

КЛИМКО Н.Н.

**МИКОЗЫ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Руководство для врачей
2-е издание

УДК 616. 992.28
ББК 55.17

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

*Ю.В. Лобзин, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детских инфекций Росздрава;
А.А. Яковлев, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного университета*

Климко Н.Н.

**К 49 Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб.
и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.**

*Автор – Климко Николай Николаевич – доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии
и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*

Руководство для врачей посвящено вопросам диагностики и лечения грибковых инфекций. Представлены данные об этиологии, факторах риска, клинических проявлениях как поверхностных, так и глубоких (инвазивных) микозов. Описаны специальные методы диагностических исследований, критерии диагностики микозов. Данс характеристика современных противогрибковых препаратов. Подробно изложены сведения о лечении наиболее часто встречающихся в медицинской практике грибковых инфекций.

Во 2-м издании представлены данные о новых противогрибковых препаратах и методах лечения некоторых инвазивных микозов. Издание рассчитано на клиницистов различных специальностей (инфекционистов, реаниматологов, гематологов, трансплантологов, гинекологов, дерматологов и др.), интересующихся данной проблемой.

УДК 616. 992.28
ББК 55.17

*Книга издана при поддержке компаний
«Пфайзер Интернэшнл Эл Эл Си», «Шеринг-Плау»*



Шеринг-Плау

ISBN 5-203-02755-6

© Климко Н.Н., 2008
© ООО «Ви Джи Групп», 2008

За последние десятилетия микозы, т. е. обусловленные микроскопическими грибами болезни, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития поверхностных и инвазивных (глубоких) грибковых инфекций.

Количество микозов прогрессивно увеличивается. Для поверхностных микозов характерно хроническое рецидивирующее течение, для инвазивных – тяжесть клинических проявлений и очень высокая летальность. Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам.

Микроскопические грибы (микромикеты), вызывающие микозы, являются представителями отдельного царства живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Поэтому необходимы особые подходы к диагностике и лечению таких болезней. Микозы могут возникнуть у любых категорий больных, но, к сожалению, многие врачи недостаточно знакомы с методами диагностики и лечения этих заболеваний.

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

Важнейшие условия успешного лечения микозов – ранняя и интенсивная антифунгальная терапия. Длительное время количество противогрибковых лекарственных средств было существенно меньше антибактериальных или противовирусных препаратов. Благодаря появлению в последние годы новых эффективных и безопасных антимикотиков значительно возросли возможности врачей в лечении микозов.

Данное руководство предназначено преимущественно для клиницистов. Методы лабораторной диагностики микозов подробно представлены в недавно опубликованном руководстве Р.А. Аравийского, Н.Н. Климко, Н.В. Васильевой «Диагностика микозов».

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
LONDON, 1901
PUBLISHED BY THE INSTITUTE
1, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1

THE JOURNAL OF THE ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE LONDON, 1901 PUBLISHED BY THE INSTITUTE 1, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1	THE JOURNAL OF THE ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE LONDON, 1901 PUBLISHED BY THE INSTITUTE 1, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ

Грибы представляют собой отдельное царство живых существ. По сравнению с другими патогенными микроорганизмами, в частности бактериями и вирусами, микромицеты – существенно более сложные существа. Например, грибы являются эукариотами, т. е. обладают ядром, в отличие от гаплоидных бактерий имеют диплоидный генотип и пр. С другой стороны, микромицеты организованы значительно проще, чем растения или животные. В отличие от них клетки микромицетов не образуют органов и тканей. В сравнении с растениями они не способны к фотосинтезу, а абсорбируют питательные вещества из окружающей среды.

Кроме того, клетки микромицетов отличаются наличием ригидной наружной стенки, состоящей преимущественно из хитина и глюкана, в то время как у животных клеточная стенка отсутствует, а у растений состоит преимущественно из целлюлозы. Структурные и функциональные особенности микромицетов имеют существенное значение в патогенезе микозов, а их диагностика и лечение существенно отличаются от бактериальных, вирусных или протозойных болезней.

Количество микромицетов приблизительно оценивают в 1,5 млн видов. В настоящее время идентифицировано около 100 000 видов. Ежегодно описывают более 1500 видов. Спектр возбудителей микозов быстро расширяется. Уже известно более 500 видов грибов, вызывающих заболевания у человека. Из них более 100 видов микромицетов способны вызывать заболевания у иммунокомпетентных пациентов.

Существует несколько классификаций возбудителей микозов. Вызывающие заболевания у людей микромицеты разделяют по морфологическим признакам, степени патогенности, способности вызывать поражения тех или иных органов и систем и пр. По морфологическим признакам выделяют дрожжевые, мицелиальные (плесневые) и диморфные возбудители микозов (табл. 1.1). Наиболее распространенными возбудителями микозов среди дрожжевых микромицетов являются *Candida* spp. Другие, например, *Cryptococcus* spp., актуальны для отдельных категорий иммунокомпрометированных больных или встречаются очень редко.

Мицелиальные грибы составляют основную часть возбудителей микозов. Дерматомицеты (*Epidermophyton*, *Microsporium* и *Trichophyton* spp.) – наиболее распространенные возбудители поверхностных микозов кожи, ногтей и волос. Среди мицелиальных возбудителей инвазивных микозов наиболее часто встречаются *Aspergillus* spp., реже – светлоокрашенные гиадогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces* spp. и др.) и темноокрашенные меланинсодержащие феогифомицеты (*Alternaria* spp., *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora* spp. и др.). Зигомицеты (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Cunninghamella*, *Absidia* spp. и пр.) отличаются широким редкосептированным мицелием и вызывают чрезвычайно тяжелые инвазивные микозы с очень высокой летальностью.

Диморфные грибы в природных условиях существуют в мицелиальной форме, но в организме человека приобретают признаки дрожжевых микробов.

Морфологическая классификация возбудителей микозов имеет существенное клиническое значение. Например, большинство дрожжевых возбудителей микозов чувствительно к флуконазолу. С другой стороны, зигомицеты малочувствительны к большинству применяемых в настоящее время антимикотиков.

Отдельное место занимает распространенный возбудитель пневмонии у иммунокомпрометированных больных – *Pneumocystis jiroveci* (carinii). Этот микроорганизм длительное время относили к простейшим, но в последние годы установлена его принадлежность к царству грибов. Микозы, обусловленные *Emmonsia crescens* и *Lacazia loboi*, встречаются чрезвычайно редко.

