворительное,

лихорадка не выражена, типично вовлечение в процесс кожи и слизистых оболочек. Образуются характерные язвы на языке, слизистых оболочках глотки и гортани. В дальнейшем состояние ухудшается, появляется лихорадка неправильного типа (септического), наблюдается увеличение печени, селезенки, всех групп лимфатических узлов, поражение желудка, глаз (хориоретиниты) и т. д.

Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированных лиц. Снижение иммунитета существенно повышает риск инфицирования гистоплазмами. Эта проблема особенно актуальна в регионах, эндемичных по гистоплазмозу. По сравнению с аспергиллезом и кандидозом гистоплазмоз встречается реже (у 0,5% больных СПИДом). В эндемичных районах США этот процент значительно выше. Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированных протекает как гематогенно-диссеминированный процесс и характеризуется высокой лихорадкой, лимфаденопатией, значительным увеличением печени и селезенки, постоянными проявлениями служат кашель и инфильтраты в легких. При исследовании крови отмечается лейкопения и анемия. Протекает тяжело, даже в начальных стадиях. При ВИЧ-инфекции летальность свыше 80% (при отсутствии терапии), при раннем назначении противомикозных препаратов летальность снижается до 15%. У больных СПИД летальность достигает 100%, и даже большие дозы амфотерицина В не предупреждают рецидивов болезни. Диагностика затрудняется отрицательными результатами как внутрикожной пробы с гистоплазмином, так и серологических реакций. При наличии гистоплазмоза (особенно диссеминированных форм) больной должен обязательно проверяться на ВИЧ-инфекцию.

Особенности гистоплазмоза у детей раннего возраста. Гистоплазмоз может наблюдаться у детей первых месяцев жизни (2—6 мес.). Заболевание детей характеризуется лихорадкой (38—39 °С), жидким пенистым стулом с неприятным запахом, бледностью, а иногда и умеренной желтушностью кожных покровов и слизистых оболочек, значительным увеличением печени

(5—9 см ниже реберной дуги) и селезенки (3—5 см ниже реберного края), во всех случаях в процесс вовлекаются легкие. При исследовании крови отмечается прогрессирующая анемизация, лейкопения, повышенное содержание билирубина, повышается активность сывороточных ферментов (АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и др.). В периферической крови отмечается пойкилоцитоз, анизоцитоз, полихроматофилия, тромбоцитопения. Болезнь протекает как диссеминированный гистоплазмоз. Во всех случаях (до начала противомикозной терапии) можно выделить гистоплазмы из крови и из костного мозга.

Диагностика.

- КТ или рентгенография легких.
- Микроскопия мокроты, БАЛ, другого материала из очагов поражения.
- Посев мокроты, БАЛ, крови, гноя, другого материала при 25 °С и 37 °С в течение 2-4 нед.
- Гистологическое исследование биоптата из очагов поражения с импрегнацией по Гомори-Грокотт, окраской PAS-методом, по Бауэру.
- Определение антигена *H. capsulatum* в БАЛ, сыворотке крови, моче.

Диагноз устанавливают на основании выявления возбудителя при исследовании материала из очагов поражения. Антиген *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче чаще определяют у больных с диссеминированным гистоплазмозом. Определение антигена *H. capsulatum* в БАЛ помогает в диагностике изолированного гистоплазмоза легких. Выделение возбудителя при посеве требует длительного культивирования.

Лечение. Зависит от варианта и тяжести заболевания. У иммунокомпетентного больного острый гистоплазмоз легких обычно заканчивается выздоровлением без лечения. Антимикотики назначают при наличии иммуносупрессии или прогрессировании рентгенологических или появлении клинических признаков поражения легких. Препаратом выбора

является итраконазол. При хроническом гистоплазмозе легких проводят длительную антифунгальную терапию итраконазолом. При прогрессирующем фиброзе средостения может потребоваться хирургическое лечение.

