

## ГЛАВА 1. МИКОЗЫ ЛЕГКИХ

Н.Н. Климко

### CHAPTER 1. PULMONARY MYCOSIS

Nikolay N. Klimko

#### Этиология

Возбудители микозов легких, микроскопические грибы (микросцисты), значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Возбудителей микозов подразделяют на оппортунистические и контагиозные (эндемичные), вызывающие микозы у иммунокомпетентных людей и распространенные в определенных регионах. В России эндемические зоны для этих возбудителей не обнаружены, поэтому эндемичные микозы в данной главе не представлены. Наиболее распространенные оппортунистические возбудители микозов легких — *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) и *Pneumocystis jirovecii*, значительно реже выявляют *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, мукормицеты (*Rhizopus*, *Leihthemia*, *Rhizomucor* и *Mucor spp.*), гиалогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scedosporium spp.* и пр.) и феогифомицеты (*Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Alternaria*, *Cladosporium spp.* и пр.).

Возбудители микозов легких различаются по чувствительности к противогрибковым препаратам, поэтому их лабораторная идентификация является обязательным условием успешного лечения.

#### Факторы риска

В подавляющем большинстве случаев микозы легких возникают у иммунокомпрометированных больных с нарушением тех или иных механизмов противоинфекционной защиты. Поэтому для успешной ранней диагностики важно выявлять пациентов с факторами риска развития микозов легких.

Основные факторы риска развития микозов легких (критерии иммунокомпрометированного больного):

- первичные иммунодефициты;
- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении  $> 10$  дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное ( $> 3$  нед.) использование системных глюкокортикостероидов (сГКС; преднизолон  $> 0,3$  мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;

- недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус; препараты, подавляющие активность фактора некроза опухоли- $\alpha$  (анти-ФНО) и пр.);
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга.

Факторы риска развития других микозов легких (хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

#### Клинические проявления

Симптомы микозов легких неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических или КТ-признаков невозможно. У иммунокомпрометированных больных на основании клинических признаков трудно различить бактериальную, вирусную и микотическую пневмонию, более того, последняя нередко развивается одновременно или после предыдущих. Наиболее частыми симптомами микотической пневмонии являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка  $> 38^\circ\text{C}$  длительностью  $> 96$  ч (60–90%), непродуктивный кашель (40–60%), одышка (40–60%), боль в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Клинические проявления микозов легких в разных возрастных группах сходны, у детей отличаются большей неспецифичностью.

Клинические признаки других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) описаны в соответствующих разделах данной главы.

#### Диагностика

У иммунокомпрометированных больных основные диагностические мероприятия (компьютерная томография (КТ) легких, бронхоскопия с лабораторным исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и пр.) должны быть проведены в течение первых 24 ч с момента выявления предполагаемых клинических признаков, поскольку микозы легких быстро прогрессируют и сопровождаются высокой летальностью. Диагноз микоза легких следует подтвердить с помощью лабораторных исследований.

Клинические и радиологические признаки микозов легких неспецифичны, поэтому обязательным условием успешной диагностики должно быть выявление возбудителя в жидкости БАЛ, мокроте, крови или биоптатах с помощью микологических исследований, серологических тестов или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Получение материала для исследований бывает затруднено в связи с локализацией патологического процесса или невозможностью инвазивной процедуры ввиду тяжелого состояния пациента, тромбоцитопении и т. д. Кроме того, многие микромицеты могут быть причиной не только инфекции, но и поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей, не требующей лечения. Поэтому необходима правильная интерпретация результатов лабораторных исследований.

К основным методам диагностики микозов легких относятся:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлюором белым;
- посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (например, Сабуро) с обязательным определением рода и вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок (по Гомори–Грокотту, PAS и т. д.);
- серологические исследования – по показаниям: например определение галактоманна – антигена *Aspergillus* в БАЛ или сыворотке крови при подозрении на инвазивный аспергиллез (ИА);
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации. Основным методом радиологической диагностики микозов легких является КТ – многослойная или в режиме высокого разрешения, толщина среза – 1 мм. Выявление ранних признаков микоза легких, т. е. во время курабельной стадии заболевания, с помощью обычной рентгенографии обычно невозможно. Установлено, что раннее применение КТ у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии показаний у иммунокомпрометированного больного КТ грудной полости должна быть выполнена в течение
- 24 ч.

Показания к проведению КТ для диагностики микозов легких у иммунокомпрометированного больного:

- появление клинических признаков пневмонии;
- у больных с нейтропенией – температура тела > 38 °С, сохраняющаяся в течение 2 суток, несмотря на применение антибактериальных лекарственных средств (ЛС);

- выявление нового инфильтрата при рентгенографии легких;
- выявление *Aspergillus spp.* или других мицелиальных грибов при посеве либо микроскопии любого респираторного биосубстрата, включая мокроту, БАЛ, отделяемое из носа и пр.;
- положительный результат теста на галактоманнан в сыворотке крови.

Основными «ранними» КТ-признаками микоза легких являются двусторонние округлые очаги (50–70%) или инфильтраты (30–55%), реже выявляются изменения по типу «матового стекла» (20–30%) и симптом «ореола» (5–10%). Позднее, по мере восстановления механизмов иммунной защиты, на КТ в легких определяют очаги деструкции – симптом «серпа» (5–20%). Важно отметить, что характер и размеры изменений в легких зависят не только от активности микоза легких, но и от состояния иммунитета, например выраженности нейтропении. Поэтому увеличение размеров очагов на КТ легких после завершения нейтропении обычно не является признаком прогрессирования микоза. Напротив, появление симптома «серпа» – положительный прогностический признак.

Эффективность КТ в диагностике инвазивных микозов легких очень велика. Например, у реципиентов трансплантатов костного мозга отрицательный результат КТ легких в 97% случаев исключает возможность микоза легких. Если же у больного с высоким риском микоза легких сохраняются необъясненные признаки инфекции, то показана повторная КТ через 5–7 дней. Вместе с тем специфичность указанных симптомов недостаточно велика: они могут быть обусловлены многими инфекционными (бактериальная пневмония, туберкулез, вирусные заболевания) и неинфекционными заболеваниями (тромбоэмболия легочной артерии, новообразования, метастазы, ателектазы).

У больных с факторами риска даже неспецифичные изменения на КТ легких являются показанием для дальнейшей диагностики (бронхоскопия, биопсия и пр.) и решения вопроса о назначении ЛС с антиплесневой активностью (вориконазола и пр.).

Бронхоскопию с получением БАЛ необходимо провести всем иммунокомпрометированным больным в течение 24 ч после выявления любых признаков инфекционного поражения легких на КТ.

Микроскопия респираторных субстратов (БАЛ, мокрота и пр.) больных с предполагаемым микозом легких позволяет выявить мицелиальные (нитчатые) и дрожжевые возбудители, а также определить мицелиальные возбудители с септированным (*Aspergillus spp.*, гиагогифомицеты, феогифомицеты) и несептированным (мукормицеты) мицелием. Это очень важно для назначения адекватного противогрибкового ЛС. Окраска калькофлюором белым существенно повышает эффективность диагностического исследования. Все респираторные субстраты следует посеять на специализированные питательные среды.

Всех возбудителей микозов, выделенных из стерильных в норме субстратов (кровь, плевральная жидкость, биоптаты и пр.) и при посеве дистального фрагмента внутривенного катетера, надо расценивать как возбудителей инвазивного микоза и идентифицировать до вида, а при возможности определять чувствительность к противогрибковым препаратам. БАЛ от иммунокомпрометированных больных следует расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida spp.* Выявляемые при исследовании БАЛ и мокроты грибы рода *Candida* — признак поверхностной колонизации, а не кандидоза легких.

Клиническое значение определения рода и вида возбудителей инвазивных микозов обусловлено их различной чувствительностью к антимикотикам. Кроме того, идентификация возбудителей имеет эпидемиологическое значение и способствует выявлению вспышек внутрибольничных микозов. Наконец, интерпретация результатов лабораторных исследований может зависеть от рода выделенного микромицета. Например, широко распространенные контаминанты жилых и производственных помещений *Penicillium spp.* не являются возбудителями микозов у людей, поскольку не способны расти при температуре тела. Все гистологические препараты иммунокомпрометированных больных с предполагаемым инвазивным микозом необходимо исследовать с применением специфических окрасок (по Гомори—Грокотту, PAS и т. д.). Выявление микромицетов в гистологических препаратах материала, полученного из очага поражения, является безусловным признаком инвазивного микоза. Однако в клинической практике только у 4–8% больных микозом легких гистологическое исследование подтверждает диагноз при жизни.

Чувствительные и специфичные стандартизированные серологические методы диагностики в настоящее время разработаны для ИА, криптококкоза и эндемичных микозов. Проведение теста на галактоманнан (*Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad* и пр.) в БАЛ — обязательное условие успешной диагностики ИА. Определение специфических антител к возбудителям оппортунистических микозов у иммунокомпрометированных больных может быть затруднено в связи с нарушением антителообразования. Этот метод используют для диагностики ХАЛ.

Молекулярно-биологические методы не являются общепринятыми способами диагностики большинства микозов в связи с отсутствием стандартизированных тестов. Вместе с тем разработаны коммерческие тесты для ПЦР-диагностики ИА легких и пневмоцистной пневмонии.

Для правильной интерпретации результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований необходимо знать критерии диагностики микозов — сочетания специфических клинических, инструментальных и лабораторных признаков, позволяющих поставить диагноз. Общим критерием диагностики микозов легких служит выявление

грибов при исследовании биоптатов легких или их обнаружение при микроскопии, посеве БАЛ либо мокроты в сочетании с клиническими признаками и обнаруженными при КТ изменениями.

Методы диагностики других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

## Лечение

Лечение микозов легких включает применение противогрибковых ЛС (антимикотиков), хирургическое удаление очагов поражения, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска развития микозов.

Количество антимикотиков, используемых для лечения микозов легких, невелико. В зависимости от химической структуры их делят на три группы, различающиеся по механизму действия, спектру активности и фармакокинетике:

- азолы (вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол);
- ингибиторы синтеза глюкана (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин);
- полиены (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В).