6

Таблица 1.1. Классификация возбудителей микозов

Дрожжевые

Candida spp.
Cryptococcus spp.
Blastoschizomyces spp.
Geotrichum spp.
Malassezia spp.
Rhodotorula spp.
Saccharomyces spp.
Trichosporon spp.

Мицелиальные

Дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.)
Aspergillus spp.
Зигомицеты (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Cunninghamella*, *Absidia* spp. и др.)
Гиалогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Trichoderma* spp. и др.)
Феогифомицеты (*Alternaria*, *Cladophialophora*, *Curvularia* spp., *Bipolaris spicifera*, *Exophiala dermatitidis* и др.)

Диморфные

Sporothrix schenckii
Blastomyces dermatitidis
Coccidioides immitis
Histoplasma capsulatum
Paracoccidioides brasiliensis
Penicillium marneffeii

Pneumocystis jiroveci (carinii)
Emmonsia crescens
Lacazia loboi

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ

По степени патогенности принято выделять обитающие в отдельных регионах планеты контагиозные возбудители эндемичных микозов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, и *Paracoccidioides brasiliensis*. Эти диморфные микромицеты способны вызывать заболевания у иммунокомпетентных людей. *Penicillium marneffei* также относят к эндемичным диморфным грибам, но этот возбудитель вызывает микозы у иммуноскомпрометированных больных. В нашей стране эндемичные микозы встречаются чрезвычайно редко. Описаны лишь единичные случаи «завозных» инфекций. Первичными патогенами являются также повсеместно распространенные дерматомицеты.

Большинство возбудителей оппортунистических микозов распространено повсеместно. По определению, эти низкоконтагиозные возбудители вызывают заболевания лишь у больных с теми или иными нарушениями системы противоинфекционной защиты. При этом возможность возникновения оппортунистических микозов определяет не столько наличие тех или иных факторов патогенности у возбудителя, сколько выраженность иммуносупрессии у пациента. Поэтому многие специалисты полагают, что у иммуноскомпрометированных больных возбудителями микозов могут быть практически все микромицеты, способные к росту при температуре тела человека.

Примером могут быть *Saccharomyces* spp., которые всегда считали непатогенными микроорганизмами и широко применяют в различных областях жизнедеятельности. Например, *S. cerevisiae* – как «дрожжи пекарские» и компонент диетического питания, а *S. boulardii* – как составную часть лекарственных препаратов для лечения диареи. Однако в последние десятилетия *S. cerevisiae* и *S. boulardii* стали известны как возбудители инвазивных микозов у иммуноскомпрометированных больных.

Наконец, важно разделять возбудителей поверхностных и глубоких (инвазивных) микозов, поскольку эти заболевания существенно отличаются по тяжести клинических проявлений и прогнозу. Некоторые грибы, например *Microsporium* и *Epidermophyton* spp., могут вызывать только поверхностные микозы, другие, к которым относят многих оппортунистических и всех диморфных микромицетов, приводят к развитию только инвазивных инфекций. Третьи (*Candida*, *Trichosporon* и *Malassezia* spp. и пр.) в зависимости от состояния системы противоинфекционной защиты вызывают как поверхностные, так и инвазивные поражения. Это качество возбудителей важно знать для обоснованной оценки значимости их выявления в тех или иных биосубстратах. Например, обнаружение *Cryptococcus neoformans* даже в нестерильных в норме биосубстратах (мокроте, моче и пр.) с высокой вероятностью свидетельствует о возможности инвазивного криптококкоза.

Необходимо отметить, что спектр оппортунистических возбудителей микозов в последние годы быстро расширяется. Все чаще встречаются патогены, резистентные к применяемым противогрибковым препаратам. Например, *Can-*

didia krusei отличается первичной резистентностью к флуконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерицину В, чем другие *Candida* spp.

Aspergillus terreus, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *Scedosporium prolificans* резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Поэтому идентификация возбудителей микозов является залогом успешного лечения больных.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Обязательное условие эффективной диагностики микозов любой локализации – лабораторное подтверждение микотической природы заболевания. Получение материала для лабораторного исследования у больных поверхностными микозами обычно не представляет сложностей. Диагностические ошибки у этой категории пациентов чаще всего связаны с отсутствием лабораторного подтверждения микоза, нарушением правил получения и исследования материала из очага поражения или с неспецифичностью клинических проявлений поверхностных микозов у иммунокомпрометированных пациентов.

Большинство возбудителей поверхностных микозов чувствительно к применяемым в клинике системным антимикотикам и препаратам для местного использования, поэтому для постановки диагноза и успешного лечения достаточно выявления возбудителя при микроскопии материала из очага поражения. Выделение возбудителя поверхностного микоза в культуре, определение его вида и чувствительности к антимикотикам имеет клиническое значение при рецидивирующем течении микоза и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии. Применение серологических методов для диагностики поверхностных микозов нецелесообразно.

Диагностика инвазивных микозов – значительно более сложная задача. Клинические признаки их неспецифичны и не позволяют дифференцировать микотические, бактериальные и вирусные инфекции. Результаты инструментальных (рентгенография, КТ, МРТ, УЗИ и пр.) исследований также недостаточно специфичны, поэтому необходимо микологическое подтверждение диагноза.

Однако получение биосубстратов для исследования может быть затруднено в связи с локализацией поражения, тяжестью состояния пациента или высокой вероятностью кровотечений при проведении инвазивных процедур у пациентов с тромбоцитопенией. Микологические же исследования легкодоступных биосубстратов (кровь и пр.) могут быть недостаточно чувствительны. Например, только у 50% больных острым диссеминированным кандидозом даже при повторных посевах крови удастся выявить *Candida* spp. При этом культуральные и гистологические исследования требуют времени, а инвазивный микоз без лечения может быстро закончиться летальным исходом. Наконец, результаты исследований могут быть неоднозначны.

Поэтому для успешной диагностики инвазивных микозов надо уметь определять риск их развития у данного пациента, выявлять клинические признаки, оценивать результаты исследований различных биосубстратов, биоптатов, инструментальных исследований для выявления очагов диссеминации (офтальмоскопия, МРТ, КТ и пр.), а также серологических тестов. Выделение больных с высоким риском развития оппортунистических инвазивных микозов принципиально важно, поскольку позволяет при наличии клинических признаков целенаправленно провести обследование (табл. 2.1).