Острый гистоплазмоз легких

- У иммунокомпетентного больного в большинстве случаев возникает спонтанное выздоровление.
- У иммуноскомпрометированного пациента или при прогрессировании - итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 6-12 нед или амфотерицин В по 0,5- 0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5-2,5 г.

Хронический гистоплазмоз легких

Препарат выбора:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 12-24 мес.
- Альтернативный препарат:
- Амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,5-3,0 г.

Фиброз средостения:

- Итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 3 мес.
- При прогрессирующей угрожающей жизни обструкции - хирургическое удаление участка фиброза.

У больных СПИД после достижения ремиссии показана профилактика рецидива итраконазолом по 200-400 мг/сут, которая может быть отменена при эффективной (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл) в течение 6 мес ВААРТ.

Дифференциальный диагноз. Острые формы гистоплазмоза необходимо дифференцировать от орнитоза, острых атипичных, вирусных и бактериальных пневмоний, лихорадки Ку, микоплазмоза, туберкулеза.

Хронические формы гистоплазмоза дифференцируют от лимфом, других гранулематозов (туберкулеза и саркоидоза) и легочных форм других глубоких микозов (нокардиоз, аспергиллез, кокцидиомикоз).

Диссеминированные формы гистоплазмоза дифференцируют от сепсиса и милиарного туберкулеза.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К эндемическим микозам относятся:
 - a. Аспергиллез
 - b. Кандидоз
 - c. Криптококкоз
 - d. Гистоплазмоз
 - e. Бластомикоз
 - f. Кокцидиомикоз

2. К оппортунистическим микозам относятся:
 - a. Аспергиллез
 - b. Кандидоз
 - c. Криптококкоз
 - d. Гистоплазмоз
 - e. Бластомикоз
 - f. Кокцидиомикоз

3. Факторами риска развития пневмомикозов являются:
 - a. Длительный лейкоцитоз
 - b. Длительная нейтропения
 - c. Длительное (>3 недель) использование НПВС
 - d. Длительное (>3 недель) использование системных ГКС
 - e. Все ответы правильные

4. Факторами риска развития пневмомикозов являются:
 - a. СПИД
 - b. Использование препаратов, с выраженным иммуносупрессивным эффектом
 - c. Использование препаратов, с выраженным ульцерогенным эффектом
 - d. Реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов
 - e. Первичные иммунодефициты
 - f. Все ответы правильные

5. В группу риска развития пневмомикозов входят пациенты:
 - a. Доноры трансплантатов
 - b. Реципиенты трансплантатов
 - c. Оба ответа правильны
 - d. Оба ответа неправильны

6. В группу риска развития пневмомикозов входят пациенты:
- Доноры трансплантатов
 - Реципиенты трансплантатов
 - Доноры крови
 - Реципиенты крови
7. К группе антимикотических препаратов относят:
- Полиены
 - Азолы
 - Хинолоны
 - Все ответы правильные
 - Все ответы неправильные
8. К группе антимикотических препаратов относят:
- Макролиды
 - Эхинокандины
 - Фторпиримидины
 - Хлорпиримидины
9. При наличии почечной недостаточности, предпочтительнее назначение:
- Амфотерицина В
 - Липидного амфотерицина В
 - Липосомального амфотерицина В
 - Все ответы правильные
 - Все ответы неправильные
10. В группу антимикотических азолов входят:
- Флуконазол
 - Вориконазол
 - Итраконазол
 - Позаконазол
 - Кетаконазол
 - Все ответы правильные
11. Эмпирическая антифунгальная терапия, у иммунокомпрометированных больных, проводится при:
- Лихорадке неясного генеза, резистентной к антибактериальной терапии в течение 4-7 сут.
 - Лихорадке неясного генеза, без антибактериальной терапии
 - Рецидиве лихорадки («вторая волна») на фоне только что проведенной или продолжающейся антибактериальной терапии

d. Рецидивирующей лихорадке на фоне системного поражения соединительной ткани

12. Источником спор *Aspergillus* spp. являются:

- a. Уличная почва
- b. Почва домашних растений
- c. Строительные материалы
- d. Старые листья и трава
- e. Все ответы неправильные