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром-Р450-зависимой 14-альфа-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Азолы II поколения (вориконазол и позаконазол) и итраконазол обладают широким спектром противогрибковой активности, действуют на большинство возбудителей микозов легких (таблица). Спектр активности флуконазола уже, его роль в лечении микозов легких ограничена. Азольные антимикотики, за исключением позаконазола, неактивны против мукормицетов (*Rhizopus spp.* и пр.) и некоторых других редко встречающихся возбудителей микозов (например, *Trichoderma spp.* и пр.). Вторичная резистентность возбудителей микозов к противогрибковым ЛС возникает очень редко, при длительном их использовании у больных с хроническим аспергилезом легких.

Азолы для приема внутрь в общем хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Однако для всасывания позаконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности желудочного содержимого, поскольку эти нерастворимые в воде ЛС в кислой среде превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. На всасывание флуконазола и вориконазола уровень рН в желудке не влияет. Вследствие высокой биодоступности вориконазола и флуконазола при приеме внутрь их концентрации в плазме крови при пероральном и внутривенном применении существенно не различаются. Вориконазол и флуконазол отличаются нелинейной фармакокинетикой: при удвоении дозы площадь под фармакокинетической кривой значительно увеличивается.

Вориконазол и флуконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Хорошо проникают через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьер. Позаконазол и итраконазол способны накапливаться в легочной ткани, где их концентрации значительно выше, чем в плазме, но в спинномозговую и внутриглазную жидкость практически не проникают.

Вориконазол, позаконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Флуконазол лишь частично метаболизируется, а в основном выводится почками в неизмененном виде. При гемодиализе концентрация вориконазола, позаконазола и итраконазола в плазме изменяется незначительно, в то время как концентрация флуконазола при проведении этой процедуры снижается в 2 раза. Вориконазол – препарат выбора для лечения аспергиллеза, его применяют при кандидозе, гиамофимикозах и феогифомикозах, в т. ч. рефрактерных к другим ЛС, а также эмпирической антифунгальной терапии. Позаконазол – препарат выбора для лечения мукоромикоза и первичной антифунгальной профилактики у гематологических больных, альтернативное ЛС для лечения аспергиллеза, гиамофимикозов и феогифомикозов. Итраконазол – альтернативное ЛС в лечении аспергиллеза, гиамофимикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов. Флуконазол не используют для лечения аспергиллеза и большинства других микозов легких, его применяют только для лечения криптококкоза и кандидоза.

Азолы обладают высокой потенциальной способностью вступать в лекарственное взаимодействие, в наибольшей степени – вориконазол и итраконазол, в наименьшей – флуконазол. Биодоступность позаконазола и итраконазола уменьшается под влиянием ЛС, снижающих кислотность в желудке (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, диданозин). Концентрации азолов в крови снижаются под влиянием

рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала и изониазида, что может стать причиной неудачи при лечении.

Все азолы (в наименьшей степени флуконазол) являются ингибиторами ферментов цитохрома Р450, поэтому могут нарушать метаболизм в печени других ЛС. При сочетании с пероральными антидиабетическими ЛС существует риск гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина – риск кровотечений. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и показатели гемостаза (может потребоваться коррекция доз ЛС). При сочетании с циклоспорином А, такролимусом и сиролимусом необходимы мониторинг их концентрации в плазме и коррекция дозы.

Под влиянием азолов может увеличиваться концентрация в крови терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина и пимозида и повышаться риск тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий (сочетание недопустимо). Кроме того, возможны тяжелые осложнения при использовании азолов вместе с алкалоидами спорыньи.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-β-D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. У человека 1,3-β-D-глюкан отсутствует, что уменьшает частоту побочных эффектов. Спектр активности различных ЛС этого класса практически не различается.

Эхинокандины активны в отношении *Aspergillus spp.* (в т. ч. резистентных к амфотерицину В), *Candida spp.* (включая резистентные к азолам) и *P. jirovecii*. Действуют также на некоторые редкие мицелиальные грибы *Acremonium spp.*, *Curvularia spp.*, *Bipolaris spp.* Эхинокандины неактивны против мукоромикозов, *Cryptococcus spp.*, *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.* (таблица). У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антимикотиков.

**Таблица.** Противогрибковая активность антимикотиков для системного применения

| Возбудители                    | Вориконазол  | Позаконазол  | Итраконазол  | Флуконазол | Амфотерицин В | Эхинокандины |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|---------------|--------------|
| <i>Aspergillus fumigatus</i>   | Ч            | Ч            | Ч            | Р          | Ч             | Ч            |
| <i>Aspergillus terreus</i>     | Ч            | Ч            | Ч            | Р          | Ч-ДЗ / Р      | Ч            |
| Мукормицеты                    | Р            | Ч / Ч-ДЗ / Р | Р            | Р          | Ч / Ч-ДЗ / Р  | Р            |
| <i>Fusarium spp.</i>           | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч / Ч-ДЗ / Р | Р            | Р          | Ч / Р         | Р            |
| <i>S. apiospermum</i>          | Ч / Ч-ДЗ     | Ч / Ч-ДЗ     | Р            | Р          | Ч-ДЗ / Р      | Р            |
| <i>S. prolificans</i>          | Ч-ДЗ / Р     | Ч-ДЗ / Р     | Р            | Р          | Р             | Р            |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Ч            | Ч            | Ч            | Ч          | Ч             | Р            |
| <i>C. albicans</i>             | Ч            | Ч            | Ч            | Ч          | Ч             | Ч            |
| <i>C. glabrata</i>             | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч-ДЗ / Р   | Ч             | Ч            |
| <i>C. krusei</i>               | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч / Ч-ДЗ / Р | Ч-ДЗ / Р     | Р          | Ч / Р         | Ч            |

Примечание: Ч – чувствительные; Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность; Р – резистентные.

Эхинокандины применяют только внутривенно в связи с низкой биодоступностью при приеме внутрь. Анидулафунгин имеет наименьший показатель связывания с белками плазмы (80%) и наибольший объем распределения — 33 л. Период полувыведения (25 ч) больше, чем у каспофунгина и микафунгина. В отличие от других эхинокандинов, анидулафунгин не метаболизируется в печени, а подвергается медленной неферментной деградации в организме. Каспофунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%) с объемом распределения около 10 л. Метаболизируется в печени без участия изоферментов системы цитохрома P450. Период полувыведения — 9–11 ч. Микафунгин также активно связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения — 14 л. Период полувыведения — 13 ч. Частично метаболизируется в печени, выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Все эхинокандины создают высокие концентрации в легких, почках, печени, селезенке и желчи, низкие — в головном мозге, спинномозговой жидкости и глазном яблоке. Эхинокандины — препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза, при ИА их используют как альтернативные ЛС.

Они отличаются низким уровнем лекарственного взаимодействия. Клинически значимого лекарственного взаимодействия анидулафунгина не выявлено.

Амфотерицин В в зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. Амфотерицин В обладает широким спектром активности *in vitro*, к нему чувствительно большинство возбудителей микозов легких (таблица). Слабочувствительны к амфотерицину В мукормицеты (*Rhizopus spp.* и др.) и *S. apiospermum*. К амфотерицину В устойчивы *Aspergillus terreus*, *A. nidulans* и *A. conicus*, *Scedosporium prolificans* и *Scopulariopsis spp.*

Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, при внутривенном введении проникает во многие органы и ткани (легкие, печень, почки и пр.) и плевральную жидкость, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения составляет 24–48 ч. Препарат отличается выраженной токсичностью. Амфотерицин В не рекомендован для лечения ИА, его применяют для лечения криптококкоза, мукормикоза, гиалогифомикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов. Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее нефротоксичен, реже вызывает лихорадку, озноб и гипотензию. Широкое использование ограничено высокой стоимостью, поэтому его назначают для лечения мукормикоза и как альтернативное ЛС при аспергиллезе. При использовании полиенов не следует применять другие нефротоксичные ЛС.

Выбор, доза и продолжительность антифунгальной терапии при грибковых пневмониях 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 возбудителя *in vitro*. Следует отметить, что возможность применения показателей чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro* для прогнозирования эффективности лечения установлена далеко не для всех микозов и антимикотиков. Кроме того, очень важным фактором, нередко определяющим эффективность проводимого лечения, является своевременное устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Эффективность комбинированной антифунгальной терапии в контролируемых исследованиях доказана лишь для вориконазола и анидулафунгина в лечении ИА. Кроме того, комбинации полиенов и эхинокандинов применяют для лечения мукормикоза и некоторых редких микозов.

Помимо этиотропного использования антимикотиков в клинической практике применяют эмпирическую антифунгальную терапию, то есть направленную на наиболее вероятного возбудителя. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят у больных с высоким риском развития инвазивного микоза при наличии предполагаемых клинических признаков еще до лабораторного подтверждения микотической инфекции. В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, реже — при высоком риске развития инвазивного микоза у некоторых категорий больных.

Продолжительность применения антимикотиков варьирует от короткой эмпирической терапии до пожизненного применения системных антимикотиков при инвазивных микозах у некоторых групп иммунокомпрометированных больных. Общими условиями, позволяющими определить эффективность антифунгальной терапии, являются стойкое исчезновение признаков инфекции, эрадикация возбудителя из очагов поражения, а также восстановление эффективных иммунных механизмов.

Своевременное хирургическое удаление пораженных тканей — обязательное условие эффективного лечения некоторых микозов легких, например мукормикоза.

После успешного лечения инвазивного микоза у иммунокомпрометированного больного важно правильно оценить вероятность развития рецидива и, если она высока, назначить антифунгальную профилактику рецидива в сочетании с лечением основного заболевания.

### Аспергиллез

*Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) — наиболее распространенные возбудители микозов легких. *Aspergillus spp.* распространены по-

всеместно, растут в почве, часто встречаются на органических отбросах, гниющих растениях, а также некоторых пищевых продуктах, строительных материалах, в системе вентиляции зданий и пр. *Aspergillus spp.* могут вызывать различающиеся по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания легких: ИА, ХАЛ и аллергический бронхолегочный аспергиллез. Эти заболевания возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клинический вариант и тяжесть заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

### Инвазивный аспергиллез

Основными возбудителями ИА в РФ являются *A. fumigatus* (40–50%), *A. niger* (25–35%) и *A. flavus* (15–25%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Основные возбудители ИА (*A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*) чувствительны *in vitro* к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам, устойчивы к флуконазолу (таблица). Редкие возбудители ИА (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) также устойчивы *in vitro* к флуконазолу, могут быть резистентны к азолам, амфотерицину В и эхинокандинам. Факторами патогенности *Aspergillus spp.* являются способность к росту при 37 °С, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксина, фумагиллина и пр.) и ингибиторов иммунной системы (например, глиотоксина, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов).