Клинические проявления инвазивных микозов неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических признаков невозможно. У иммуносупрессированных больных наиболее частым признаком инвазивного микоза является рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка выше 38°C длительностью более 96 ч.

Инвазивный микоз легких клинически обычно проявляется непродуктивным кашлем, болями в грудной клетке, кровохарканием и диспноэ.

Микотический синусит сопровождается насморком, заложенностью носа, изъязвлениями в его полости, носовыми кровотечениями, периорбитальным отеком, болезненностью в области верхней челюсти, некротическими поражениями или перфорацией твердого неба.

Острый диссеминированный микоз у иммуносупрессированного больного может сопровождаться появлением папулезной или нодулярной кожной сыпи, а также нарушением зрения и изменениями на глазном дне, выявляемыми при офтальмоскопии.

10 Инвазивный микоз ЦНС у иммуносупрессированного пациента необходимо исключить при появлении симптомов нарушений сознания, психики и мозгового кровообращения, постоянной головной боли, менингеальных симптомов и судорог.

Проведение диагностических мероприятий у иммуносупрессированных больных должно быть незамедлительным, поскольку инвазивные микозы развиваются очень быстро и сопровождаются высокой летальностью.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

2.1. Факторы риска развития микозов

Основные возбудители микозов кожи и ее придатков – дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.) – являются первичными патогенами и способны вызывать инфекции как у иммунокомпетентных, так и у иммуноскомпрометированных больных. Заражение обычно происходит при контакте с больными людьми или животными, контаминированной одеждой или обувью, а также при посещении бань, бассейнов, гимнастических залов и пр. Однако у иммуноскомпрометированных больных (табл. 2.1) дерматомикозы возникают чаще, отличаются прогрессирующим или рецидивирующим течением, труднее поддаются лечению.

Поскольку большинство инвазивных микозов вызывают оппортунистические микромицеты, выявление иммуноскомпрометированных больных с высоким риском развития этих инфекций является важным условием ранней диагностики. Основные факторы риска развития инвазивных микозов представлены в табл. 2.1.

11

Таблица 2.1. Основные факторы риска развития инвазивных микозов (критерии иммуноскомпрометированного больного):

- первичные иммунодефициты
- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 клеток/мм³ на протяжении более 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней
- длительное (> 3 нед) использование системных глюкокортикоидов (преднизолон $> 0,3$ мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней
- недавнее или текущее использование препаратов, вызывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус и пр.)
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов кроветворных стволовых клеток

Следует отметить, что у разных групп больных с указанными факторами риска существенно различается спектр возбудителей. Например, при нейтропении основными возбудителями микозов легких являются *Aspergillus* и *Candida* spp., реже – зигомицеты, *Fusarium* spp. и некоторые др. У больных СПИДом, а также при длительном применении стероидов и иммуносупрессоров микозы легких чаще вызывают *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus* spp. У реципиентов аллотКСК основными возбудителями микозов являются *Aspergillus* spp., *P. jiroveci*, реже — зигомицеты, *Fusarium*, *Scedosporium* и *Alternaria* spp. и пр. При первичных иммунодефицитах грибковые

пневмонии чаще вызывают *Aspergillus* spp. и *P. jiroveci*, но возможно развитие инфекции, обусловленное другими микромицетами.

Кроме того, для некоторых микозов известны и другие факторы риска, например диабетический кетоацидоз для зигомикоза. Они указаны в соответствующих разделах глав 4, 5, 6.

Клинические проявления инвазивных микозов неспецифичны. Установить диагноз только на основании клинических признаков невозможно, необходимы дополнительные лабораторное и инструментальное обследования. Следует подчеркнуть, что у иммунокомпрометированных больных выраженность и скорость развития клинических проявлений микоза зависят от степени иммуносупрессии. Поэтому его клинические признаки часто неотличимы от таковых при инфекции, обусловленной бактериальными, вирусными и протозойными возбудителями.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

2.2. Микробиологическая диагностика

Лабораторная диагностика поверхностных микозов обычно не представляет сложностей при выполнении правил соответствующих микробиологических исследований. Ложноотрицательные результаты исследования чаще всего связаны с нарушением правил получения или транспортирования исследуемого материала, а также при изучении биосубстратов, взятых у больных, получавших противогрибковые препараты до установления диагноза. Большинство возбудителей поверхностных микозов чувствительно к применяемым в клинике системным антимикотикам и препаратам для местного использования. Поэтому для установления диагноза и успешного лечения достаточно выявления возбудителя при микроскопии материала из очага поражения.

Выделение возбудителя поверхностного микоза в культуре, определение его вида и чувствительности к антимикотикам имеет клиническое значение при рецидивирующем течении микоза и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Диагностика инвазивных микозов нередко является более сложной проблемой. Поскольку клинические и радиологические признаки недостаточно специфичны, обязательным условием успешной диагностики является выявление возбудителя в респираторных биосубстратах, биоптатах или крови с помощью микологических исследований или серологических тестов. Однако получение биосубстратов для исследований часто затруднено в связи с локализацией патологического процесса или невозможностью проведения инвазивных процедур по причине тяжести состояния пациента, патологии гемостаза и т. д.

Кроме того, многие грибы могут быть причиной не только инфекции, но и не требующей лечения поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей. Это приводит к неоднозначности результатов микологических и серологических анализов. Поэтому необходима обоснованная интерпретация результатов лабораторных исследований. Наконец, нередко признаки болезни выявляются слишком поздно, а многие инвазивные микозы отличаются очень быстрым и агрессивным течением.

У больных с предполагаемым микозом легких быстрым и во многих случаях эффективным способом лабораторной диагностики является микроскопия респираторных субстратов (мокроты, БАЛ и пр.). При микроскопии принципиально важно дифференцировать дрожжевые и мицелиальные возбудители, а среди последних – микромицеты с септированным (*Aspergillus* spp., гиалогифомицеты, феогифомицеты) и несептированным (зигомицеты) мицелием. Это связано с тем, что чувствительность к антимикотикам дрожжевых и мицелиальных возбудителей существенно различается. Например, многие дрожжевые возбудители чувствительны к флуконазолу, большинство мицелиальных – устойчивы. Инфекции, обусловленные возбудителями с септированным мицелием, требуют высокодозной противогрибковой терапии, зигомицетами – комбинированного

антифунгального и хирургического лечения. Эффективность микроскопического исследования повышает окраска изучаемого материала калькофлуором белым.

