

УДК 616.5-07/-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

MODERN RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INVASIVE MYCOSES

N.V. Vassilieva, N.N. Klimko, V.A. Zinserling

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг, 2010 г.

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность инвазивных микозов у различных категорий иммунокомпрометированных больных. Основными возбудителями инвазивных микозов являются *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*. Инвазивный кандидоз, аспергиллез и криптококкоз отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. В последние годы появились новые методы диагностики и противогрибковые препараты. В статье представлены современные рекомендации по диагностике и лечению инвазивного кандидоза, аспергиллеза и криптококкоза.

Ключевые слова: кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*.

Invasive mycoses are significant causes of morbidity and mortality in different immunocompromised patients. *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* and *Cryptococcus neoformans* are main pathogens in these patients.

Several new diagnostic methods and systemic antifungal agents have been approved for clinical use in last ten years. This review focuses on modern recommendation for diagnosis and treatment of invasive mycoses.

Key words: candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*.

Введение. За последние десятилетия микозы, то есть обусловленные микроскопическими грибами заболевания, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных (глубоких) микозов. Количество инвазивных микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) прогрессивно увеличивается, эти заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью.

Наиболее распространенные возбудители инвазивных микозов: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*. Микроскопические грибы (микромитеты), вызывающие микозы, являются представителями отдельного царства живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Поэтому необходим особый подход к диагностике и лечению микозов.

Диагностика грибковых инфекций нередко является сложной проблемой. Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у иммунокомпро-

метированных пациентов. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. В связи с этим для эффективного лечения микозов врачи должны не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь планировать диагностические мероприятия и правильно оценивать полученные результаты.

Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя и интенсивная антифунгальная терапия. Появление в последние годы новых эффективных и безопасных антимикотиков позволило увеличить возможности врачей в лечении микозов. При этом возрастает актуальность разработки рекомендаций по диагностике и лечению инвазивных микозов.

Методология. Существующие методы диагностики и лечения инвазивного кандидоза, аспергиллеза и криптококкоза оценили, исходя из принципов доказательной медицины. При подготовке рекомендаций по диагностике и лечению этих микозов применяли классификацию категорий надежности доказательств,

используемую Формулярным комитетом Российской Академии медицинских наук и в Российской системе стандартизации в здравоохранении (табл. 1).

у 30–50% здоровых людей, со слизистой оболочки гениталий — у 20–30% здоровых женщин. Поэтому важно различать заболевание (кандидоз) и колониза-

Таблица 1

Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Необходимые виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения	Высококачественный систематический обзор, метаанализ. Большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.
В	Относительная убедительность доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать данное предложение	Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок. Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования. Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения.
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	Ретроспективные сравнительные исследования; Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Личный неформализованный опыт экспертов

В рекомендациях представлены диагностические тесты и лекарственные средства, разрешенные к применению в Российской Федерации.

Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз (ОДК)

Кандидоз — самый распространенный инвазивный микоз. Кандидемия и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют 75–90% всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК (другие названия — кандидозная септицемия, кандидозный сепсис) наиболее часто развиваются у пациентов в ОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными (более 40% поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода в период госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 3–30 дней, стоимость лечения — в 1,5–5 раз.

Возбудители. *Candida spp.* — одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм. Многие *Candida spp.* диморфны, образуют псевдомицелий или мицелий. Известно более 150 видов грибов рода *Candida*.

Большинство (93–97%) возбудителей кандидемии и ОДК составляют *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (3–7%). Примерно 3–7% возбудителей составляют *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и пр.

Возбудители кандидоза распространены повсеместно, некоторые *Candida spp.* являются обитателями организма человека. *Candida spp.* выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и ЖКТ

цию слизистых оболочек или кожи, при которой применение антимикотиков обычно не требуется.

Источник возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенный, поскольку *Candida spp.* — естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека. Возможно внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гематологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, *C. albicans* составляют только 15–35% возбудителей кандидемии и ОДК.

У новорожденных с очень низкой массой тела спектр возбудителей кандидемии и ОДК существенно отличается от такового у взрослых. Наиболее часто выявляют *C. albicans* (40–75%), *C. parapsilosis* (7–45%) и *C. tropicalis* (5–15%), реже — *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii*.

Вид *Candida spp.* весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (табл. 2). По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России к флуконазолу *in vitro* чувствительны большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefyr* (96%) и *C. lusitanae* (98%), ниже показатели у *C. parapsilosis* (87%) и *C. tropicalis* (82%). Сниженная чувствительность к флуконазолу отмечена у 40% изолятов *C. glabrata*. Практически все штаммы *C. krusei* (91%) устойчивы к флуконазолу. В нашей

Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Возбудитель	Противогрибковые препараты			
	флуконазол	вориконазол	амфотерицин В	каспофунгин
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Примечание: Ч — чувствительность > 75% исследованных изолятов; Ч-ДЗ — дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов; Р — резистентность > 5% исследованных изолятов.

стране флуконазол активен против 76% *Candida spp.*, выделенных в ХОРИТ, и 90% изолятов из ТОРИТ.

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России вориконазол *in vitro* активен против 83% *Candida spp.*, выделенных в ХОРИТ, и 97% изолятов из ТОРИТ. К вориконазолу *in vitro* чувствительны *C. albicans* (96%), *C. guilliermondii* (93%), *C. kefyr* (98%), *C. lusitaniae* (98%) и *C. parapsilosis* (97%). Чувствительность снижена у *C. glabrata* (74%), *C. krusei* (88%) и *C. tropicalis* (85%). Отмечена низкая активность *in vitro* вориконазола против резистентных к флуконазолу *C. albicans* (6%), *C. tropicalis* (11%) и *C. glabrata* (15%).