Распространенность ИА в РФ составляет 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 0,8 до 11,9 : 100 000 населения в год.

Человеческий организм очень хорошо защищен от возбудителей оппортунистических микозов, поэтому, несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus spp.*, у иммунокомпетентных людей ИА обычно не возникает. Мукоцилиарный клиренс препятствует попаданию конидий *Aspergillus spp.* в альвеолы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожить их. Уничтожение возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-лимфоцитов и системы комплемента.

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus spp.*, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, контактный – при ожогах) имеют меньшее значение. От человека к человеку аспергиллез не передается. В большинстве случаев ИА возникает во время нахождения пациента в стационаре. Наиболее часто (80–90%) ИА развивается у гематологических больных во время цитостатической терапии или после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реже – у длительно получающих ГКС пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), после трансплантации легких, а также пациентов с хронической гра-

нулематозной болезнью. В последние годы отмечено увеличение частоты ИА в хирургических и терапевтических отделениях, а также отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у больных без типичных фоновых заболеваний. Кроме того, ИА все чаще выявляют у пациентов, хронически получающих ГКС и иммуносупрессоры (анти-ФНО и пр.).

Частота развития ИА среди иммунокомпрометированных пациентов варьирует от 1–2% у реципиентов трансплантатов сердца до 5–40% у гематологических больных. У гематологических больных частота ИА зависит от фонового заболевания (выше при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме), а также интенсивности цитостатической полихимиотерапии и иммуносупрессии. Обычно ИА возникает после нескольких (медиана – 4) курсов полихимиотерапии (60–80%) или алло-ТГСК (20–40%), на фоне длительного (медиана – 20 дней) агранулоцитоза (70–90%) и лимфоцитопении (60–70%), а также продолжительного променения ГКС или иммуносупрессоров (50–80%). Возбудители ИА у этих больных – *A. fumigatus* (30–50%), *A. niger* (20–35%) и *A. flavus* (15–25%), реже – *A. terreus*, *A. nidulans* и пр. Ранняя диагностика и адекватная терапия позволили снизить летальность при ИА у гематологических больных до 10–30%.

У больных хронической гранулематозной болезнью частота ИА варьируется от 20 до 40%. Для этого врожденного иммунодефицита характерно нарушение внутриклеточного уничтожения возбудителей инфекции. При хронической гранулематозной болезни развиваются тяжелые рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, характерны формирование гранулем, обструкция мочевыводящих путей и плохое заживление ран. Обычно ИА возникает в первые 20 лет жизни больных, описано его развитие у новорожденных. Основными возбудителями ИА при хронической гранулематозной болезни являются *A. fumigatus* и *A. nidulans*, последний редко встречается у других категорий больных.

У пациентов после трансплантации легких частота ИА составляет от 3 до 14%, трансплантации сердца – от 1 до 2%. У таких больных большинство случаев ИА развивается в первые 3 мес. после трансплантации. Факторы риска развития ИА после трансплантации легких: муковисцидоз, колонизация *Aspergillus spp.* дыхательных путей в пре- и посттрансплантационном периодах, цитомегаловирусная инфекция, а также отторжение и дисфункция трансплантата. Факторы риска развития ИА после трансплантации сердца – повторная операция, цитомегаловирусная инфекция, а также эпизод ИА в отделении в течение 3 мес. до или после трансплантации. Основные возбудители – *A. fumigatus* (40–70%) и *A. flavus* (10–40%). Летальность при ИА у пациентов после трансплантации легких и сердца высокая (40–60%).

У больных ХОБЛ частота ИА невелика (1–3%). У этих пациентов ИА обычно развивается на поздних стадиях заболевания (III–IV стадии, согласно

Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких — *Global initiative for chronic obstructive lung disease*), после длительного применения ГКС. Основной возбудитель — *A. fumigatus* (80–95%). Летальность при ИА у больных с ХОБЛ очень высокая (70–95%).

В ОРИТ частота ИА составляет 0,3–4%, риск развития повышен при использовании сГКС у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, при использовании иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), а также у пациентов со СПИД и тяжелым течением гриппа А(Н1N1). У больных в ОРИТ основной возбудитель ИА — *A. fumigatus* (60–90%), реже — *A. flavus* и *A. niger*. Для ИА у больных в ОРИТ характерна очень высокая летальность (70–95%).

Вспышки внутрибольничного ИА могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus spp.* в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции и пр.

#### Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода не определена. У некоторых пациентов до появления клинических признаков ИА выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа. При ИА первичное поражение легких выявляют у 90–98% больных, придаточных пазух носа — у 2–10%. *Aspergillus spp.* ангиотропны, что приводит к частой (5–30%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки ИА легких неспецифичны. Наиболее частыми являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела > 38 °С (70–90%), непродуктивный кашель (50–75%), одышка (40–55%), боли в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Характерно прогрессирование симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной терапии и респираторной поддержки. Иногда проявления ИА напоминают признаки тромбоза ветвей ЛА: внезапно возникшие боли в груди и выраженная одышка.

При хронической гранулематозной болезни типичные проявления локального и системного воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственным проявлением заболевания служат изменения на рентгенограмме или КТ легких.

#### Диагностика

Важнейшее условие успешного лечения ИА — ранняя диагностика, которая у больных с факторами риска должна быть проведена в течение 24 ч с момента выявления клинических признаков. Диагноз ИА следует подтвердить с помощью лабораторных исследований. Основные методы диагностики: КТ

легких и бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопией с окраской калькофлюором белым, посевом и определением галактоманнана, компонента клеточной стенки *Aspergillus*, методом *Platelia Aspergillus, Bio-Rad*).

Рентгенография — неэффективный метод диагностики ИА легких, ее применение не показано. У гематологических больных при КТ легких обычно выявляют характерные для пневмонии неспецифичные очаговые (50–70%), инфильтративные (30–50%), диффузные (20–40%) изменения, у < 1/4 больных — очаги деструкции и полости в легких, еще реже — симптом «ореола». В раннем периоде после трансплантации легких (≤ 3 мес.) чаще выявляют симптом «деревя в почках» и утолщение стенки бронхов, в позднем — очаги в ткани легких. У больных ХОБЛ, пациентов ОРИТ на КТ обычно выявляют неспецифичные изменения. Характерный КТ-признак ИА придаточных пазух носа — деструкция костей в области поражения.

Ранняя (≤ 24 ч) бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ — необходимое условие эффективной диагностики ИА. Характерный лабораторный признак ИА — выявление при микроскопии БАЛ, мокроты и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Микроскопию и посев БАЛ и других респираторных субстратов для выявления *Aspergillus spp.* необходимо проводить повторно, поскольку диагностическая чувствительность этих методов невелика.

Следует отметить, что даже при диссеминированном ИА возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышают 80%, что существенно выше результатов исследования сыворотки крови. Определение галактоманнана в сыворотке крови можно использовать у гематологических пациентов, у других больных — только в БАЛ. Оптимальный диагностический индекс оптической плотности теста *Platelia Aspergillus* в БАЛ не определен: при использовании показателя 0,5 повышается чувствительность теста, при 1,0 — специфичность. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных ЛС (например, пиперациллина/тазобактама), а также с перекрестными реакциями с экзоантигенами 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.

Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту.

При внелегочной локализации диагноз устанавливается на основании исследования материала из очага поражения. Аспергиллез центральной нервной системы (ЦНС) необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с ИА другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

#### Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- определение галактоманна в БАЛ, сыворотке крови, спинномозговой жидкости (тест *Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad*);
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические питательные среды БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биоптата с импрегнацией серебром по Гомори—Грокотту.

**Критерии диагностики:** диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ-признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии либо посеве респираторных субстратов и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

#### Лечение

Лечение ИА должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей. Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными — позаконазол, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В. Рутинное применение комбинированной терапии не рекомендовано.

Обычно лечение ИА начинают с применения вориконазола внутривенно в течение 3–7 дней, но при стабильном состоянии пациента возможен начальный пероральный прием. При использовании вориконазола и других азолов всегда необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450 (ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния проводят на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы

(мукоормикоз), взаимодействие с другими ЛС (часто), особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus spp.* (редко). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин) либо позаконазол.

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью.

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. Однако больным с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

#### Препарат выбора:

- вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг в сутки в 2 приема (А I); у детей (2–12 лет): внутривенно 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг в сутки или перорально 18 мг/кг в сутки (максимально 700 мг в сутки).

#### Альтернативные препараты:

- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки (В II);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (В II).

#### При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с анидулафунином, каспофунгином или микафунгином (В II); позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

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

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

Основной причиной легочных кровотечений при ИА считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus spp.* поражение сосудов. Легочные кровотечения обычно возникают после завершения периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами

протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах ИА. Частота осложнений при проведении оперативного вмешательства во время нейтропении невелика. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков. При внелегочном аспергиллезе (ЦНС, придаточные пазухи и пр.) хирургическое удаление пораженных тканей – обязательное условие успешного лечения.

Удаление одиночных очагов поражения легких одновременно с вторичной антифунгальной профилактикой уменьшает риск рецидива ИА. В этих случаях хирургическое вмешательство проводят после завершения периода нейтропении и стабилизации состояния больного на фоне антифунгальной терапии.

### Прогноз

Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед. после начала заболевания. При проведении раннего адекватного лечения летальность в настоящее время составляет 10–20%. Прогностически благоприятными факторами являются ранняя диагностика с применением бронхоскопии, использование вориконазола, а также проведение антифунгальной профилактики рецидива.