Вместе с тем следует отметить, что диагностическая чувствительность микроскопии респираторных субстратов при некоторых микозах легких, например аспергиллезе, не превышает 50%. Поэтому обязательным условием успешной диагностики микозов легких является не только микроскопия, но и посев материала на специализированные питательные среды, например на агар Сабуро.

Всех возбудителей микозов, выделенных из стерильных в норме биосубстратов (кровь, спинномозговая, плевральная и перитонеальная жидкости, биоптат и пр.) и при посеве дистального фрагмента внутривенного катетера, следует идентифицировать до вида.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), взятый у иммунокомпрометированных больных, надо расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida* spp.

14

Клиническое значение определения вида возбудителей инвазивных микозов определяется их различной чувствительностью к антимикотикам. Кроме того, определение вида возбудителей может иметь эпидемиологическое значение и указывать на наличие вспышки внутрибольничных микозов. Наконец, интерпретация результатов лабораторных исследований может зависеть от вида выделенного микромицета.

Примерами возбудителей с низкой чувствительностью к антимикотикам являются *Candida krusei*, первично резистентный к флуконазолу и менее чувствительный к амфотерицину В, чем другие *Candida* spp.; резистентные к амфотерицину В *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *Trichosporon asahii* и *Scopulariopsis brevicaulis*, а также резистентные ко всем, кроме позаконазола, применяемым в клинике азольным антимикотикам, зигомикеты.

Нередко внутрибольничные вспышки инвазивных микозов выявляли в связи с необычным видом возбудителей, например *Candida lusitanae*, *Candida lipolytica* и *Pichia anomala*. Понятно, что идентификация возбудителя является обязательным условием ликвидации вспышки внутрибольничного микоза.

Некоторые виды грибов могут с большей или меньшей вероятностью вызывать инвазивные микозы, чем другие возбудители того же рода. Например, *Aspergillus niger* значительно реже вызывает инвазивный аспергиллез у пациентов с нейтропенией, чем *Aspergillus fumigatus*. Поэтому выявление *Aspergillus niger* в мокроте или БАЛ скорее свидетельствует о колонизации дыхательных путей, чем об инфекции.

Определение вида возбудителя, выделенного при посеве мочи, следует проводить у больных с высоким риском развития острого диссеминированного микоза (иммунокомпрометированные больные, пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, реципиенты трансплантатов, недоношенные новорожденные и пр.). У данной категории больных фунгурия может предшествовать развитию фунгемии и диссеминированного микоза. При

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

этом изоляты, выделенные из мочи, крови, очагов диссеминации и различных участков поверхностной колонизации, обычно идентичны.

В настоящее время отсутствуют доказательства, что определение титра возбудителя в моче имеет клиническое значение и позволяет выявить больных с высоким риском развития диссеминированного микоза. Фунгурию у больного с мочевым катетером следует оценивать так же, как и выявление микромицетов в моче, полученной при мочеиспускании. У больных без факторов риска острого диссеминированного микоза определение вида выделенного из мочи возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении микоза мочевых путей и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Все образцы *спинномозговой жидкости* (СМЖ), полученные от иммуноскомпрометированных больных и пациентов с саркоидозом, а также ликвор с аномальной необъясненной какими-либо заболеваниями концентрацией глюкозы, белка и лейкоцитов должны исследоваться на наличие криптококкового антигена, если *Cryptococcus neoformans* не был выявлен при микроскопии. У данной категории больных криптококковый антиген в СМЖ определяется в более чем 95% случаев криптококкового менингоэнцефалита. Ложноположительные результаты теста возможны при инфекциях, обусловленных *Trichosporon* spp., *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*, наличии ревматоидного фактора и злокачественного новообразования.

Диагностическая чувствительность микроскопии окрашенных тушью препаратов СМЖ значительно ниже и составляет 40–70%. Ложноотрицательные результаты посева СМЖ у больных криптококковым менингоэнцефалитом могут быть связаны с малым объемом ликвора (менее 5 мл), а также с преждевременным прекращением культивирования.

Все гистологические препараты иммуноскомпрометированных больных с предполагаемым инвазивным микозом должны исследоваться с применением специфических окрасок (PAS, по Гомори – Грокотту и т. д.).

Следует подчеркнуть, что клиническое течение инвазивных микозов у иммуноскомпрометированных больных очень быстрое и характеризуются высокой летальностью. Поэтому о всех результатах лабораторных и инструментальных исследований, которые могут свидетельствовать об инвазивном микозе, следует немедленно известить лечащего врача.

2.3. Серологическая диагностика

Ранняя и специфическая диагностика – важнейшее условие успешного лечения микозов. Традиционная микробиологическая диагностика поверхностных микозов проста и эффективна. Поэтому применять серологические методы для диагностики поверхностных микозов нецелесообразно.

В отличие от поверхностных грибковых заболеваний раннее выявление инвазивных микозов может быть затруднительным. Традиционные микробиологические методы исследования (микроскопия, посев, гистологические) недостаточно чувствительны и специфичны. Они могут потребовать длительного времени, а для получения материала – проведения инвазивных процедур. Поэтому разработка серологических методов диагностики микозов является актуальной задачей.

16

Однако, несмотря на длительные исследования в данной области, чувствительные и специфичные стандартизованные серологические методы диагностики разработаны лишь для криптококкоза, инвазивного аспергиллеза и эндемичных микозов. Определение специфических антител в сыворотке крови нередко затруднено в связи с нарушением их продукции у иммунокомпрометированных больных, а методы выявления антигенов часто характеризуются низкой чувствительностью в связи с малой концентрацией антигенов в исследуемых жидкостях.

Криптококкоз. Основной метод диагностики криптококкоза – выявление *Cryptococcus neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ и других биосубстратов. Прямая микроскопия окрашенных тушью препаратов характеризуется низкой чувствительностью (40–70%), а выделение возбудителя в культуре требует времени. Определение полисахаридного антигена капсулы криптококка – быстрый и эффективный метод диагностики криптококкоза.