К амфотерицину В *in vitro* чувствительны *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. К этому антимикотику могут быть устойчивы *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*.

Каспофунгин активен против большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis*, хотя каспофунгин в обычных дозах успешно применяют при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

Приобретенная устойчивость *Candida spp.* к антимикотикам развивается относительно редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых ЛС у иммунокомпрометированных больных.

Вероятность резистентности возбудителей кандидоза к антимикотикам зависит не только от вида и предшествующего применения противогрибковых ЛС. Например, возбудители инвазивного кандидоза чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностной инфекции. Возбудители внутрибольничного кандидоза чаще устойчивы к флуконазолу, чем возбудители внебольничной инфекции. По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в нашей стране менее 10% возбудителей поверхностного кандидоза резистентны к флуконазолу. Частота резистентности к флуконазолу возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из крови, составляет 22%, а в некоторых стационарах достигает 50%.

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует прово-

дить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, то есть при выявлении *Candida spp.* в любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

C. albicans составляет 15–60% возбудителей инвазивного кандидоза. В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза и ОРИТ, где широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительно *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 3).

C. parapsilosis — второй по частоте возбудитель инвазивного кандидоза, составляет 5–40% всех изолятов. *C. parapsilosis* чаще выявляют у новорожденных, больных с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов. *C. parapsilosis* входит в состав биопленки на поверхности внутрисосудистых катетеров и других неорганических имплантантов. Азольные антимикотики и амфотерицин В, в отличие от каспофунгина, неактивны против *Candida spp.* в составе биопленки. Поэтому при кандидемии и ОДК внутрисосудистые, перитонеальные и другие катетеры необходимо удалить. *C. parapsilosis* чаще других *Candida spp.* обнаруживают на руках медицинского персонала, медицинском оборудовании, умывальниках и пр. *C. parapsilosis* чувствителен *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (см. табл. 2). Показатели общей и атрибутивной летальности при кандидемии и ОДК, обусловленных *C. parapsilosis*, относительно невысоки по сравнению с другими *Candida spp.*

C. glabrata составляет 5–25% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. glabrata* относительно редко выявляют у новорожденных и детей, часто — у больных старше 65 лет, пациентов, ранее получавших антимикотики, и больных с патологией ЖКТ. *C. glabrata* чувствителен к каспофунгину, отличается сниженной чувствительностью к флуконазолу и вориконазолу, а также амфотерицину В (см. табл. 2). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. glabrata*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Выбор противогрибкового препарата для лечения кандидемии, острого диссеминированного кандидоза

Характеристика кандидоза	Схема назначения препарата
Состояние пациента средней тяжести или тяжелое, или недавнее применение азольных антимикотиков	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Состояние пациента стабильное, не было применения азольных антимикотиков	В/в или внутрь 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (А)
Нейтропения	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, в затем 50 мг/сут (А); Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)*
Новорожденные	В/в 1 мг/кг/сут (А); В/в 12 мг/кг/сут (В); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)
Вид возбудителя не определен	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Возбудитель: <i>C. albicans</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i>	В/в или внутрь 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В)
Возбудитель: <i>C. parapsilosis</i>	Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)*;
Возбудитель: <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. inconspicula</i> , <i>C. norvegensis</i>	Если начальное применение каспофунгина сопровождалось клиническим улучшением состояния и эрадикацией возбудителя из крови, возможно продолжение его использования (В) Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В); Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В)*

Примечание: * — при непереносимости или недоступности препарата — в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут.

C. tropicalis составляет 5–15% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. tropicalis* часто выявляют у онкологических больных и реципиентов ТКСК. Выявление поверхностной колонизации *C. tropicalis* у больных с нейтропенией свидетельствует о высокой (60–80%) вероятности инвазивного кандидоза. Чувствительность *C. tropicalis* к флуконазолу и вориконазолу может быть снижена (см. табл. 2).

C. krusei составляет 3–7% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. krusei* чаще выявляют у пациентов, ранее получавших системные антимикотики, или в отделениях, в которых широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. *C. krusei* устойчив *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчив к вориконазолу и амфотерицину В, но чувствителен к каспофунгину (см. табл. 2). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Факторы риска. У взрослых: длительное пребывание в ОРИТ; распространенная (два локуса и более) поверхностная колонизация *Candida spp.*; применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов (ГКС) или иммуносупрессоров; длительное (более 5 дней) использование центрального венозного катетера ЦВК; тяжесть состояния больного; перфорация или хирургическое лечение

ЖКТ; инфицированный панкреонекроз; полное парентеральное питание; (искусственная вентиляция легких) ИВЛ; гемодиализ; повторные гемотрансфузии; сахарный диабет и выраженная нейтропения.

У новорожденных: недоношенность (менее 29 недель), масса тела при рождении менее 1500 г, низкий показатель по шкале Апгар, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек, а также колонизация *Candida spp.* слизистых оболочек ЖКТ.

До 10% всех случаев кандидемии и ОДК связаны со вспышками внутрибольничной инфекции, что может потребовать дополнительных мероприятий (выявление источника инфицирования, обследование рук медицинского персонала и пр.).