13. Источником спор *Aspergillus* spp. являются:

- a. Системы кондиционирования
- b. Душевые системы
- c. Ингаляторы и увлажнители воздуха
- d. Пищевые продукты
- e. Все ответы неправильные

14. Клинико-лабораторными критериями АБЛА могут быть:

- a. Бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром
- b. Увеличение абс. количества эозинофилов в периферической крови
- c. Увеличение абс. количества лимфоцитов в периферической крови
- d. Высокий уровень общего IgE - более 1000 нг/мл (ИФА-метод)
- e. Персистирующие и иногда «летучие» инфильтраты в легких, исчезающие после применения системных стероидов
- f. Персистирующие и иногда «летучие» инфильтраты в легких, исчезающие после применения антибиотиков

15. Лечение АБЛА включает в себя:

- a. Нестероидные противовоспалительные препараты
- b. Глюкокортикостероиды
- c. Антибиотики
- d. Антимикотики
- e. Иммунотерапию

16. Основным антимикотическим препаратом при лечении АБЛА является:

- a. Амфотерицин В
- b. Каспофунгин
- c. Итраконазол
- d. Позаконазол
- e. Кетаконазол

17. Появлению аспергилломы легкого способствует:

- a. Наличие сухой полости в легком
- b. Наличие полости с уровнем жидкости (абсцесс)
- c. Наличие активного гнойного воспаления
- d. Наличие выраженной иммуносупрессии
- e. СПИД

18. Основные методы диагностики инвазивного аспергиллеза:

- a. МСКТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа
- b. КТ или МРТ головного мозга или др. органов (при диссеминации)
- c. Определение антигена аспергилл (галактоманнана) в сыворотке крови
- d. Бронхоскопия и БАЛ (галактоманнан в жидкости БАЛ)

19. Основные методы диагностики инвазивного аспергиллеза:

- a. Биопсия очагов поражения
- b. Микроскопия и посев БАЛ, мокроты
- c. Микроскопия и посев отделяемого из носа
- d. Микроскопия и посев биопсийного материала

20. «Ранние» КТ признаки инвазивного аспергиллеза:

- a. Мелкие связанные с сосудами субплевральные очаги
- b. Симптом «ореола»
- c. Примыкающие к плевре треугольные инфильтраты
- d. Прикорневые инфильтраты
- e. Симптом «матового стекла»

21. «Поздние» КТ признаки инвазивного аспергиллеза:

- a. Наличие очагов деструкции
- b. Полости с прослойкой воздуха и содержимым - симптом «полумесяца»
- c. Полости с уровнем жидкости
- d. Полости с прослойкой воздуха и содержимым - симптом «погремушки»
- e. Плеврит

22. Инвазивный кандидоз легких, при наличии факторов риска, это:

- a. Госпитальная инфекция
- b. Внебольничная инфекция
- c. Все ответы правильные

23. Фактором риска инвазивного кандидоза может быть:

- a. Распространенная (> 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida spp.*

- b. Наличие центрального венозного катетера
- c. Перфорация или хирургическое лечение ЖКТ
- d. Инфицированный панкреонекроз
- e. Все ответы правильные

24. Фактором риска инвазивного кандидоза может быть:

- a. Полное парентеральное питание
- b. Применение стероидов или иммуносупрессоров
- c. Искусственная вентиляция легких
- d. Все ответы правильные
- e. Все ответы неправильные

25. Фактором риска инвазивного кандидоза может быть:

- a. Гемодиализ
- b. Частые повторные гемотрансфузии
- c. Декомпенсированный сахарный диабет
- d. Все ответы правильные
- e. Все ответы неправильные

26. Криптококкоз легких у иммунокомпетентных больных развивается:

- a. Часто
- b. Редко

27. Основным фактором риска развития криптококкоза является:

- a. Выраженное нарушение клеточного иммунитета
- b. Выраженное нарушение гуморального иммунитета

28. Учащение развития криптококкоза связано с:

- a. Пандемией ВИЧ-инфекции
- b. Пандемией гриппа
- c. Ухудшением экологии
- d. Все ответы правильные

29. Препаратом выбора при пневмоцистозе легких является:

- a. Каспофунгин
- b. Амфотерицин В
- c. Флуконазол
- d. Ко-тримоксазол

30. Препаратом выбора при гистоплазмозе легких является:

- a. Итраконазол
- b. Каспофунгин

- c. Флуконазол
- d. Ко-тримоксазол

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – d,e,f	2 – a,b,c	3 – b,d	4 – a,b,d	5 – b	6 – b
7 – a,b	8 – b,c	9 – b,c	10 – a,c	11 – a,c	12 – a,b,c,d
13 – a,d,c,d	14 – a,b,d,e	15 – b,d	16 – c	17 – a,d,e	18 – a,b,c,d
19 – a,b,c,d	20 – a,b,c	21 – a,b,d,e	22 – a	23 – e	24 – d
25 – d	26 – b	27 – a	28 – a	29 – d	30 – a

Основная рекомендуемая литература

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. Пособие для врачей. – СПб., 2004. – 185 с.
2. Климко Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. – М., 2010. – 87с.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Ви Джи Групп, 2008. - 336 с.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. – М.: Бионом-пресс, 2003. – 440 с.

Дополнительная рекомендуемая литература

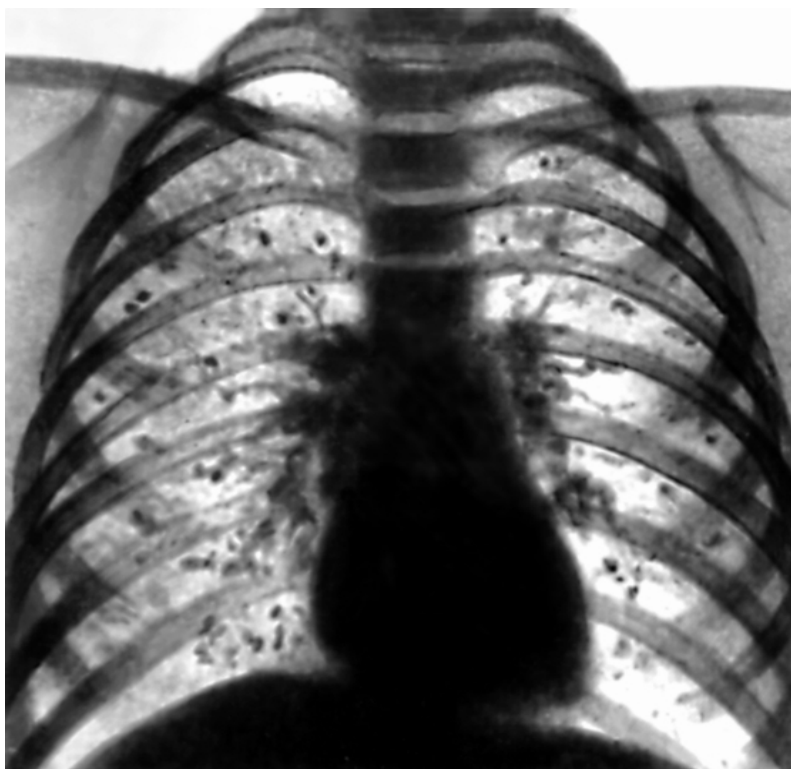
1. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т.2, №4. – С. 5-18.
2. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжевых грибов: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. - №10(4). - С. 345-354.
3. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Михайлова Е.А., Устинова Е.Н., Савченко В.Г. Инвазивный аспергиллез легких у больных апластической анемией. // Успехи медицинской микологии. – 2006. – Т.VIII. - С.118-119.
4. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии. – М., 2001. – 144 с.
5. Кулешов А.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии / Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. // Пульмонология. – 2009. –№6. –С.107-112.

6. Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез в сочетании с аспергиллемой // Пульмонология. – 2010. –№1. –С.119-122.
7. Клясова Г.А. Антимикробная терапия // Программное лечение лейкозов / Под ред. член-корр. В.Г. Савченко. – М.: ООО “Русская книга”, 2008. - С. 400-425.
8. Клясова Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 2009г. – М., – 47 с.
9. Клясова Г.А. Противогрибковая терапия // Программное лечение лейкозов / Под ред. член-корр. В.Г. Савченко. – М.: ООО “Русская книга”, 2008. - С. 425-436.
10. Клясова Г.А. Современные системные антимикотики. Вориконазол. // Грибковые инфекции / Под ред. А.Ю. Сергеева, Ю.В. Сергеева. – М.: БИНОМ, 2008. - С.132-138.
11. Клясова Г.А. Пневмоцистоз // Грибковые инфекции / Под ред. А.Ю. Сергеева, Ю.В. Сергеева. – М.: БИНОМ, 2008. - С.420-429.
12. Лебедева Т.Н. Иммуитет при кандидозе // // Проблемы медицинской микологии. - 2004, -Т.6, №4, С. 8-16.
13. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 432 с.
14. Хостелиди С.Н., Козлова Я.И., Борзова Ю.В. и соавт. Опыт лечения инвазивного зигомикоза в Санкт-Петербурге // Проблемы медицинской микологии. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 141.

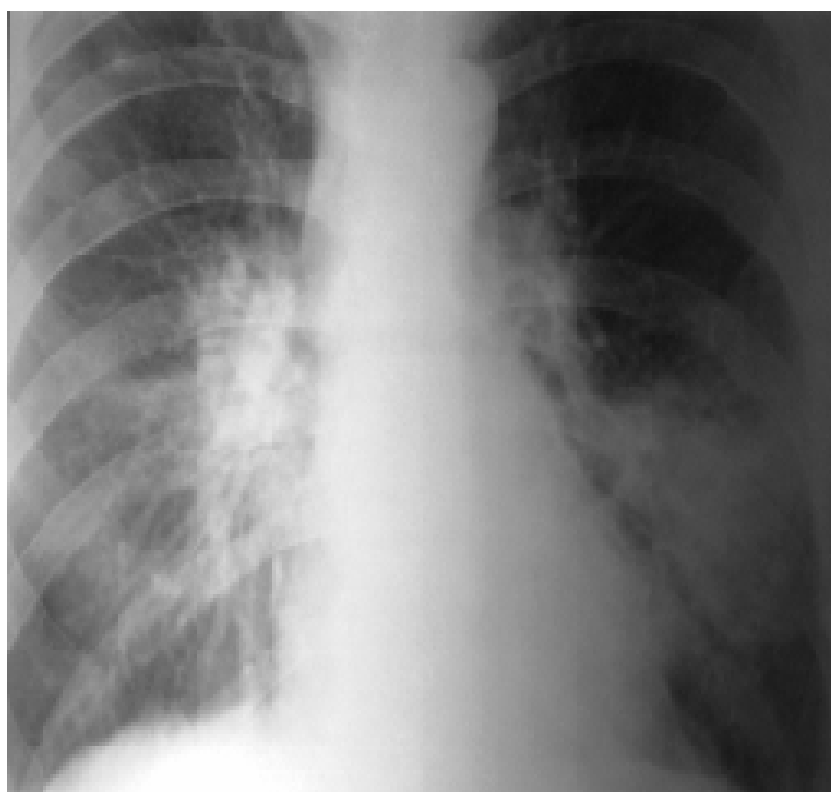
Рекомендуемая литература

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. Пособие для врачей. – СПб., 2004. – 185 с.
2. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т.2, №4. – С. 5-18.
3. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжевых грибов: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. - №10(4). - С. 345-354.
4. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Михайлова Е.А., Устинова Е.Н., Савченко В.Г. Инвазивный аспергиллез легких у больных апластической анемией. // Успехи медицинской микологии. – 2006. – Т.VIII. - С.118-119.
5. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии. – М., 2001. – 144 с.
6. Кулешов А.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии / Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. // Пульмонология. – 2009. –№6. –С.107-112.
7. Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез в сочетании с аспергиллемой // Пульмонология. – 2010. –№1. –С.119-122.
8. Климко Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. – М., 2010. – 87с.
9. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Ви Джи Групп, 2008. - 336 с.