Разработаны стандартизированные методы определения антигена, например *Pastorex Crypto-Plus*, *Bio-Rad*. У больных криптококковым менингоэнцефалитом криптококковый антиген в СМЖ определяют в 90–95% случаев, а у пациентов с неменингеальным криптококкозом – в 60–70%. Ложноположительные результаты теста возможны при генерализованных инфекциях, обусловленных *Trichosporon* spp., *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*, и при наличии ревматоидного фактора и злокачественного новообразования.

Инвазивный аспергиллез. Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза сложна в связи с низкой чувствительностью микологического исследования мокроты и БАЛ, а также невозможностью проведения инвазивных процедур у большинства пациентов. Определение антигена грибов рода *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови – эффективный методом ранней диагностики инвазивного аспергиллеза. Чувствительность и специфичность теста *Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad* составляют 60–90%. Чувствительность теста

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Pastorex *Aspergillus*, Bio-Rad существенно ниже в связи с высоким порогом определения галактоманнана (15 нг/мл), чем с Platelia *Aspergillus* (1,0 нг/мл). Отсутствие галактоманнана при повторном исследовании – веский аргумент против наличия инвазивного аспергиллеза у пациента.

Частота ложноположительных результатов при использовании теста Platelia *Aspergillus* составляет 5–20%. Ложноположительные результаты чаще выявляются в первые 10 дней после цитостатической химиотерапии и 30 дней после трансплантации костного мозга. У детей ложноположительные результаты теста Platelia *Aspergillus* выявляются чаще, чем у взрослых. Развитие ложноположительных реакций связывают с применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием галактоманнана в продуктах питания (крупа, макароны), а также перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий или других грибов.

17

Частота ложноотрицательных результатов при использовании теста Platelia *Aspergillus* составляет 10–30%. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов. Диагностическая эффективность определения галактоманнана повышается при проведении скрининга 2–3 раза в неделю во время высокого риска развития инвазивного аспергиллеза. При этом у большинства больных галактоманнан выявляют методом Platelia *Aspergillus* на 7–8 дней ранее клинических и рентгенографических признаков инвазивного аспергиллеза.

Определение специфических антител для диагностики инвазивного аспергиллеза не применяют в связи с нарушением их продукции у данной категории больных. Такое исследование имеет важное значение для диагностики **хронического некротизирующего аспергиллеза и аспергилломы**. Специфические IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови определяют у 90% больных хроническим некротизирующим аспергиллезом и у 90–95% – аспергилломой.

Ложноотрицательные результаты исследования могут быть у иммуносупрессированных больных и при заболеваниях, обусловленных не *A. fumigatus*, а другими грибами. Серологические исследования (определение уровней специфических IgG и IgE к *A. fumigatus* в сыворотке крови) являются обязательным компонентом диагностики **аллергического бронхолегочного аспергиллеза** (см. соответствующие разделы главы 5).

Инвазивный кандидоз. Ранняя диагностика инвазивного кандидоза чрезвычайно трудна в связи с неспецифичностью клинических и радиологических признаков, низкой диагностической чувствительностью микробиологических методов исследования и невозможностью проведения инвазивных процедур у многих больных.

Несмотря на многочисленные исследования, применение серологических методов для диагностики инвазивного кандидоза не показано. Существующие методы определения специфических антител характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью в связи с наличием антител у больных с поверхностной инфекцией или колонизацией *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), а также с нарушением продукции иммуноглобулинов у пациентов с иммуносупрессией. Выявление антигена маннана – компонента клеточной стенки грибов рода *Candida* – затруднено в связи с коротким временем выведения из кровотока и связыванием с антиманновыми антителами. Чувствительность и специфичность тестов для определения маннана в сыворотке крови не превышают 50%.

Один из методов диагностики инвазивного кандидоза – определение в сыворотке крови арабинитола – метаболита некоторых *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, но не *C. glabrata* и *C. krusei*). Специфичность теста может быть увеличена путем определения отношения содержания арабинитола/креатинина, а также выявления изомеров, например D-арабинитола. Однако специфичность и чувствительность определения арабинитола в сыворотке крови широко варьируют в зависимости от применяемой методики, а диагностическое значение этого метода остается неопределенным.

Кокцидиоидоз. Быстрая диагностика кокцидиоидоза с помощью микроскопии нередко затруднена в связи с малым количеством *C. immitis* в большинстве клинических биосубстратов. Общепринятыми методами серологической диагностики кокцидиоидоза являются определение IgM к *C. immitis* в сыворотке крови методом латекс-агглютинации, преципитации или иммунодиффузии, а также определение специфического IgG методом фиксации комплемента или иммунодиффузии.

Ложноотрицательные результаты тестов могут быть у иммуноскомпромированных пациентов и больных СПИДом. Для диагностики специфического менингита применяют определение антител к *C. immitis* в СМЖ.

Гистоплазмоз. Микробиологическая диагностика гистоплазмоза обычно требует от 2 до 4 нед для выделения возбудителя в культуре. Поэтому серологические методы являются важным компонентом диагностики данного заболевания.

В клинике применяется определение антигена *H. capsulatum* в крови, моче, СМЖ и бронхоальвеолярном лаваже радиоиммунным методом или ELISA-тестом. Применение радиоиммунного метода ограничивают перекрестные реакции с *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis* и *P. marneffeii*. Чувствительность ELISA-теста с моноклональными антителами составляет 71%, специфичность – 98%. Специфические антитела к *H. capsulatum* определяют методами иммунодиффузии или фиксации комплемента.

Ложноотрицательные результаты возможны у больных СПИДом, ложноположительные – в результате перекрестных реакций при аспергиллезе, бластомикозе, кокцидиоидозе и параккокцидиоидозе.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Бластомикоз. Определение специфических антител к *B. dermatitidis* в сыворотке крови является важным методом диагностики бластомикоза. Основной проблемой являются перекрестные реакции между *B. dermatitidis* и возбудителями гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, а также немикотических инфекций. После перенесенного бластомикоза специфические антитела сохраняются в сыворотке крови длительное время.