Клинические проявления. Возбудители и факторы риска развития кандидемии и ОДК совпадают. Основными источниками возбудителя являются катетеры в центральных сосудах, ЖКТ и мочевые пути больного. Клинические проявления кандидемии и ОДК, обусловленных разными *Candida spp.*, существенно не различаются.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Повышение температуры тела более 38° С, рефра-

ктерное к применению антибиотиков широкого спектра действия, выявляют у 95–97% больных, острую дыхательную недостаточность — у 20–25%, инфекционно-токсический шок — у 15–25%, признаки поражения различных органов — у 30–40%. Поэтому для своевременного выявления кандидемии всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками показано обследование для выявления очагов диссеминации, а также повторные посе- вы крови и материала из выявленных очагов.

Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* в организме. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка.

Поражение органов зрения (кандидозный эндофтальмит, хориоретинит) развивается у 2–29% больных с кандидемией. Поэтому при выявлении кандидемии показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и для оценки эффективности лечения.

Поражение почек возникает у 5–20% больных с кандидемией (высокая частота у детей!) и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У больных возникает лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5–15% больных с кандидемией.

Поражение ЦНС развивается у 5–15% больных с ОДК.

Кандидозный эндокардит развивается у 5–13% больных с кандидемией, миокардит или перикардит возникают реже.

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 3–10% больных с кандидемией и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5–1,0 см или развитием подкожных абсцессов.

Остеомиелит, артрит обычно возникают в результате гематогенной диссеминации, реже — вследствие прямой имплантации возбудителя. При ОДК возможно поражение практически любых костей, но чаще в процесс вовлекаются позвонки. Клинические признаки неспецифичны: боль, отек и покраснение кожи в области поражения, нарушение объема движений. Нередко клинические или рентгенологические признаки остеомиелита определяют через несколько дней или недель после выявления и лечения кандидемии.

У **новорожденных** с очень низкой массой тела при рождении частота кандидемии и ОДК составляет 2–6%, но при наличии факторов риска увеличивается до 12–32%. У доношенных новорожденных с нормальной массой тела инвазивный кандидоз возникает очень редко. В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз диагностируют с первых часов от рождения до 6 сут. Врожденный кандидоз — результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Клинически врожденный

и приобретенный кандидоз могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек, так и кандидемия, ОДК и инвазивный кандидоз различных органов. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют на второй неделе жизни (диапазон 6–14 дней) с частотой 6–8%. Кандидоз кожи клинически выглядит, как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог, а поражение слизистых оболочек — как острый псевдомембранозный кандидоз полости рта. Кандидемии и ОДК обычно выявляют в период от 15 до 33 первых дней жизни. Основные клинические проявления кандидемии и ОДК неспецифичны, не отличаются от бактериального сепсиса. Характерна высокая частота кандидозного менингита (10–40%), реже поражаются почки, эндокард и органы зрения.

Прогноз. Установлено, что при возникновении кандидемии вероятность летального исхода больных во время госпитализации увеличивается в 1,8–2,5 раза.

У **взрослых** общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 30–70%, атрибутивная летальность — 10–49%. При этом примерно половина больных умирает в первые 14 сут после выявления кандидемии. Установлено, что общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при ранней адекватной антифунгальной терапии, а также при удалении (замене) центральных венозных катетеров. Прогностически неблагоприятные факторы: показатель АРАСНЕ II более 18, злокачественное новообразование, применение мочевого и артериального катетера, мужской пол, применение ГКС.

У **недоношенных новорожденных** общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 32–40%.

Вид возбудителя также имеет прогностическое значение. Например, кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, отличаются более высокими показателями общей и атрибутивной летальности по сравнению с *C. parapsilosis*.

Диагностика основана на выявлении *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов. Диагностическая чувствительность посевов крови — 50%. Эффективные стандартизированные серологические методы диагностики не разработаны.

У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно.

Необходимо оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, а также определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (см. табл. 3).

Методы диагностики:

- повторные посе- вы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) 2 раза в день в течение не менее 3 дней;
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- прямая микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость

бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;

- КТ или рентгенография легких;
- КТ или УЗИ брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- биопсия очагов поражения;
- прямая микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала с использованием специальных окрасок (PAS, по Грокотту);
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики:

– кандидемия — однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38° С или другими признаками генерализованной воспалительной реакции;

– ОДК — кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Лечение. Антифунгальная терапия должна быть начата в течение первых 24 часов после выявления *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов. Позднее (только после повторного выделения *Candida spp.* из крови и других субстратов) назначение антимикотиков достоверно увеличивает летальность.

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются каспофунгин и флуконазол. Амфотерицин В используют только при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Итраконазол и позаконазол не применяют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь.

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевые катетеры, шунты, протезы).

Важным компонентом лечения являются устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС, компенсация сахарного диабета и др.).

Выбор противогрибкового препарата зависит от клинического состояния и возраста больного, наличия нейтропении, а также вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) (см. табл. 3).

Каспофунгин обладает фунгицидной активностью против всех возбудителей кандидоза, кроме части штаммов *C. parapsilosis*, а также отличается низкой частотой НПР и лекарственных взаимодействий. Поэтому каспофунгин является препаратом выбора в большинстве случаев кандидемии и ОДК. Обычно препарат назначают в начале лечения, когда вид возбудителя не определен или состояние больного нестабильно, а также у больных с нейтропенией.

К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей кандидемии и ОДК, за исключением *C.*

glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*. Установлено, что амфотерицин В по сравнению с другими антимикотиками отличается достоверно большей частотой неблагоприятных побочных реакций (НПР), особенно дозозависимой нефротоксичности. При обследовании 707 больных, которым был впервые назначен амфотерицин В, частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) составила 30%. Поэтому амфотерицин В назначают только при непереносимости или недоступности других антимикотиков.