Более 80% связанных с ИА летальных исходов возникает в течение 3 мес. после начала заболевания. Летальность зависит от активности «фонового» заболевания или состояния, а также распространенности либо локализации заболевания. Кроме того, прогностически неблагоприятным является сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

### Профилактика

В настоящее время эффективность первичной антифунгальной профилактики в РКИ установлена лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития ИА: при длительной выраженной нейтропении, алло-ТГСК и трансплантации легких, а также хронической гранулематозной болезни. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики ИА не разработаны.

При длительной ( $\geq 10$  суток) выраженной ( $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтропении препаратом выбора является позаконазол 600 мг в сутки (А I), альтернативными – вориконазол или эхинокандины (С II). Профилактику продолжают до устойчивого завершения нейтропении ( $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

После алло-ТГСК всем пациентам показана первичная антифунгальная профилактика, начиная с режима кондиционирования (А I). В раннем посттрансплантационном периоде используют внутривенно ЛС (вориконазол внутривенно 8 мг/кг в сутки или перорально 400 мг в сутки [А II]) или эхинокандины (С II). При отсутствии острой реакции «трансплантат против хозяина» профилактику продолжа-

ют до Д+75 (С III). При развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV стадии или требующий лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» препаратом выбора является позаконазол 600 мг в сутки (А I). Применение позаконазола продолжают до прекращения иммуносупрессивной терапии и восстановления иммунного статуса (В III). При развитии кишечной реакции «трансплантат против хозяина» и/или диареи целесообразно мониторирование уровня позаконазола в плазме крови (В II) или применение внутривенно ЛС (вориконазол, эхинокандины) (С II). Не рекомендуется профилактическое применение амфотерицина В и флуконазола (D I), а также кетоконазола, нистатина и натамицина (D I). После трансплантации легких используют вориконазол внутривенно или перорально 400 мг в сутки (В II) и липидный либо обычный амфотерицин В ингаляционно (В II). Профилактику продолжают от 4 до 6 мес. в зависимости от наличия факторов риска.

При хронической гранулематозной болезни обычно применяют итраконазол или вориконазол с учетом возможного лекарственного взаимодействия и гепатотоксичности (В II).

Для профилактики рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии используют противогрибковые ЛС и хирургическое удаление очагов поражения. У гематологических больных профилактику рецидива проводят после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, приводящей к нейтропении или выраженной иммуносупрессии. Обычно используют вориконазол или позаконазол, реже – эхинокандины. Азолы назначают по окончании применения цитостатиков; эхинокандины – после развития нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении ( $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или выраженной иммуносупрессии. Если прогнозируется длительная нейтропения, используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

При использовании вориконазола следует избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы и другие методы снижения вероятности развития рака кожи. У иммунокомпрометированного пациента общая продолжительность применения вориконазола не должна превышать 12 мес.

### Хронический аспергиллез легких

ХАЛ – сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллему, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый ИА. Наиболее распространенный вариант ХАЛ – хронический кавернозный аспергиллез, который без лечения может осложниться развитием фиброза легких, другие варианты этой патологии встречаются реже.

Согласно экспертным оценкам, в мире ~ 3 млн больных ХАЛ, из них ~ 1,2 пациента с туберкулезом. Распространенность ХАЛ в РФ – 36,6 : 100 000 на-

селения в год, в других странах этот показатель варьирует в пределах 1–173 : 100 000 населения в год.

ХАЛ был описан в 1848 г., амфотерицин впервые применили для лечения ХАЛ, возникшего на фоне кавернозного туберкулеза.

Основные возбудители — *A. fumigatus*, реже *A. niger* и *A. flavus*. Возбудители обычно чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам (таблица). Однако, в отличие от ИА, при длительном лечении возможно развитие устойчивости возбудителей к азольным антимикотикам.

ХАЛ, в отличие от ИА, возникает преимущественно у пульмонологических больных без выраженного иммунодефицита. Основным «фоновым» заболеванием является туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз. При кавернозном туберкулезе риск развития ХАЛ ~ 20%, некавернозном ~ 2%. Другие «фоновые» заболевания — ХОБЛ, саркоидоз, бронхиальная астма (БА), буллезная эмфизема, а также ранее перенесенные деструктивная пневмония, пневмоторакс и опухоль легкого. Возможно сочетание ХАЛ и АБЛА. Многие больные до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы сГКС. Характерный иммунологический признак ХАЛ — низкие показатели индуцированного интерферона (IFN)- $\gamma$ . Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде, в т. ч. в жилых и производственных помещениях. Обычно ХАЛ возникает в возрасте 40–70 лет, чаще у мужчин.

#### Клинические проявления

ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее деструктивное заболевание, которое обычно начинается с верхней доли легких. Основной радиологический признак — наличие полости в легких. Значительно реже выявляют ранний признак ХАЛ — одиночные нодулярные образования, обычно позитивные на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), их нередко путают с туберкулемой или опухолью легкого. Примерно у 25% больных выявляют аспергиллему или «грибной шар», которая представляет собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus* spp. Очень редко полости легких бывают заполнены другими грибами, например *S. apiospermum* или мукормицетами, а также некоторыми бактериями, например *Actinomyces* spp.

По определению, продолжительность ХАЛ составляет  $\geq 3$  мес. Наиболее частые пульмональные симптомы — продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, общие — субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела. ХАЛ часто принимают за туберкулез и назначают неэффективную в этих случаях противотуберкулезную терапию. Вместе с тем туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз — основные «фоновые» заболевания у больных ХАЛ.

**Нодулярный аспергиллез** — редкая форма ХАЛ, на КТ напоминающая туберкулему, ревматоидный

узелок или карциному легкого. Нодулярный аспергиллез — ранняя форма ХАЛ, протекает бессимптомно. Диагностируют при гистологическом исследовании биоптата или операционного материала, при котором обычно не выявляют инвазивное поражение окружающей легочной ткани.

**Одиночная аспергиллема** — содержащая «грибной шар» одиночная полость, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза у иммунокомпетентного пациента с минимальными симптомами и без радиологических признаков прогрессии в течение  $\geq 3$  мес. наблюдения. Обычно вначале возникает колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, а лишь затем аспергиллема. В большинстве случаев аспергиллему выявляют в верхней доле правого легкого (50–75%), реже — в верхней доле левого легкого (20–30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергиллемы проходят спонтанно, без лечения, у других пациентов возможно прогрессирование с развитием других вариантов ХАЛ.

**Хронический кавернозный аспергиллез** — одна или несколько полостей, содержащих аспергиллему, с микробиологическим либо серологическим подтверждением аспергиллеза, у пациента с пульмональными или системными симптомами и радиологическими признаками прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза) в течение  $\geq 3$  мес. наблюдения. Это самый распространенный вариант ХАЛ.

Вначале заболевание протекает обычно бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 10–20% — легочное кровотечение. Кроме того, распространенными осложнениями являются фиброз и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием подострого ИА или специфического плеврита. Риск развития подострого ИА повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение сГКС и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергиллемах.

**Хронический фиброзирующий аспергиллез** — осложненный вариант хронического кавернозного аспергиллеза с формированием фиброза в  $\geq 2$  долях легких и нарушением функции внешнего дыхания. Фиброз может развиваться как с уплотнением ткани легкого, так и с формированием полостей с фиброзом окружающей ткани. Наиболее часто протекает с периодическими обострениями, нарастанием синдрома воспаления и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

**Подострый ИА** (прежнее название — хронический некротизирующий аспергиллез) развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями

функции фагоцитов и Т-клеток, редко – у иммунокомпетентных людей. Факторы риска – СПИД, применение ГКС при ХОБЛ, использование иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), сахарный диабет, алкоголизм, хроническая гранулематозная болезнь.

Характеризуется прогрессирующим течением на протяжении 1–3 мес. Клинические симптомы характерны, но неспецифичны. Обычно развивается продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела нехарактерно, может быть субфебрилитет. Боли в груди нехарактерны. Осложнения – распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т. д., а также требующее хирургического вмешательства легочное кровотечение. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИА легких, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов. На КТ выявляют различные изменения (полости, инфильтраты с формированием абсцессов и пр.). При гистологическом исследовании биоптата или операционного материала определяют инвазивное поражение легочной ткани, при серологическом исследовании – положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ или сыворотке крови.

#### Диагностика

Основные методы диагностики ХАЛ – КТ легких и определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. В ходе обследования необходимо исключить наличие ИА легких, а также провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом.

При КТ легких следует учитывать фоновое пульмонологическое заболевание, проявления ХАЛ, а также возможную сопутствующую бактериальную инфекцию. У больных ХАЛ обычно выявляют одну или несколько полостей либо очагов в легких. При нодулярном аспергиллезе выявляют один или несколько очагов, похожих на туберкулему либо карциному легкого. КТ-признак аспергиллемы – одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»). Для хронического кавернозного аспергиллеза характерно наличие КТ-признаков прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза, утолщение плевры). Хронический фиброзирующий аспергиллез отличается прогрессирующим фиброзом в  $\geq 2$  долях легких. При подостром ИА на КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергиллемы, окруженных зоной воспаления. Для хронической гранулематозной болезни наличие полостей нехарактерно: чаще выявляют двусторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей легочной стенки.

Чувствительность определения специфического иммуноглобулина (Ig) G к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет  $\sim 90\%$ . Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200–2 000 ЕД/л), иногда определяют специфический IgE. При подостром ИА эффективно определение галактоманнана (*Platelia Aspergillus*) в БАЛ, менее эффективно – в сыворотке крови.

При микроскопии и посеве БАЛ или мокроты *Aspergillus spp.* выявляют у 25–80% пациентов. Необходимы повторные исследования с применением специфических микологических методов окраски и питательных сред. Определение вида *Aspergillus* играет роль при назначении антимикотиков (редкие виды могут быть устойчивы к азолам). При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХАЛ – исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики.

#### Методы диагностики:

- КТ легких;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (тест *Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad*);
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики:** хроническое ( $\geq 3$  мес.) заболевание, наличие КТ-признаков ХАЛ, наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале либо выделение *Aspergillus spp.* при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты.