Паракокцидиоидоз. Для быстрой диагностики паракокцидиоидоза определяют антитела к *P. brasiliensis* в сыворотке крови методом фиксации комплемента или ELISA-тестом. Основные ограничения данного теста – ложноотрицательные результаты у больных СПИДом и перекрестные реакции у пациентов с аспергиллезом и гистоплазмозом.

Пенициллиоз. Выделение *P. marneffei* в культуре обычно занимает от 7 до 14 дней, в то время как диссеминированный пенициллиоз характеризуется высокой летальностью. Методы быстрой серологической диагностики пенициллиоза в настоящее время активно разрабатываются.

19

По данным исследований, определение антител к *P. marneffei* в сыворотке крови тестом ELISA у ВИЧ-инфицированных больных пенициллиозом характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Изучают эффективность определения антигена методами латекс-агглютинации и иммунодиффузии. Однако для использования методов серологической диагностики в рутинной клинической практике нужны дополнительные исследования.

2.4. Молекулярная диагностика

В настоящее время широко изучается возможность применения для диагностики грибковых инфекций молекулярно-биологических методов, в частности различных вариантов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Разработаны праймеры к разным возбудителям микозов, изучается возможность тестирования биосубстратов (кровь, БАЛ и пр.). Отличительная особенность этих методов – быстрота и очень высокая диагностическая чувствительность.

С другой стороны, существует возможность контаминации исследуемого биосубстрата. Многие исследования показали высокую частоту ложноположительных реакций. Возможность применения молекулярно-биологических методов для выявления грибковых заболеваний активно изучается. Однако в связи с отсутствием стандартизированных тестов они не являются общепринятыми способами диагностики микозов.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

2.5. Лучевая диагностика

В задачи данной монографии не входит подробная характеристика способов лучевой диагностики заболеваний, вызываемых микромицетами. Представлены лишь показания к исследованию и радиологические признаки инвазивных микозов легких, придаточных пазух носа, ЦНС, хронического диссеминированного (гепатолиенального) кандидоза.

Основным методом радиологической диагностики инвазивных микозов легких является компьютерная томография (КТ) в режиме высокого разрешения. Выявление ранних признаков инвазивного микоза легких, т. е. пока заболевание находится в курабельной стадии с помощью обычной рентгенографии невозможно. Установлено, что при систематическом применении КТ у больных с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза достоверно снижаются продолжительность диагностики и атрибутивная летальность.

Срочное, в течение 12–48 ч, проведение КТ органов грудной полости показано больным с высоким риском развития инвазивных микозов легких (острый лейкоз, трансплантация кроветворных стволовых клеток, нейтропения ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$) при:

- появлении клинических признаков пневмонии (кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье, диспноэ);
- выявлении нового инфильтрата при рентгенографии легких;
- выделении *Aspergillus* spp. или других мицелиальных грибов при посеве или микроскопии любого респираторного биосубстрата, включая мокроту, БАЛ, отделяемое из носа и пр.;
- лихорадке (температура тела выше $38,0^\circ\text{C}$), сохраняющейся в течение 3–7 сут, несмотря на применение антибактериальных или противогрибковых препаратов.

Основными «ранними» КТ-признаками инвазивного микоза легких являются: мелкие (< 2 см), связанные с сосудами округлые очаги, расположенные субплеврально, симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. Позднее, по мере прогрессирования заболевания, при КТ легких определяются очаги деструкции и полости с содержимым (симптомы «полумесяца», «погрешки»).

Симптом «ореола» наиболее часто выявляют у лиц с агранулоцитозом (обычно он сохраняется в течение 5–7 дней во время наиболее выраженной нейтропении), реже – у других категорий иммуноскомпрометированных пациентов, например у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга.

Одиночный фокус поражения с симптомом «ореола» определяют у 50–60% больных инвазивным аспергиллезом легких, симптом «полумесяца» – у 6–10%, неспецифические признаки (очаги с неровными контурами, инфильтрация, центрлобулярные узелки, полости, изменения по типу матового стекла, плевриты) – у 30–40%.

Отличительные особенности других инвазивных микозов легких (зигомикоза, криптококкоза, кандидоза) представлены в соответствующих разделах главы 5.

Эффективность КТ в диагностике инвазивных микозов легких очень велика. Например, у реципиентов трансплантатов костного мозга прогностическое значение отрицательного результата КТ легких с высоким разрешением составляет 97%, т. е. отсутствие КТ-признаков практически исключает возможность инвазивного микоза легких у данных пациентов. Если же у больных с высоким риском инвазивного микоза легких сохраняются необъясненные признаки инфекции, то показано повторное КТ легких через 5–7 дней.

Вместе с тем специфичность указанных симптомов недостаточно велика. Они могут быть обусловлены многими инфекционными и неинфекционными заболеваниями (табл. 2.2). Поэтому на основании только результатов радиологических исследований утверждать о наличии инвазивного микоза легких невозможно. Радиологические исследования являются лишь составляющими компонентами диагностического процесса, и для подтверждения диагноза необходимо выявление возбудителя инфекции из соответствующих биосубстратов.

Таблица 2.2. Дифференциальная диагностика микозов легких при КТ- и рентгенографических исследованиях

Инфекционные заболевания:

- бактериальная пневмония (в т. ч. обусловленная *Pseudomonas* spp.)
- туберкулез
- нокардиоз
- паразитозы (стронгилоидоз, эхинококкоз и пр.)

Неинфекционные заболевания:

- тромбоэмболия
- новообразования, метастазы
- ателектаз

Основными методами лучевой диагностики микотических синуситов являются КТ и *магнитно-резонансная томография* (МРТ). Эти методы отличаются значительно большей разрешающей способностью и диагностической эффективностью, чем обычная рентгенография.

КТ или МРТ показана иммуноскомпрометированному больному (острый лейкоз, трансплантация кроветворных стволовых клеток, нейтропения ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, декомпенсированный сахарный диабет) при клинических проявлениях синусита (насморк, заложенность носа, изъязвления в его полости, носовые кровотечения, периорбитальный отек, болезненность в области

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

верхней челюсти, некротические поражения или перфорация твердого неба). Радиологическими признаками инвазивного микоза придаточных пазух носа являются эрозия стенки синуса или признаки распространения инфекции на прилегающие структуры, а также деструкция костей черепа.