Флуконазол активен *in vitro* против большинства изолятов *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, отличается низкой частотой НПР и лекарственных взаимодействий. Вместе с тем, высокая частота выявления резистентных к флуконазолу возбудителей не позволяет использовать этот препарат до определения вида возбудителя, а его фунгистатический эффект — у клинически нестабильных больных и пациентов с нейтропенией. Кроме того, флуконазол не применяют при развитии кандидемии и ОДК на фоне антифунгальной профилактики азольными антимикотиками. Флуконазол назначают после определения вида возбудителя и стабилизации состояния больного. В качестве препарата первой линии флуконазол используют в отделениях с низкой частотой резистентных к препарату возбудителей инвазивного кандидоза. Флуконазол применяют в/в или внутрь в зависимости от состояния больного.

Вориконазол активен *in vitro* против большинства возбудителей кандидоза, но может быть неактивен в отношении резистентных к флуконазолу *Candida spp.*, за исключением *C. krusei*. Применение вориконазола ограничивает возможность лекарственных взаимодействий у больных, вынужденных получать большое количество ЛС. Обычно вориконазол назначают при неэффективности или токсичности других антимикотиков. Вориконазол применяют в/в или внутрь в зависимости от состояния больного.

При назначении антимикотиков следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. Если в лечебном учреждении или отделении высока частота выявления не-*albicans Candida spp.*, вначале назначают препарат широкого спектра действия, например, каспофунгин, а после стабилизации состояния больного и определения возбудителя — флуконазол или вориконазол. Кроме того, на выбор препарата влияет ранее проведенная антифунгальная профилактика или эмпирическая терапия. Если пациент до возникновения инвазивного кандидоза получал азольные антимикотики, то для стартовой терапии назначают каспофунгин.

У клинически нестабильных больных, а также до идентификации возбудителя для стартовой терапии назначают фунгицидный препарат с низким риском резистентности возбудителя: каспофунгин, при его недоступности — амфотерицин В (см. табл. 3). Стартовое применение флуконазола не показано в связи с его фунгистатической активностью и высокой вероятностью устойчивости возбудителя к флуконазолу. После стабилизации состояния больного и определе-

ния вида возбудителя возможно пероральное назначение флуконазола или вориконазола в зависимости от чувствительности возбудителя.

У больных с нейтропенией повышена частота выявления возбудителей, резистентных к флуконазолу. Кроме того, значительная часть пациентов профилактически получают азольные антимикотики. Поэтому препаратами первой линии являются каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В. Вориконазол назначают при возможном поражении легких, обусловленном *Aspergillus spp.*

У новорожденных большинство возбудителей чувствительно к флуконазолу и амфотерицину В, а нефротоксичность амфотерицина В ниже, чем у взрослых. По данным многоцентрового исследования ARTEMIS Disk, в нашей стране к флуконазолу *in vitro* чувствительны 98% *Candida spp.*, выделенных в неонатологических ОРИТ. Препаратами выбора являются амфотерицин В и флуконазол, при использовании последнего следует учитывать особенности фармакокинетики у недоношенных новорожденных. Флуконазол не назначают больным, ранее получавшим этот препарат профилактически.

Оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7 сутки. Неэффективность лечения кандидемии и ОДК может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого катетера, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, а также наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации (эндокардит, флебит, абсцесс и пр.). Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учетом вида и чувствительности возбудителя, проводят повторное обследование пациента для выявления очагов диссеминации, удаляют возможные источники инфекции и, при необходимости, проводят хирургическое лечение.

Антифунгальную терапию продолжают не менее двух недель после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida spp.* при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. По завершении лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в том числе эндофтальмита, остеомиелита и пр.

Инвазивный аспергиллез

Грибы рода *Aspergillus* — основные возбудители микозов легких.

Возбудитель. Известно 17 *Aspergillus spp.*, вызывающих заболевания у людей. Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. flavus* (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже.

Идентификация вида возбудителя аспергиллеза имеет клиническое значение в связи с их различной

чувствительностью к антимикотикам. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Приобретенная резистентность развивается редко, при длительном применении азольных антимикотиков.

Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно, их выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий (ремонт в больнице может сопровождаться вспышками аспергиллеза), системе вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специи, кофе, чай, фрукты и пр.), на домашних растениях и цветах. Описана контаминация медицинских инструментов (ИВЛ, небулайзеры и пр.).

Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus spp.* с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются.

Факторы риска: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови менее 500 клеток/мм³ на протяжении более 10 дней) в период диагностики или в предшествующие 60 дней; длительное (более 3 недель) использование системных ГКС (преднизолон более 0,3 мг/кг/сут) в течение 60 дней перед диагностикой; недавнее или текущее использование иммуносупрессоров (циклоспорин А, алемтузумаб и пр.); реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК); СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus spp.*

Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов алло-ТКСК при развитии РТПХ, а также у пациентов, длительно получающих ГКС и иммуносупрессоры.

В ОРИТ частота инвазивного аспергиллеза составляет 0,3–4%. Описано развитие инвазивного аспергиллеза в ОРИТ у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом, острой печеночной недостаточностью, распространенными ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией и пр. Дополнительным фактором риска у таких пациентов является применение системных ГКС.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих пациентов до появления клинических признаков инвазивного аспергиллеза выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа.

При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких выявляют у 80–98% больных, придаточных пазух носа — у 2–10%. *Aspergillus spp.* ангиотроп-

ны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбоз, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек.