#### Прогноз

ХАЛ нередко диагностируют поздно и лечение проводят неадекватно. Кроме того, прогноз зависит от варианта ХАЛ. При нодулярном аспергиллезе и одиночной аспергиллеме прогноз благоприятный при адекватном лечении. Про более тяжелых вариантах ХАЛ летальность в первые 6 мес. после диагноза составляет 15–30%. Наиболее частые непосредственные причины смерти – бактериальная пневмония и легочное кровотечение.

#### Лечение

Лечение состоит из хирургического удаления очагов поражения, длительного применения противогрибковых ЛС, а также лечения «фоновых» заболеваний и уменьшения ятрогенной иммуносупрессии.

Больные ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива.

Хирургическое удаление — основной метод лечения нодулярного аспергиллеза и одиночной аспергиллемы, а также важный компонент комплексного лечения других вариантов ХАЛ. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей, до и после оперативного лечения применяют вориконазол или итраконазол. Хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния больного и выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергиллемы. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.

Основу антимикотической терапии составляет пероральное применение азольных препаратов. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес. эффективно у ~ 60% больных ХАЛ. Позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Необходимо учитывать возможное взаимодействие азолов с другими ЛС. Например, при назначении азолов следует отменить рифампицин и другие индукторы ферментов цитохрома P450 (антациды и H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация азолов в плазме и тканях обычно не достигается. Кроме такого лекарственного взаимодействия, причинами неэффективности лечения могут быть особенности фармакокинетики азолов (показано определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus spp.*, которая развивается чаще, чем при ИА.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также обычный или липидный амфотерицин В назначают внутривенно при неэффективности пероральных азолов. Эффективность применения эхинокандинов и полиенов в течение 2–4 нед. ~ 60%, но длительное внутривенное применение затруднительно, а использование полиенов затрудняет нефротоксичность.

Альтернативный метод лечения — внутриполостное введение амфотерицина В. Описаны единичные случаи успешного длительного применения IFN-γ.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы ГКС.

У больных ХАЛ часто развивается острая или хроническая бактериальная инфекция, обусловленная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* или анаэробами, которая требует применения антибактериальных ЛС.

#### Препараты выбора:

- вориконазол перорально 400 мг в сутки (А II);
- итраконазол раствор для приема внутрь или капсулы по 400 мг в сутки (А II);
- позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

#### Альтернативные препараты:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки (С III);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки (С II);
- микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (В II);
- амфотерицин В внутривенно 0,6–1,0 мг/кг (С III);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (В III);
- внутриполостное введение амфотерицина В по 20–50 мг в 10–20 мл 5% глюкозы (С II).

#### Аспергиллез бронхов

Поражение *Aspergillus spp.* трахеи и бронхов нередко выявляют при ИА, ХАЛ и АБЛА. Изолированный аспергиллез бронхов — редкое заболевание. Выделяют инвазивный трахеобронхит, который возникает в зоне анастомоза после трансплантатов легких, и хронический аспергиллез бронхов у больных муковисцидозом, ХОБЛ и БА, а также других пациентов с бронхоэктазами.

Возбудитель — *A. fumigatus*, реже — *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и пр.

Факторы риска: инвазивный трахеобронхит — трансплантация легких, хронический аспергиллез бронхов — бронхоэктазы, применение ингаляционных и системных ГКС, иммуносупрессоров, а также дефицит связывающего маннозу лектина. Хронический аспергиллез бронхов обычно возникает в возрасте 40–60 лет, чаще у женщин.

Впервые аспергиллез бронхов был выявлен и описан в 1890 г. при аутопсии ребенка с муковисцидозом.

#### Клинические проявления

Выраженность и течение зависят от варианта заболевания, а также степени иммуносупрессии, при нарастании которой возможно прогрессирование заболевания с развитием ХАЛ или гематогенной диссеминации с поражением ЦНС и внутренних органов.

При инвазивном трахеобронхите после трансплантации легких в зоне анастомоза обычно возникают псевдомембранозные или язвенные изменения, которые выявляют при бронхоскопии. Вначале симптомы отсутствуют, затем возникают повышение температуры тела, кашель, одышка и кровохарканье.

Хронический аспергиллез бронхов сопровождается постоянным кашлем с обильной, нередко окрашенной мокротой, в которой могут быть темные включения. Одышку, часто выраженную, отмечают у половины больных. Характерны обострения с нарастанием респираторных симптомов и повышением температуры тела, при которых неэффективна антибактериальная терапия. Во время обострения на рентгенограммах часто выявляют ателектазы в нижних долях легких. По мере прогрессирования заболевания нарастают дыхательная недостаточность, общая слабость и снижение массы тела. Кровохарканье возникает редко. Характерным

признаком заболевания является наличие в мокроте крупных мукоидных пробок, содержащих мицелий *Aspergillus*.

#### Диагностика

В ходе обследования необходимо исключить ИА, ХАЛ и АБЛА, при которых частота поражения трахеи и бронхов у разных категорий больных может достигать 15–50%. Кроме того, необходимо различать аспергиллезный бронхит и бессимптомную колонизацию дыхательных путей *Aspergillus spp.* Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии при характерной эндоскопической картине (воспалительная инфильтрация и гиперемия слизистой оболочки, некротические изъязвления, псевдомембранозные изменения) и выявлении *Aspergillus spp.* в БАЛ.

#### Методы диагностики:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белыми и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики:** характерные изменения при бронхоскопии, выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале либо выделение *Aspergillus spp.* при посеве БАЛ, мокроты, биопсийного материала.

#### Лечение

При инвазивном трахеобронхите обычно применяют вориконазол или раствор итраконазола для приема внутрь в сочетании с ингаляциями обычного либо липидного амфотерицина В. При неэффективности антифунгальной терапии проводят хирургическое удаление пораженных тканей в зоне анастомоза.

При хроническом аспергиллезе бронхов основа лечения — пероральное применение вориконазола или итраконазола. Средняя продолжительность применения антимикотиков — 4 мес. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственное взаимодействие. Важными условиями успешного лечения являются отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, эффективное лечение «фонового» заболевания и сопутствующих бактериальных инфекций. Описаны рецидивы аспергиллеза бронхов после эффективной начальной терапии, поэтому эти пациенты нуждаются в наблюдении.

#### Препараты выбора:

- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) либо 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- итраконазол 400 мг в сутки (В II).

#### Аспергиллезный плеврит

Аспергиллезный плеврит встречается реже других вариантов аспергиллеза легких. Впервые описан в 1842 г.

Возбудитель — *Aspergillus fumigatus*; описаны единичные случаи плеврита, обусловленного *A. flavus*. Аспергиллезный плеврит обычно 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 ИА легких или аспергиллемы, а также при попадании конидий *Aspergillus spp.* в плевральную полость в ходе оперативного вмешательства или инвазивной диагностической процедуры. Наконец, плеврит может развиваться при прогрессировании ИА легких.

#### Клинические проявления

Симптомы неспецифичны и не отличаются от признаков бактериального плеврита. Течение хроническое, выраженность проявлений заболевания зависит от наличия ИА легких, степени иммунодефицита.

#### Диагностика

#### Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия плевральной жидкости с окраской калькофлюором белым и ее посев на микологические питательные среды.

**Критерии диагностики:** наличие КТ- или рентгенографических признаков плеврита, выявление мицелия *Aspergillus spp.* при микроскопии и/или выделение *Aspergillus spp.* при посеве плевральной жидкости.

В ходе диагностики необходимо исключить или подтвердить наличие ИА легких.

#### Лечение

Обычно используют сочетание медикаментозного и хирургического лечения. Антимикотики применяют длительно, некоторые больные нуждаются в пожизненной антифунгальной терапии. Наиболее часто применяют вориконазол или итраконазол. Показанием к оперативному вмешательству является неэффективность консервативного лечения. Описано несколько вариантов хирургического лечения аспергиллезного плеврита (плеврэктомия, торакопластика и пр.). Обязательно применение системных антимикотиков до, во время и после оперативного вмешательства. Описано применение повторных внутриплевральных инфузий амфотерицина В, разведенного в 5%-ном растворе глюкозы. В настоящее время этот метод не используют, поскольку внутриполостное введение даже небольших доз амфотерицина В может сопровождаться развитием химического ожога.

#### Препараты выбора:

- 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 в сутки (масса тела < 40 кг) либо 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);

- раствор итраконазола для приема внутрь по 400 мг в сутки (В II).

### Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА возникает у больных БА и муковисцидозом, способствует развитию бронхоэктазов, фиброза легких и прогрессированию дыхательной недостаточности. АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.* Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит.

У взрослых больных БА частота АБЛА составляет 1–3,5%, у подростков и взрослых пациентов с муковисцидозом – 12–15%.

Распространенность АБЛА в РФ – 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьируется в пределах 0,8–11,9 : 100 000 населения в год.

Впервые АБЛА описали в 1952 г.

Возбудитель – *Aspergillus fumigatus* (> 95%), редко – другие *Aspergillus spp.* Возникновению АБЛА способствуют врожденная предрасположенность, для которой характерно снижение количества и/или активности специфических CD4<sup>+</sup> Th2-клеток в крови, а также хроническая колонизация *Aspergillus spp.* дыхательных путей. В бронхах возникают мукоидные пробки, содержащие *Aspergillus spp.*, что способствует развитию бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов. Хроническое воспаление приводит к возникновению проксимальных бронхоэктазов и фиброза легких.

### Клинические проявления

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов. Основными признаками обострения АБЛА являются приступы удушья, повышение температуры тела, боли в грудной клетке и кашель с мокротой, содержащей коричневые включения и слизистые пробки. При рентгенографии выявляют «летучие» инфильтраты в легких, при микроскопии мокроты – мицелий или другие элементы грибов *Aspergillus*.

Выделяют 5 стадий АБЛА: острую, ремиссию, обострение, ГКС-зависимую и фиброз. Следует отметить, что данная классификация применима преимущественно к пациентам, у которых АБЛА развился на фоне БА. У больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии обычно выделить не удается. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от сГКС, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности.

### Диагностика

Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса и «фонового» заболевания. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения сГКС; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом «кольца»). Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы, а также фиброз и утолщение плевры. КТ – более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

При исследовании функции внешнего дыхания на ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания – сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить *Aspergillus spp.*, что свидетельствует о микотической колонизации дыхательных путей.