КТ или МРТ головного мозга показаны всем иммуноскомпрометированым больным (табл. 2.1) при появлении неврологических симптомов (при нарушении сознания, психики, мозгового кровообращения, постоянной головной боли, менингеальных симптомах, судорогах и пр.) или лабораторно подтвержденном грибковом менингите. Основными радиологическими признаками микоза ЦНС являются очаги поражения вещества головного или спинного мозга, экстрадуральная эмпиема, мастоидит или другой параменингеальный очаг.

КТ, МРТ и *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости являются важными методами диагностики хронического диссеминированного (гепатолиенального) кандидоза и трихоспороноза. Проведение исследования показано больным, у которых после завершения длительного периода нейтропении появляются боли в животе, резистентная к антибактериальным препаратам лихорадка, гепатоспленомегалия, повышается активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови и быстро нарастает нейтрофильный лейкоцитоз. Характерные признаки гепатолиенального кандидоза – мелкие периферические мишеневидные абсцессы в печени и (или) селезенке.

Следует подчеркнуть, что на основании только результатов радиологических исследований с определенностью утверждать о наличии микоза невозможно. Представленные методы являются лишь составляющими компонентами диагностического процесса, и для подтверждения грибковой инфекции необходимо выявление из соответствующих биосубстратов возбудителя или при аспергиллезе, криптококкозе и эндемичных микозах – специфических антигенов.

2.6. Возбудители микозов, наиболее часто выявляемые при исследовании различных биосубстратов

Знание микромицетов, наиболее часто выявляемых из различных биосубстратов, имеет существенное значение для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований. Несмотря на быстрое расширение спектра возбудителей микозов в последние десятилетия, известно относительно небольшое количество грибов, выявление которых в тех или иных биосубстратах с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии микоза (табл. 2.3).

Особенно это важно для диагностики инвазивных микозов. Например, даже при диссеминированных вариантах инвазивного аспергиллеза возбудитель редко выделяется при посеве крови. Поэтому при выделении *Aspergillus* spp. при посеве крови следует провести дополнительное обследование больного для выявления признаков инвазивного аспергиллеза (КТ легких и пр.). Если такие признаки у больного отсутствуют, выделенный микромицет следует расценивать как контаминат.

Таблица 2.3. Возбудители микозов, наиболее часто выявляемые при исследовании различных биосубстратов

Кровь

- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Trichosporon* spp.

мицелиальные возбудители при исследовании крови выявляются редко, за исключением *Fusarium* spp.

Спинномозговая жидкость

- *Cryptococcus neoformans*
- *Candida* spp.

Материал из грудной и брюшной полостей, синовиальная жидкость

- *Candida* spp.
- *Aspergillus* spp.

Стекловидное тело

- *Candida* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Aspergillus* spp.

Гной, отделяемое из абсцессов, язв и пр.

- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Aspergillus* spp.
- *Sporotrix schenckii*

Отделяемое, биопсийный материал из ран, в т. ч. ожоговых

- *Candida* spp.
- *Aspergillus* spp.
- зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor* spp. и пр.)
- *Fusarium* spp.

Респираторные субстраты (мокрота, БАЛ, бронхиальная браш-биопсия, трансбронхиальный аспират, аспират из придаточных пазух носа)

- *Aspergillus* spp.
- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Pneumocystis jiroveci*
- зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor* spp. и пр.)
- *Scedosporium apiospermum*
- *Sporotrix schenckii*
- *Bipolaris* spp.

Моча

- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Trichosporon* spp.

Волосы

- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.
- *Trichosporon* spp.

Ногти

- *Trichophyton* spp.
- *Microsporum* spp.
- *Epidermophyton* spp.

- *Candida* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Aspergillus* spp.
- *Scytalidium* spp.
- *Scopulariopsis* spp.

Роговой слой кожи

- *Trichophyton* spp.
- *Candida* spp.
- *Microsporum* spp.
- *Epidermophyton* spp.
- *Malassezia* spp.
- *Scytalidium* spp.

С другой стороны, знание наиболее часто выявляемых из тех или иных биосубстратов возбудителей позволяет оптимально планировать обследование больного с предполагаемым микозом. Например, при обусловленных мицелиальными грибами (*Aspergillus*, *Fusarium* и *Rhizopus* spp., *Cladophialophora bantiana* и пр.) очаговых поражениях головного мозга возбудитель чрезвычайно редко выделяют из СМЖ. Поэтому для идентификации возбудителя у таких пациентов необходимо исследовать материал из очагов поражения.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что любого, даже необычного микромицета, выделенного из любого стерильного в норме биосубстрата, необходимо расценивать прежде всего как возможного возбудителя угрожающей жизни инфекции, а не как контамината.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

2.7. Основные методы диагностики микозов различной локализации

Основные методы диагностики микозов указаны в табл. 2.4 в зависимости от локализации и варианта патологического процесса (например, микозы кожи, инвазивный микоз легких, менингит и т. д.).

Специфические для некоторых вариантов микозов методы диагностики представлены в соответствующих разделах глав 4, 5, 6.

Таблица 2.4. Основные методы диагностики микозов

Микоз кожи

- микроскопия кожных чешуек из очагов поражения
- посев материала из очагов поражения
- выявление скрытого шелушения кожи (проба с 5% раствором йода) – при подозрении на отрубевидный лишай

Микоз кистей, стоп, онихомикоз

- микроскопия кожных чешуек из очагов поражения, соскоба с пораженного ногтя
- посев материала из очагов поражения

Микоз волосистой части головы

- осмотр с помощью лампы Вуда
- микроскопия кожных чешуек, волос из очагов поражения
- посев материала из очагов поражения

Микозы слизистых оболочек

- микроскопия и посев материала из пораженных участков слизистых оболочек
- при рецидивирующем течении микоза и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии – определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам

Микозы пищеварительного тракта – вызываются преимущественно грибами рода *Candida* (см. раздел «Кандидоз».)