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких обычно неспецифичны. Рефрактерную к антибиотикам лихорадку отмечают лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно (рис. 1).

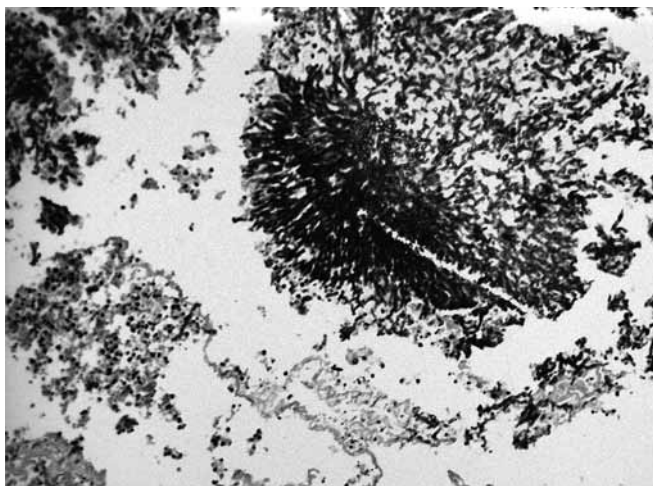


Рис. 1. Аспергиллез легкого, окраска гематоксилин-эозином, ув. ×100

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет 2–10% всех случаев инвазивного аспергиллеза. Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпов. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания.

Гематогенная диссеминация — частое (15–40%) осложнение прогрессирующего аспергиллеза у больных с тяжелой иммуносупрессией, при высокодозной терапии ГКС и пр. (рис. 2). У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро, при этом могут поражаться буквально все органы и ткани (наиболее часто головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр.). Летальность при диссеминированном аспергиллезе достигает 60–90%.

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС зависит от степени иммуносупрессии и у разных категорий больных



Рис. 2. Aspergillus в легочном сосуде, импрегнация по Грокотту, ув. ×200

варьирует от 3 до 20%. Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко (рис. 3, 4). Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны.

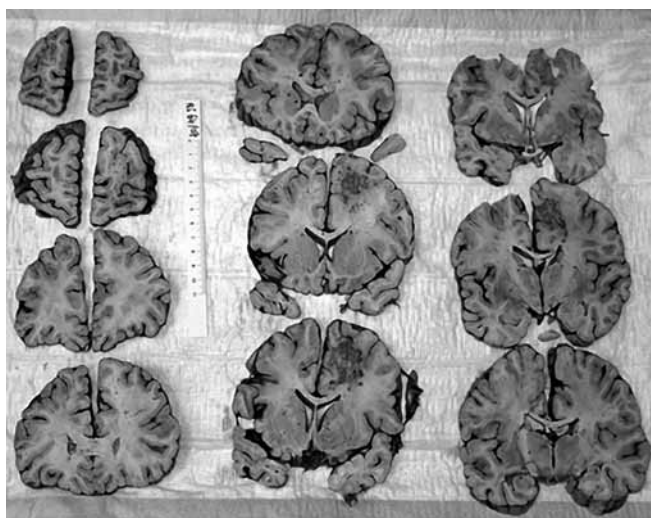


Рис. 3. Аспергиллез головного мозга, макроскопический вид

Прогноз. Летальность зависит от адекватности лечения, распространенности или локализации аспергиллеза, а также тяжести «фонового» заболевания и выраженности иммуносупрессии. Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 недель после начала заболевания.

Прогностически неблагоприятным является неконтролируемое основное заболевание, применение

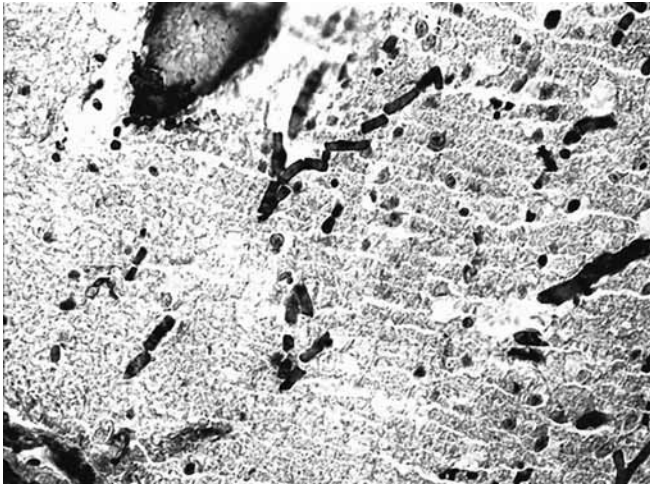


Рис. 4. Аспергиллез головного мозга, импрегнация по Грокотту, ув. $\times 200$

высоких доз ГКС перед выявлением аспергиллеза, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

Диагностика. Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза — ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Основным методом выявления очагов поражения — КТ, серологической диагностики — определение галактоманнана в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) и в сыворотке крови, микробиологического подтверждения диагноза — микроскопия и посев респираторных субстратов.

Инвазивный аспергиллез часто диагностируют поздно, нередко посмертно. Клинические и рентгенологические признаки заболевания неспецифичны. При КТ легких симптом ореола отмечают менее чем у четверти больных. Примерно у половины пациентов выявляют очаги деструкции и полости в легких, но специфичность этих признаков невелика.

Есть данные о диагностической эффективности выявления галактоманнана методом *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad, хотя специфичность и чувствительность этого метода могут варьировать у разных категорий больных. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием галактоманнана в продуктах питания (крупа, макароны), а также перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий и других микромицетов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Характерным признаком инвазивного аспергиллеза служит выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° . Однако частота обнаружения *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным инвазивным аспергиллезом легких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у многих пациентов невозможно.

Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного инвазивного аспергиллеза. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Методы диагностики

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (*Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена (более 6,0 г/л) и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Критерии диагностики. Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, радиологических признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ.

Инвазивный аспергиллез легких

— КТ, рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты и БАЛ.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа

— КТ, рентгенографические признаки инвазивного микоза придаточных пазух носа в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух.

Лечение инвазивного аспергиллеза легких включает антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска и хирургическое удаление пораженных тканей. При выявлении диагностических признаков инвазивного аспергиллеза лечение должно быть начато незамедлительно.

Выбор противогрибкового препарата

Инвазивный аспергиллез

Препарат выбора:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2

приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); у детей (2–12 лет): в/в 7 мг/кг 2 раза в сутки; внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин в/в 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут (В);
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (В);
- позаконазол внутрь 800 мг/сут (В);
- амфотерицин В в/в 1–1,5 мг/кг/сут — при непереносимости или недоступности других антимикотиков (А).

Комбинированная терапия — при неэффективности стартовой терапии вориконазолом

- каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным комплексом амфотерицина В (С).

Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза является вориконазол, альтернативными — каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В и позаконазол.

Обычно начинают с в/в введения вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможно применение таблетированной формы препарата. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценивать эффект антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует на 4–7 сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (зигомикоз), резистентность *Aspergillus spp.*, взаимодействия с другими ЛС, а также особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также альтернативные препараты (каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол) или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин).

Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность, дозозависимая нефротоксичность и инфузионные реакции. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Для снижения нефротоксичности применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отмену других нефротоксичных препаратов. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют, однако при проведении хронического гемодиализа амфотерицин В используют в обычной дозе — 1–1,5 мг/кг/сут.

Итраконазол (раствор для приема внутрь) назначают при стабилизации состояния больного после на-

чального применения вориконазола и др. В связи с вариабельной биодоступностью итраконазол для лечения аспергиллеза у больных в ОРИТ не применяют.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Обычно антифунгальную терапию продолжают не менее трех месяцев. Однако, у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией нейтропении, а также отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров и пр. Эффективность различных «иммуномодуляторов» в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не установлена.

Хирургическое лечение. Основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого, является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов).

Криптококкоз

Криптококкоз — оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus spp.*, который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется менингоэнцефалитом. Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции.

Возбудитель C. neoformans, очень редко — *C. albidus*, *C. laurentii*, а также *C. gattii*. *C. neoformans*, *C. albidus* и *C. laurentii* распространены повсеместно, *C. gattii* — в регионах с тропическим и субтропическим климатом.

Характерной особенностью возбудителя криптококкоза является наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета.

C. neoformans чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, вориконазолу и флуцитозину, устойчив к каспофунгину. В Санкт-Петербурге к флуконазолу чувствительны 78% первичных изолятов *C. neoformans*, при персистирующем течении заболевания — 34%.

Возможно развитие приобретенной резистентности *C. neoformans* к флуцитозину и флуконазолу.

Факторы риска: СПИД, длительное применение ГКС и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома), декомпенсированный сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность, саркоидоз, коллагенозы. У 5–15% больных криптококкозом указанные факторы риска не выявляют. У женщин заболевание возникает реже, чем у мужчин, у детей — реже, чем у взрослых.

Клинические проявления. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. После более или ме-

нее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. 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.

Криптококковый менингоэнцефалит развивается у 70–90% больных (рис. 5, 6). Обычно клинические

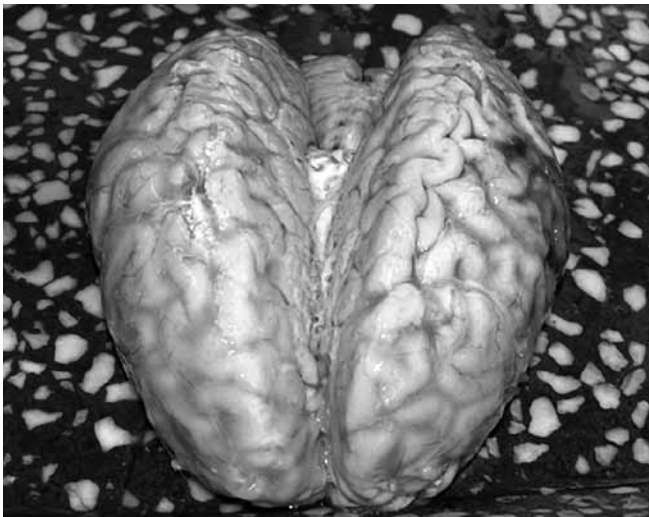


Рис. 5. Криптококковый менингоэнцефалит у больной СПИД, макроскопический вид

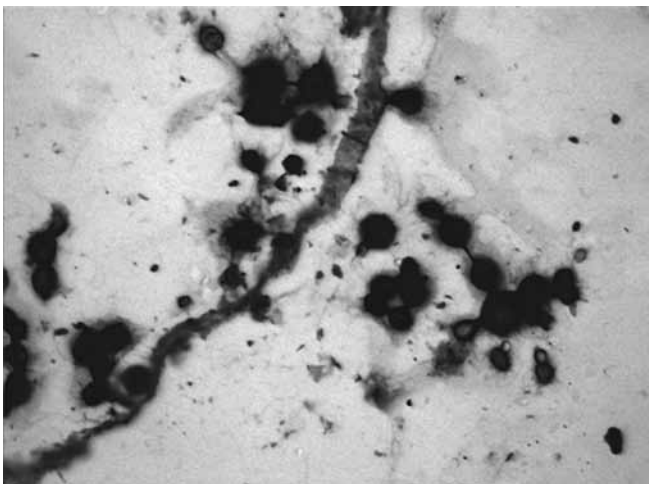


Рис. 6. Криптококковый менингоэнцефалит у больной СПИД, альциановый синий, ув. ×600

признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, возможно острое начало заболевания. Проявляется головной болью (75–90%), тошнотой и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания

(10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы нехарактерны, их выявляют у 30–45% больных.