Эозинофилию крови > 0,4 × 10<sup>9</sup>/л выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, а во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно > 1 000 мкг/л. Во время ремиссии на поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или БА без АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий необходимо обследовать жилые и производственные помещения, чтобы исключить контаминацию грибами рода *Aspergillus*.

#### Критерии диагностики при БА:

- бронхообструктивный синдром;
- уровень общего IgE, определяемый в сыворотке крови, > 417 МЕ/мл;
- выявление специфического IgE и/или IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

#### Критерии диагностики при муковисцидозе:

- острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE > 500 ЕД/мл;
- наличие специфических IgE к *Aspergillus* или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- один из признаков:

- наличие специфических IgG к *Aspergillus*;
- изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии.

### Лечение

В острой стадии АБЛА основой лечения является применение сГКС. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких преднизолон назначают по 0,5–2,0 мг/кг в сутки в течение 7–14 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата снижают и продолжают его 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 вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению азолов являются зависимость от ГКС, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение азолов у таких больных позволяет достоверно уменьшить применение системных ГКС, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственное взаимодействие, в т. ч. с ГКС.

Применение иГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу сГКС, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения сГКС и иГКС, азола для предотвращения фиброза легких не определена.

Есть описания эффективного применения антагонистов лейкотриенов, антител к IgE, а также иммунотерапии с антигенами *Aspergillus*, но эффективность и безопасность этих методов не была определена в РКИ.

Удаление *Aspergillus spp.* из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.

#### Препараты выбора:

- вориконазол перорально 400 мг в сутки (А II);
- итраконазол 200–400 мг в сутки (А II).

### Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистную пневмонию вызывает *Pneumocystis jirovecii*, прежнее название — *Pneumocystis carinii*. Возбудителя длительное время относили к простейшим, с 1988 г. его причисляют к царству грибов.

*P. jirovecii*, в отличие от других микромицетов, не растет на обычных питательных средах *in vitro*. В связи с отсутствием эргостерола в клеточной мембране *P. jirovecii* устойчив к полиеновым и азольным

антимикотикам. Особенность *P. jirovecii* — чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам. Кроме того, пневмоцисты отличаются нестойкостью клеточной стенки, малым количеством rRNA 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 — *P. jirovecii*. Возбудитель распространен повсеместно.

Пневмоцистная пневмония впервые была описана у недоношенных и истощенных младенцев после Второй мировой войны. В 1960–1970 гг. возникала преимущественно у гематологических пациентов, позднее — у больных СПИД. До широкого внедрения в практику первичной профилактики и эффективной антиретровирусной терапии пневмоцистная пневмония развивалась у 70–80% больных СПИД. Летальность при лечении составляла 20–40%. Применение первичной профилактики и высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет снизить частоту развития пневмоцистной пневмонии до 2–3 случаев на 100 человеколет. Вместе с тем в настоящее время у больных СПИД ежегодно возникает > 400 000 случаев пневмоцистной пневмонии, из которых примерно 200 000 заканчивается летальным исходом.

Распространенность пневмоцистной пневмонии у больных СПИД в РФ составляет 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьируется в пределах 0,8–11,9 : 100 000 населения в год.

Факторы риска — СПИД; злокачественные новообразования (острый лимфобластный лейкоз, лимфомы); ТГСК; применение стероидов (например, преднизолона в дозе > 0,3 мг/кг в сутки в течение > 3 нед.), иммуносупрессоров (анти-ФНО, ритуксимаб, алемтузумаб и пр.) и цитостатиков; цитомегаловирусная инфекция; лимфоцитопения; хронические заболевания легких; контакт с больным пневмоцистной пневмонией.

### Клинические проявления

Инфицирование происходит ингаляционным путем от человека к человеку, обычно в раннем детстве. У 60–90% здоровых детей в возрасте 2–4 лет выявляют антипневмоцистные антитела в сыворотке крови. Пневмоцистоз возникает вследствие первичного инфицирования или реинфекции, но чаще — реактивации возбудителя при иммуносупрессии. Первичная инфекция обычно протекает бессимптомно или как легкая респираторная инфекция.

Пневмония, основной клинический вариант пневмоцистоза, характеризуется прогрессирующей одышкой сначала при нагрузке, а затем в покое, лихорадкой и сухим непродуктивным кашлем. Скорость развития симптомов зависит от выраженности

иммуносупрессии. При СПИД заболевание обычно развивается медленнее (3–5 нед.), чем у других иммунокомпрометированных пациентов (1–2 нед.). У 10–30% больных СПИД и 30–70% других пациентов пневмоцистная пневмония сочетается с бактериальной, вирусной или микотической пневмонией либо туберкулезом легких.

При пневмоцистозе возможны экстрапульмональные поражения практически любых органов, чаще печени, лимфатических узлов или головного мозга. Обычно экстрапульмональные поражения встречаются при неконтролируемой ВИЧ-инфекции и без профилактики. Экстрапульмональные поражения могут возникать вместе с пневмонией или при ее отсутствии. Клинические проявления экстрапульмональных поражений неспецифичны, не отличаются от таковых при инфекциях другой этиологии и определяются преимущественно локализацией процесса.

### Прогноз

Без лечения заболевание прогрессирует, развивается дыхательная недостаточность с летальным исходом. Адекватная терапия котримоксазолом при начале лечения до развития выраженной дыхательной недостаточности эффективна у 70–90% больных СПИД и у 50–75% пациентов без ВИЧ-инфекции.

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 суток у больных СПИДом составляет 50–70%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 55–85%.

Предикторами летального исхода при СПИД являются показатели: АРАСНЕ II > 17, CD4+Т-лимфоцитов < 150 кл/мкл, содержание альбумина сыворотки крови < 25 г/л, рН < 7,35, а также респираторный дистресс-синдром. Предикторами летального исхода у пациентов без ВИЧ-инфекции являются отсутствие ремиссии новообразования, поражение > 4 долей легких, множественные курсы полихимиотерапии в прошлом и применение вазопрессоров.

### Диагностика

Диагноз устанавливают при наличии у больного факторов риска, КТ или рентгенографических признаков пневмоцистной пневмонии и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах либо биоптате легкого. Результаты микроскопии мокроты могут быть ложноотрицательными. Поэтому при высокой вероятности пневмоцистной пневмонии необходимы повторные исследования окрашенных мазков. Серологические методы диагностики не разработаны.

Результаты рентгенографии легких во многом зависят от стадии болезни во время исследования. Обычно выявляют двустороннее поражение легких (80–90%), альвеолярно-интерстициальную ин-

фильтрацию (60–80%), реже – плеврит (10–20%) и пневмоторакс (5–10%). КТ позволяет выявить патологические изменения, не определяемые на рентгенограмме: по типу «матового стекла» (80–90%), инфильтраты (20–40%), очаговые поражения (10–30%) и лимфаденопатию (5–20%).

Проведение бронхоскопии и БАЛ значительно повышает эффективность диагностики пневмоцистной пневмонии.

Возбудителя пневмоцистоза выявляют при микроскопии респираторных субстратов или биоптатов, поскольку на обычных питательных средах он не растет. У большинства больных (70–90%) диагноз устанавливают на основании результатов исследования БАЛ или индуцированной мокроты. Биопсия легкого обычно не требуется. При рутинных методах окраски, например гематоксилином и эозином, скопления возбудителя в БАЛ, мокроте и биоптате определяют как однообразные ячеистые массы.

Диагностически значимые зрелые формы пневмоциста хорошо выявляются при окраске калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином и пр. По Граму пневмоцисты окрашиваются непостоянно. Применение иммунофлюоресцентных окрасок повышает эффективность диагностики. Диагностическая чувствительность исследования окрашенных мазков спонтанной мокроты низкая, индуцированной мокроты – 50–90%, БАЛ – 90–99%, биоптатов легкого – 95–100%.

Исследование газов крови обязательно при подозрении на пневмоцистную пневмонию, для которой характерны гипоксемия, гипокапния и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода.

#### Методы диагностики:

- рентгенография или КТ легких;
- исследование газов крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия БАЛ, мокроты с окраской калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином, тест *Monofluo (Bio-Rad)*;
- гистологическое исследование биоптатов с окраской по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики:** рентгенографические или КТ-признаки пневмоцистной пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии, гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

### Лечение

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Показана изоляция от других иммунокомпрометированных пациентов.

Эффективность лечения во многом зависит от выраженности дыхательной недостаточности и степени иммунодефицита. Лечение можно начинать до получения окончательного диагноза, поскольку пневмоцисты сохраняются в респираторных субстратах 3–5 дней при эффективной терапии.

Важное условие успешного лечения — устранение или уменьшение действия факторов риска (иммуносупрессии и пр.).

Препаратом выбора является котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм). При тяжелом течении пневмоцистоза котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) вводят внутривенно, при умеренном или легком — *per os*. У больных с нарушением функции почек необходима модификация дозы котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма). При тяжелой дыхательной недостаточности (парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) < 70 мм рт. ст.) в первые 72 ч лечения применяют преднизолон. Обычно его назначают по 40 мг 2 раза в сутки в течение 1–5 дней, затем по 40 мг в сутки в 6–10-й дни и по 20 мг в сутки в 11–21-й дни.

Основное препятствие при лечении пневмоцистоза — нежелательные явления, возникающие у 20–85% больных. При использовании котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма) — это кожная сыпь (30–55%), повышение температуры тела (30–40%), лейкопения (30–40%), тромбоцитопения (15%), тошнота, рвота, азотемия и пр. Наиболее выраженные нежелательные явления возникают на 6–10-е сутки применения котримоксазола (сульфаметоксазола триметоприма). У больных СПИД нежелательные явления отмечают чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. До 25% больных СПИДом не получают полный курс лечения котримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом) в связи с развитием нежелательных явлений. Обычно до отмены котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма) 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 к применению альтернативных препаратов. Следует отметить, что использование альтернативных препаратов также может сопровождаться нежелательными явлениями. Например, при использовании пентамидина отмечают гипотензию, гипогликемию, панкреатит, аритмию, цитопению, тошноту, рвоту, кожные реакции и неврологические симптомы. При использовании 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, в т. ч. ассоциированная с *Clostridium difficile*, тошнота, рвота и гемолиз. Поэтому лечение должно сопровождаться мониторингом медикаментозной токсичности и проведением лабораторных анализов для оценки функций печени, почек, поджелудочной железы и пр.