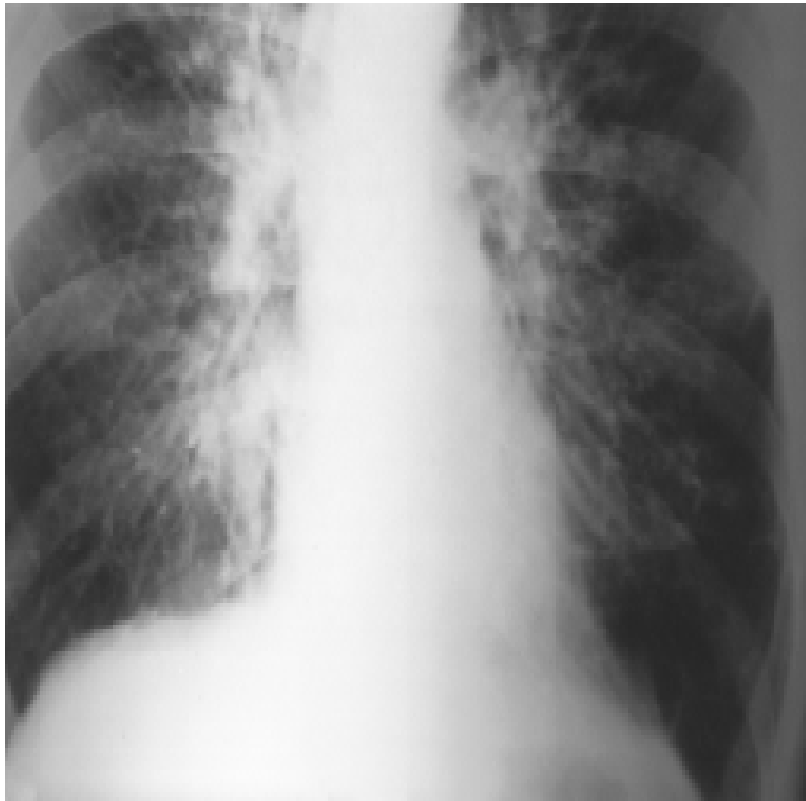
10. Клясова Г.А. Антимикробная терапия // Программное лечение лейкозов / Под ред. член-корр. В.Г. Савченко. – М.: ООО “Русская книга”, 2008. - С. 400-425.
11. Клясова Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 2009г. – М., – 47 с.
12. Клясова Г.А. Противогрибковая терапия // Программное лечение лейкозов / Под ред. член-корр. В.Г. Савченко. – М.: ООО “Русская книга”, 2008. - С. 425-436.
13. Клясова Г.А. Современные системные антимикотики. Вориконазол. // Грибковые инфекции / Под ред. А.Ю. Сергеева, Ю.В. Сергеева. – М.: БИНОМ, 2008. - С.132-138.
14. Клясова Г.А. Пневмоцистоз // Грибковые инфекции / Под ред. А.Ю. Сергеева, Ю.В. Сергеева. – М.: БИНОМ, 2008. - С.420-429.
15. Лебедева Т.Н. Иммуитет при кандидозе // // Проблемы медицинской микологии. - 2004, -Т.6, №4, С. 8-16.
16. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. – М.: Бионим-пресс, 2003. – 440 с.
17. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 432 с.
18. Хостелиди С.Н., Козлова Я.И., Борзова Ю.В. и соавт. Опыт лечения инвазивного зигомикоза в Санкт-Петербурге // Проблемы медицинской микологии. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 141.



Легочная диссеминация при гистоплазмозе.



Обзорная рентгенограмма больного Ш. Левосторонний "вуалевидный" инфильтрат.



Обзорная рентгенограмма больного Ш. Правосторонний прикорневой инфильтрат.