Характерным признаком криптококкового менингоэнцефалита является высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИД повышение давления спинномозговой жидкости (СМЖ) более 250 мм вод. ст. выявляют в 75% случаев. Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, нарушением слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексами.

Криптококкоз легких. Клинические проявления зависят от степени иммунодефицита и варьируют от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома (рис. 7). Основными клиническими признаками острого криптококкоза легких являются фебрильная температура тела (80–85%), кашель (60–70%), одышка (45–55%), снижение массы тела (40–50%), редко — боли в грудной клетке и кровохарканье.

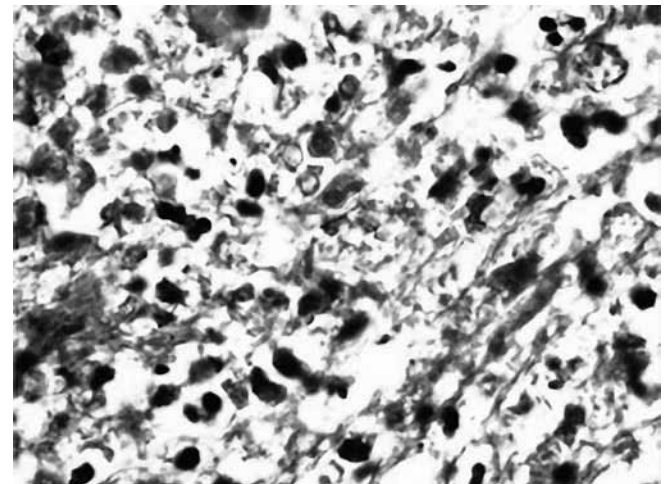


Рис. 7. Криптококкоз легких у больной СПИД, ув. ×1000

Диссеминированный криптококкоз с поражением кожи, предстательной железы, органов зрения, костей, почек и других органов и систем возникает у 10–20% больных.

Прогноз. 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 месяцев лечения. Предикторами летального исхода являются неконтролируемый СПИД, тяжелое нарушение сознания (ступор, кома) и высокое (выше 250 мм вод. ст.) давление СМЖ.

У ВИЧ-негативных больных летальность при криптококкозе составляет 30%. Прогностически неблагоприятные факторы: возраст более 60 лет, гематологическое новообразование, почечная или печеночная недостаточность, продолжение применения стероидов и иммуносупрессоров.

Диагностика. Основным методом диагностики является выявление *C. neoformans* при микроскопии

и посеве СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена в СМЖ и крови.

Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%. На стандартных средах колонии *C. neoformans* обычно выявляют через 3–10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ — 50–70%. 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 *C. neoformans* в любом случае с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции.

Определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови имеет большое значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (*Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad*) превышают 90%. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при злокачественном новообразовании, высоком титре ревматоидного фактора в сыворотке крови, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*.

Люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть выполнена при любой локализации криптококковой инфекции, поскольку криптококковый менингоэнцефалит может протекать бессимптомно, а нормализация внутричерепного давления является важнейшим методом снижения ранней летальности.

При КТ или МРТ головного мозга у 30–40% больных криптококковым менингоэнцефалитом выявляют атрофию коркового слоя, у 15–25% — поражение вещества головного мозга, у 10–20% — гидроцефалию. МРТ — более эффективный метод диагностики изменений ЦНС при криптококкозе, чем КТ.

Дифференциальную диагностику криптококкового менингоэнцефалита проводят с инфекцией, обусловленной простейшими (*Toxoplasma gondii*), вирусами (JCV, CMV, EBV, HSV, VZV) бактериями (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*) и другими микромицетами (*Cladophialophora bantiana*, *Aspergillus spp.* и пр.).

КТ легких — более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. Основными радиологическими признаками криптококкоза легких являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; одиночные или множественные округлые образования, реже — плеврит. У больных СПИД необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, у больных без СПИД — *Mycobacterium tuberculosis*.

Методы диагностики:

— люмбальная пункция с определением давления в СМЖ (при любом клиническом варианте криптококкоза);

- клинический и биохимический анализы СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения (окраска альциановым синим, тушевые препараты);
- посев СМЖ, крови, мочи, простатической жидкости, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в СМЖ и крови тестом латекс-агглютинации (*Crypto-Plus, Bio-Rad*);
- МРТ или КТ головного мозга, КТ или рентгенография легких;
- выявление источника инфекции и очагов диссеминации, получение материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

Менингит — выявление *C. neoformans* при микроскопии или посеве СМЖ, или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ.

Пневмония — КТ или рентгенографические признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в крови.

Криптококкоз другой локализации — клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

Лечение. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия, коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависят от состояния больного и локализации процесса, а также от фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Амфотерицин В плохо проходит через гематоэнцефалический барьер ГЭБ, его клиническую эффективность при лечении криптококкового менингита объясняют высокой концентрацией в воспаленных менингеальных оболочках, а также фунгицидным действием. Флуцитозин хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Флуконазол и вориконазол хорошо проходят через ГЭБ, уровень флуконазола в СМЖ составляет 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола — около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга.