Эффективность терапии оценивают по клиническим признакам и показателям содержания газов крови. Положительные изменения на рентгенограмме появляются позднее. Среднее время ответа на лечение — 4–10 дней. У больных, не получающих ГКС, в первые 2–5 суток после начала антимикробной терапии нередко снижается (обратимо)  $pO_2$  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 цитомегаловирусную пневмонию, а также сопутствующий фиброз легких, ХОБЛ, новообразования и пр. При отсутствии эффекта или при ухудшении состояния больного в течение 4–8 дней лечения котримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом) назначают альтернативные препараты.

#### Препараты выбора:

- котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 10–20 мг/кг в сутки внутривенно или перорально в 3–4 введения в течение 14–21 дня (А I);
- при тяжелой дыхательной недостаточности ( $pO_2$  < 70 мм рт.ст.) — преднизолон по 80 мг в сутки с последующим снижением дозы (В II).

#### Альтернативные препараты:

- пентамидин по 4 мг/кг в сутки в течение 14–21 дня (В II);
- триметрексат по 45 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 21 дня в сочетании с фолиновой кислотой по 80 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 24 дней (В II);
- триметоприм по 3–4 мг/кг в сутки в течение 21 дня в сочетании с дапсоном по 100 мг в сутки в течение 21 дня (В II);
- примахин по 30 мг в сутки в течение 21 дня в сочетании с клиндамицином по 2 400 мг в сутки в течение 21 дня (В II).

#### Профилактика

Первичная и вторичная антимикробная профилактика резко снижает частоту возникновения или рецидива пневмоцистной пневмонии. Ее эффективность доказана в контролируемых исследованиях, вероятность развития пневмоцистной пневмонии на фоне адекватной профилактики очень низкая.

**Первичная профилактика** показана различным категориям больных с высоким риском развития пневмоцистоза: ВИЧ-инфицированным в стадии СПИД и детям, родившимся у ВИЧ-инфицированных матерей, больным с лимфоцитарными новообразованиями, реципиентам алло- и ауто-ТГСК, трансплантатов легких и сердца, а также детям с некоторыми первичными иммунодефицитами.

Препаратом выбора является котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 0,96 г 3 раза в нед. или по 0,48 г ежедневно, альтернативными — дапсон, атокванон или пентамидин в ингаляциях. Первичную профилактику следует продолжать до за-

вершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИД профилактика может быть прекращена при эффективной (в течение 3–6 мес.) высокоактивной антиретровирусной терапии (количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови > 200 кл/мкл). При неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность профилактики у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности иммуносупрессии. Например, профилактику начинают за 1–2 нед. до алло-ТГСК, ее продолжительность обычно составляет ≥ 6 мес. У других пациентов профилактику продолжают до завершения иммуносупрессии и восстановления иммунитета (количество CD4+ лимфоцитов > 200 кл/мкл).

**Вторичную профилактику** (рецидива) назначают всем иммунокомпрометированным больным после достижения ремиссии пневмоцистной пневмонии.

**Показания:**

- СПИД (при количестве CD4+ лимфоцитов < 200 кл/мкл);
- дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей, начиная с возраста 4–6 нед.;
- лечение острого лимфобластного лейкоза, злокачественных лимфом;
- алло- или ауто-ТГСК;
- трансплантация легких, сердца, печени и пр.;
- применение алемтузамаба, флударабина, ритуксимаба;
- длительное (дети > 4 нед., взрослые > 4 нед.) использование стероидов (преднизолон > 0,3 мг/кг в сутки);
- первичные иммунодефициты (тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта–Олдрича и пр.).

**Препарат выбора:**

- котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 0,96 г через день или по 0,48 г ежедневно (А II).

**Альтернативные препараты:**

- дапсон по 100 мг в сутки (А II);
- пентамидина аэрозоль по 300 мг в мес. – ингаляции с помощью небулайзера *Respirgard II*<sup>TM</sup> (*Marquest*) (В II);
- атокванон 1 500 мг в сутки (В II).

**Критерии прекращения профилактики:**

- у больных СПИД – эффективная (в течение 3–6 мес.) высокоактивная антиретровирусная терапия и количество CD4+ лимфоцитов > 200 кл/мкл;
- у других пациентов – прекращение иммуносупрессии и количество CD4+ 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.

## Криптококкоз легких

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. Возбудитель – *Cryptococcus neoformans*, очень редко – *C. albidus* и *C. laurentii*.

*C. neoformans* чувствителен к амфотерицину В и азольным антимикотикам, устойчив к эфинокандинам (таблица). Распространен повсеместно, сапрофитирует в почве, на некоторых растениях, в испражнениях птиц.

Основные факторы риска – выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИД, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакцией «трансплантат против хозяина» при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением ГКС и иммуносупрессоров. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Частота криптококкоза у больных СПИД составляет 4–30%. У иммунокомпетентных пациентов криптококкоз развивается редко. У женщин он возникает реже, чем у мужчин, у детей – реже, чем у взрослых. Заражение происходит ингаляционным путем.

## Клинические проявления

Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т. д.

У пациентов со СПИД основными признаками острого криптококкоза легких являются лихорадка (70–80%), кашель (60–70%), одышка (40–50%), снижение массы тела (40%), редко – боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммунокомпрометированных больных без СПИД возникают лихорадка (60%), общее недомогание (50%), боли в грудной клетке (40%), снижение массы тела (30%), одышка (25%), кашель (20%) и кровохарканье (5%). Для иммунокомпетентных пациентов характерны кашель (50%), боли в грудной клетке (45%), снижение массы тела (25%), лихорадка (25%) и кровохарканье (15%).

## Диагностика

Ранняя диагностика – важное условие успешного лечения. Основным методом диагностики криптококкоза служит выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ, спинномозговой жидкости, крови и других биосубстратов, а также биоптата из очагов поражения. Люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости должна быть произведена при любой локализации криптококковой инфекции.

Важное диагностическое значение имеет определение криптококкового антигена в сыворотке

крови и спинномозговой жидкости. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, *Pastorex Crypto Plus*, *Bio-Rad*) превышают 90%, в то время как чувствительность микроскопии спинномозговой жидкости 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 спинномозговой жидкости. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании, а также при редких инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с малым количеством антигена, присутствием иммунных комплексов и отсутствием капсулы у возбудителя.

Основными радиологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИД являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, у иммунокомпрометированных 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 *P. jirovecii*, *M. avium intracellulare*, у больных без СПИДа – *M. tuberculosis*.

#### Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, мочи, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови тестом латекс-агглютинации;
- люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости, ее микроскопия и посев спинномозговой жидкости.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови.

#### Лечение

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием больного и локализацией процесса. *C. neoformans* устойчив к эхинокандинам, первичная резистентность к основным препаратам для лечения криптококкоза (амфотерицину В, флуконазолу) встречается редко (таблица). При тяжелых клинических проявлениях лечение начинают с амфотерицина В, после стабилизации

состояния пациента переходят на флуконазол. При умеренно выраженной тяжести состояния больного лечение начинают с азольных ЛС.

Продолжительность терапии – 3–12 мес., в зависимости от выраженности иммуносупрессии. При длительном лечении возможно развитие вторичной резистентности к флуконазолу.

Обязательные условия успешного лечения – устранение или уменьшение выраженности факторов риска, например антиретровирусная терапия при СПИД. У больных СПИД антифунгальную терапию прекращают после исчезновения клинических и КТ-признаков, а также при эффективной в течение 3 мес. антиретровирусной терапии (количество CD4+ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Первичная антифунгальная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных не рекомендуется.

#### Препараты выбора:

- флуконазол 400–800 мг в сутки (А II);
- амфотерицин В внутривенно 0,5–1,0 мг/кг в сутки (В II).

#### Альтернативные препараты:

- вориконазол 400 мг в сутки (В II);
- итраконазол 200–400 мг в сутки (В II);
- позаконазол 800 мг в сутки (В II).

#### Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония обычно является проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированная кандидозная пневмония развивается очень редко, например при аспирации желудочного содержимого.

Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии, а обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки.

Возбудители – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei* – кандидозной пневмонии чувствительны *in vitro* к эхинокандинам и амфотерицину В (таблица). В России к флуконазолу чувствительны 77% изолятов, выделенных из нижних дыхательных путей, а к вориконазолу – 97%. Кандидозная пневмония может быть первичной, например образовавшейся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичной, возникшей в результате гематогенной диссеминации *Candida spp.* из другого источника. Первичная кандидозная пневмония возникает очень редко, вторичное поражение легких выявляют у 15–30% пациентов с острым диссеминированным кандидозом.

Факторы риска – аспирация желудочного содержимого, длительный агранулоцитоз.

#### Клинические проявления

Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальной пневмонии, кроме отсутствия эффекта от применения антибактериальных ЛС. Принципиально важно различать харак-

теризующуюся высокой летальностью кандидозную пневмонию 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 инвазивным кандидозом.

Летальность при кандидозной пневмонии у разных категорий больных составляет от 30 до 70%.

### Диагностика

Диагностика кандидозной пневмонии сложна. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

КТ легких – более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, но проведение КТ может быть затруднено из-за тяжести состояния больного. При КТ легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80–100% больных, связанные с сосудами очаги – у 40–50%, альвеолярную инфильтрацию – у 60–80%, симптом «воздушной бронхограммы» – у 40–50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» – у 20–30%, симптом «ореола» – у 10%.

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. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов либо глотки, не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии и показанием для назначения противогрибковых ЛС.

#### Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- повторные посевы крови;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала с обработкой калькофлюором белым;
- гистологическое исследование биоптата;
- посев биопсийного материала;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

#### Критерии диагностики:

- выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата легкого;
- признаки кандидемии, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с КТ- либо рентгенографическими признаками микоза легких.

### Лечение

Антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida spp.* в крови и других стерильных в норме субстратах (А II). Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), преимущество которых по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) и полиенами (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) доказано в РКИ. Итраконазол и позаконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь. При назначении противогрибковых ЛС необходимо учитывать результаты локальных эпидемиологических исследований.