Эффективность современных схем лечения криптококкоза установлена в РКИ.

При криптококковом менингоэнцефалите в начале лечения назначают амфотерицин В в сочетании с флуцитозином. У больных с высокой вероятностью нефротоксичности амфотерицина В (реципиенты трансплантатов почки при необходимости применения циклоспорина А и других нефротоксичных медикаментов) вместо обычного амфотерицина В применяют липидный комплекс амфотерицина В. После стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через 2 недели, назначают флуконазол.

Флуконазол в качестве начальной терапии используют только при невозможности применения стандартного или липидного амфотерицина В, поскольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее. В связи с этим, в начале лечения используют высокие дозы флуконазола 800 мг/сут.

Вориконазол применяют при неэффективности или токсичности других препаратов. При использовании азольных препаратов следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в том числе снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов.

Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Через 2 недели адекватной антифунгальной терапии эрадикацию возбудителя из СМЖ отмечают у 60% больных, через 10 недель — у 70%. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови даже при успешном лечении.

У больных СПИД антифунгальную терапию прекращают только после эффективной в течение 3 месяцев АРТ (количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл). При последующей неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ) 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 месяцев.

При криптококковой пневмонии или неменингеальном криптококкозе другой локализации у гемодинамически нестабильных больных препаратом выбора является амфотерицин В, у стабильных пациентов — флуконазол. Итраконазол или вориконазол применяют при неэффективности или невозможности применения флуконазола.

Выбор противогрибкового препарата:

Менингоэнцефалит

Препараты выбора:

— амфотерицин в/в В 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 2 недель в сочетании с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки, после чего флуконазол в/в или внутрь 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут в течение не менее 10 недель (А).

Альтернативные препараты:

— флуконазол в/в или внутрь 800 мг/сут (В);
— вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 400 мг/сут в 2 приема (С);
— липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (С).

Пневмония; внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Препараты выбора:

— амфотерицин В в/в 0,6 мг/кг/сут (В);
— флуконазол в/в или внутрь 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (В).

Альтернативные препараты:

— вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 400 мг/сут в 2 приема (С);
— итраконазол внутрь 400 мг/сут (С).

Коррекция внутричерепного давления — обязательное условие снижения ранней летальности и предотвращения инвалидизации пациентов. Больным с давлением СМЖ более 250 мм вод. ст. проводят удаление СМЖ до снижения давления менее 200 мм вод. ст., затем — ежедневные пункции до стойкой нормализации давления. При неэффективности этих мероприятий и устойчиво повышенном давлении СМЖ проводят дренаж, вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование. Эффективность применения ГКС, маннитола, диакарба у таких больных не доказана. Больным с давлением СМЖ менее 250 мм вод. ст. проводят антифунгальную терапию с повторной спинномозговой пункцией, определением давления и микологическим исследованием СМЖ через две недели.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например, отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, а также АРТ у больных СПИД является необходимым условием успешного лечения криптококкоза любой локализации. У ВИЧ-позитивных больных с криптококковым менингоэнцефалитом АРТ обычно начинают после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии.

Синдром воспалительной иммунореабилитации, асептическая реакция на сохраняющиеся антигены возбудителя, осложняет проведение АРТ или отмену ятрогенной иммуносупрессии у перенесших криптококкоз больных. Частота синдрома воспалительного восстановления иммунитета при АРТ у ВИЧ-позитивных больных криптококковым менингоэнцефалитом достигает 15–30%, медиана появления признаков синдрома после начала антиретровирусной терапии — 30 дней.

Синдром воспалительной иммунореабилитации при криптококком менингоэнцефалите обычно проявляется парадоксальным усилением клинических признаков, повышением давления СМЖ, увеличением содержания в СМЖ лейкоцитов и белка при отсутствии *C. neoformans*. У некоторых больных локализация воспалительной реакции отличается от места первичной инфекции. Например, у больного менингоэнцефалитом возникают признаки пневмонии.

Для диагностики синдрома воспалительной иммунореабилитации необходимо исключить рецидив инфекции, для лечения может потребоваться иммуносупрессия с применением ГКС, а также мероприятия по снижению внутричерепного давления.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. «Диагностика микозов». СПб, Издательский дом СПбМАПО, 2004. — 186 с.
2. *Диагностика* и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. М., Боргес, 2010. — 92 с.
3. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. — М., Ви Джи Групп, 2008. — 336 с.
4. Cornely O.A., Lasso M., Betts R. et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60:363–9.
5. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:348–59.
6. Manzoni P., Stolfi I., Pugini L. et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:2483–95.
7. Ostrosky-Zeichner L., Aranha L., Eggiman P. et al. Preliminary results of a multicenter, international, retrospective study to validate a clinical prediction rule to identify critically-ill patients at risk of invasive candidiasis for treatment with empirical antifungal therapy (TREAT study). 48th ICAAC 2008; M-1853.
8. Paphitou N.I., Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med. Mycol.* 2005; 43:235–43.
9. Pappas P.G. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 503–35.
10. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 291–322.
11. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J. Clin. Microbiol.* published online ahead of print on 17 February 2010, 02117–09.
12. Vasylyeva N., Klimko N., Bogomolova T. et al. Cryptococcosis in St-Petersburg, Russia, 1998–2009. *ISHAM* 2009: PP-07–43.