В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры (А II). Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные ЛС (В II). Длительность терапии –  $\geq 2$  нед. после исчезновения клинических и радиологических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.). После завершения лечения показано наблюдение в течение  $\geq 2$  мес. для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

#### Препараты выбора:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки (А II);
  - каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки (А II);
  - микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (А II).
- #### Альтернативные препараты:
- вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг в сутки (В II);
  - флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг в сутки (С II);
  - липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (С II).

### Мукормикоз

Обусловленное мицелиальными (нитчатými) низшими грибами редкое заболевание у иммунокомпрометированных, преимущественно гематологических, больных. Прежнее название – зигомикоз.

Возбудители – *Rhizopus spp.* (*R. oryzae*, *R. microsporus*, *R. stolonifer*), *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* и *Mucor spp.* – распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются на пищевых продуктах и в гниющих растительных отходах. Полирезистентные патогены могут быть чувствительны *in vitro* к амфотерицину В и позаконазолу, устойчивы к эхинокандинам и прочим азолам (таблица).

Распространенность в РФ — 0,2 : 100 000 населения в год, сравнима с показателями в других странах.

Мукормикоз легких возникает преимущественно у гематологических больных с выраженной продолжительной нейтропенией и лимфоцитопенией после повторной цитостатической терапии и применения высоких доз ГКС, а также алло-ТГСК. Другие факторы риска — распространенные глубокие ожоги, декомпенсированный сахарный диабет, а также длительное лечение дефероксамином. У гематологических больных мукормикоз нередко развивается одновременно или после ИА.

Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя. Возбудитель попадает в легкие при вдыхании спор, значительно реже — в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации.

Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей.

При мукормикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются легкие (70% случаев), придаточные пазухи носа (20%), кожа и подкожная клетчатка (16%), а также ЦНС (14%).

### Клинические проявления

Мукормикоз легких обычно проявляется рефрактерным к антибиотикам широкого спектра действия повышением температуры тела  $> 38^{\circ}\text{C}$ , кашлем, болями в груди, реже — кровохарканьем или легочным кровотечением. Прогрессирование процесса может привести к поражению различных органов, которое выявляют у  $\geq 50\%$  больных. В этих случаях высока вероятность летального исхода в течение 2–4 нед. от начала заболевания.

### Прогноз

Прогноз при мукормикозе неблагоприятный: общая летальность составляет  $\sim 50\%$ , атрибутивная —  $\sim 40\%$ . Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью мукормицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

### Диагностика

Диагностика основана на выявлении мукормицетов в БАЛ или биоптате. Серологические методы диагностики не разработаны.

КТ-признаки мукормикоза легких неспецифичны. Наиболее часто определяют очаговые или инфильтративные изменения ( $> 80\%$ ), двусторонние (50%), гидроторакс (50%), а также симптом «ореола» или «обратного ореола» (30%).

Даже при распространенном мукормикозе легких возбудитель не всегда выделяют при микроскопии и посеве БАЛ, необходимы повторные исследования. Мукормицеты при микроскопии исследуемых биосубстратов выявляют чаще, чем при посеве.

#### Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, аспирата из придаточных пазух, биопсийного материала на микологические среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с окраской по Гомори—Грокотту.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением мукормицета при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

### Лечение

Обязательными условиями успешного лечения мукормикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГКС и пр.).

Лечение начинают с применения липидного комплекса амфотерицина В в сочетании с эхинокандинами, после стабилизации состояния пациента назначают позаконазол. При этом в течение первых 5 суток позаконазол применяют вместе с липидным комплексом амфотерицина В, а затем — только позаконазол. Лечение продолжают до исчезновения клинических и КТ-признаков инфекции, а также завершения периода нейтропении и выраженной иммуносупрессии.

#### Препараты выбора:

- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (А II);
- позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

#### Альтернативные препараты:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки (В III);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки (В II);
- микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (В II);
- амфотерицин В внутривенно 1–1,5 мг/кг в сутки (С II).

### Гиалогифомикоз

Редкое заболевание, обусловленное светлоокрашенными мицелиальными (нитчатými) грибами.

Основной возбудитель — *Fusarium spp.*, значительно реже — *Acremonium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*. Возбудители распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Устойчивые к флуконазолу и эхинокан-

динам полирезистентные патогены могут быть чувствительны *in vitro* к вориконазолу, позаконазолу и амфотерицину В (таблица).

Гиалогифомикоз легких наиболее часто развивается у больных гемобластозами с длительной нейтропенией (50–60%) или реципиентов аллогенных трансплантатов костного мозга (20–30%), реже – при декомпенсированном сахарном диабете, распространенных глубоких ожогах и пр.

Инфицирование обычно происходит ингаляционным путем, реже – через внутрисосудистый катетер. Одним из возможных источников возбудителя являются пораженные ногти при онихомикозе. Возбудители ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией.

### Клинические проявления

Заболевание обычно начинается как пневмония с рефрактерной к антибиотикам лихорадкой. Отличительной особенностью этого микоза является высокая частота гематогенной диссеминации с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. У 50% больных развивается характерное поражение кожи и подкожной клетчатки: болезненные эритематозные папулы или подкожные узелки с последующим образованием очага некроза в центре.

### Прогноз

Прогноз при гиалогифомикозе неблагоприятный. Например, при фузариозе общая летальность составляет ~ 50%, атрибутивная – ~30%. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью гиалогифомицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

### Диагностика

Диагностика основана на выявлении возбудителя при посеве БАЛ, биоптата, крови и фрагмента внутривенного катетера. Серологические методы диагностики не разработаны, возможны ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus*.

В отличие от возбудителей ИА и мукормицетов, *Fusarium spp.* часто (~ 50%) выявляют при посеве крови и биоптатов. Поэтому повторные посевы крови и биоптатов кожи из очагов поражения – важный компонент успешной диагностики этого микоза.

#### Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике – МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым БАЛ, биоптата, аспирата придаточных пазух носа и пр.;
- повторные посевы на микологические среды крови, дистального фрагмента внутривенного катетера, биоптата из очагов поражения;

- гистологическое исследование с окраской по Гомори–Грокотту биоптата из очагов поражения.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением гиалогифомицетов при микологическом исследовании БАЛ, материала из очагов поражения, крови.

### Лечение

Обязательными условиями успешного лечения гиалогифомикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГКС и пр.), а также удаление или замена центрального венозного катетера. Выбор противогрибкового ЛС зависит от возбудителя. Обычно начинают с внутривенного применения вориконазола или липидного комплекса амфотерицина В, после стабилизации пациента переходят на пероральный антимикотик. При неэффективности стартовой монотерапии применяют комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины). Монотерапия эхинокандинами не рекомендована.

#### Препараты выбора при *Fusarium spp.*:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- позаконазол 800 мг в сутки (В III);
- комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины) (С II).

#### Препараты выбора при *Acromonium spp.*:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- амфотерицин В 1,0–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

#### Препараты выбора при *Paeecilomyces spp.*:

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III);
- амфотерицин В 1–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

**Препараты выбора при *Scedosporium spp.*:**

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или *per os* 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

**Препарат выбора при *S. brevicaulis*:**

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III).

**Феогифомикоз**

Редкий микоз, обусловленный темноокрашенными мицелиальными (нитчатыми) грибами.

Возбудители: *Alternaria spp.*, *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в темный цвет. Распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Большинство возбудителей *in vitro* чувствительны к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу и амфотерицину В, устойчивы к флуконазолу и эхинокандинам (таблица).

Инвазивный феогифомикоз обычно развивается как внутрибольничная инфекция у иммунокомпрометированных больных.

Факторы риска — декомпенсированный сахарный диабет, длительная гранулоцитопения, выраженная иммуносупрессия.

**Клинические проявления**

Наиболее распространенными клиническими вариантами феогифомикоза у иммунокомпрометированных пациентов являются поражения придаточных пазух носа, мягких тканей и легких, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга. Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальных и других микотических инфекций.

**Прогноз**

Прогноз при феогифомикозе легких при адекватной терапии благоприятный, в значительной степени зависит от локализации и распространенности патологического процесса, а также активности «фонового» заболевания. Общая летальность — < 15%.

**Диагностика****Методы диагностики:**

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические среды мокроты, БАЛ, аспиратов придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения;

- гистологическое исследование с окраской по Гомори—Грокотту биоптатов из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикоза при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

**Лечение**

Комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение следует сочетать с устранением факторов риска. Препарат выбора — вориконазол, альтернативные — итраконазол, позаконазол, а также обычный или липидный амфотерицин В. Продолжительность терапии — 2–4 мес. в зависимости от распространенности поражения и выраженности иммуносупрессии.

**Препарат выбора:**

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А III).

**Альтернативные препараты:**

- итраконазол 200–400 мг в сутки (В II);
- позаконазол 800 мг в сутки (В II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- амфотерицин В 1,0–1,5 мг/кг в сутки (С III).

**Литература**

1. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015.
2. Chowdhary A., Meis J.F., Guarro J. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect.* 2014; Suppl. 3: 47–75.
3. Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; Suppl 7: 19–37.
4. Cornely O., Arian-Akdagli S., Dannaoui E., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014; Suppl. 3: 5–26.
5. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012; Suppl 7: 9–18.
6. Denning D., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47: 45–68.
7. Husain S., Sole A., Alexander B. et al. The 2015 International Society For Heart And Lung Transplanta-

tion Guidelines For The Management Of Fungal Infections In Mechanical Circulatory Support And Cardiothoracic Organ Transplant Recipients: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.007>.

8. Klimko N., Khostelidi S., Volkova A. et al. Mucormycosis in hematological patients: case report and results of prospective study in Saint-Petersburg, Russia. *Mycoses*. 2014; 57: 91–96.

9. Koulenti D., Garnacho-Montero J., Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27: 174–183.

10. Pappas P.G., Cauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; Suppl. 4: e1–50.

11. Perfect J., Dismukes W., Dromer F. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal

disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 291–322.

12. Tortorano A., Richardson M., Roilides E. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 3): 27–46.

13. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327–60.

### Информация об авторе

**Климко Николай Николаевич** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