Микотический бронхит

- КТ или рентгенография легких
- бронхоскопия, получение БАЛ
- биопсия очагов поражения

- микроскопия материала БАЛ, мокроты, биопсийного материала с обработкой калькофлуором белым
- посев материала БАЛ, мокроты, биопсийного материала
- гистологическое исследование биопсийного материала

Инвазивный микоз легких

- КТ или рентгенография легких
- бронхоскопия, получение БАЛ
- биопсия очагов поражения (чресбронхиальная, трансторакальная, открытая)
- микроскопия материала БАЛ, мокроты, биопсийного материала с обработкой калькофлуором белым
- посев материала БАЛ, мокроты, биопсийного материала с обязательной идентификацией выявленного возбудителя
- гистологическое исследование биопсийного материала
- при подозрении на инвазивный аспергиллез – определение антигена грибов рода *Aspergillus* в сыворотке крови (например, Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad)
- при подозрении на хронический некротизирующий аспергиллез – определение специфических антител к антигенам грибов рода *Aspergillus*
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации

Синусит

- МРТ, КТ или рентгенография придаточных пазух носа
- получение аспирата или биопсия
- микроскопия аспирата или биопсийного материала с обработкой калькофлуором белым
- посев аспирата или биопсийного материала с обязательной идентификацией выявленного возбудителя
- гистологическое исследование биопсийного материала
- при подозрении на инвазивный аспергиллез – определение антигена грибов рода *Aspergillus* в сыворотке крови (например, Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad)
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации

Микотическая инфекция мочевыводящих путей

- повторная микроскопия и посев правильно собранной мочи
- обязательна идентификация вида возбудителя у больных с высоким риском развития острого диссеминированного микоза (недоношенные новорожденные, иммуносупрессированные, пациенты в отделениях реанимации и интенсивной терапии, реципиенты трансплантатов и пр.)
- КТ или УЗИ почек (по показаниям)
- цистоскопия (по показаниям)

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Продолжение табл. 2.4

- при рецидивирующем течении микоза и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии показано определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам
- при высоком риске острого диссеминированного микоза – обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (см. раздел «Фунгемия и острый диссеминированный микоз»)

Фунгемия и острый диссеминированный микоз – не являются синонимами, но в связи с высокой вероятностью перехода фунгемии в диссеминированную форму микоза предлагаем общий для них перечень обязательных исследований:

- повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро и пр.) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера
- микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, БАЛ, мокрота, моча, кал, отделяемое из дренажей и ран) для определения распространенности поверхностной микотической колонизации
- КТ или рентгенография легких
- КТ или УЗИ органов брюшной полости
- офтальмоскопия с расширением зрачка
- эхокардиография
- биопсия очагов поражения
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биосийного материала
- обязательна идентификация вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата

Микотический кератит

- микроскопия и посев адекватно полученного материала из пораженных участков роговицы
- при поражении стекловидного тела – биопсия
- обязательное определение вида выявленного возбудителя

Микотический ретинит, эндофтальмит

- офтальмоскопия с расширением зрачка
- при поражении стекловидного тела – биопсия
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биосийного материала

- повторный посев крови на специализированные среды (Сабуро и пр.) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней
- обязательное определение вида выявленного возбудителя
- при высоком риске острого диссеминированного микоза – обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (см. раздел «Фунгемия и острый диссеминированный микоз»)

Остеомиелит

- МРТ, КТ или рентгенография
- биопсия или получение аспирата из очага поражения
- микроскопия и посев аспирата или биопсийного материала
- гистологическое исследование биопсийного материала
- повторный посев крови на специализированные среды (Сабуро и пр.) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней
- обязательное определение вида выявленного возбудителя
- при высоком риске острого диссеминированного микоза – обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (см. раздел «Фунгемия и острый диссеминированный микоз»)

Абсцесс

- биопсия или получение аспирата из очага поражения
- микроскопия и посев аспирата или биопсийного материала
- гистологическое исследование биопсийного материала
- повторный посев крови на специализированные среды (Сабуро и пр.) – 2 раза в день в течение не менее 2 дней
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя
- при высоком риске развития острого диссеминированного микоза – обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (см. раздел «Фунгемия и острый диссеминированный микоз»).

Перитонит

- микроскопия и посев перитонеальной жидкости
- повторный посев крови на специализированные среды (Сабуро и пр.) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней
- обязательное определение вида выявленного возбудителя
- при высоком риске развития острого диссеминированного микоза – обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (см. раздел «Фунгемия и острый диссеминированный микоз»).

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Окончание табл. 2.4

Менингит

- люмбальная пункция с определением давления СМЖ
- общеклинический и биохимический анализы СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения
- посев СМЖ, крови, мочи, материала из очагов поражения
- обязательное определение вида выявленного возбудителя
- при подозрении на криптококкоз – определение антигена *Cryptococcus neoformans* в СМЖ или крови тестом латекс-агглютинации (например, Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad)
- МРТ или КТ головного мозга
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации

31

Методы диагностики микозов другой локализации представлены в главах 4, 5, 6.

2.8. Критерии диагностики микозов

Критерии диагностики микозов – это сочетание специфических клинических, инструментальных и лабораторных признаков, позволяющих поставить диагноз.

Диагноз поверхностного микоза обычно устанавливают при наличии клинических признаков в сочетании с выявлением возбудителя при микологическом исследовании материала из очага поражения. Определенные клинические признаки позволяют отличить инфекцию от колонизации, а выявление возбудителя в материале из очага поражения – микоз от заболевания немикотической природы.

Диагностические ошибки чаще всего связаны с отсутствием лабораторного подтверждения микоза, нарушением правил получения и исследования материала из очага поражения или с неспецифичностью клинических проявлений поверхностных микозов у иммунокомпрометированных пациентов.

32

Следует отметить, что клиническое значение выделения различных микромицетов из нестерильных в норме биосубстратов, в т. ч. с поверхности кожи и слизистых оболочек, неодинаково. Например, выявление дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.) при исследовании кожи и ее придатков почти всегда свидетельствует о микозе. С другой стороны, многие *Candida* spp. являются естественными обитателями организма человека, поэтому при их обнаружении следует исключить поверхностную колонизацию.

Безусловным критерием инвазивного микоза является выявление возбудителей в гистологических препаратах, полученных из очага поражения. Однако в клинической практике только у небольшого количества больных инвазивными микозами диагноз при жизни подтверждается с помощью гистологического исследования.

Во-первых, получение биоптатов может быть затруднено в связи с локализацией поражения, тяжестью состояния пациента или высокой вероятностью кровотечения при проведении инвазивных процедур у больных с тромбоцитопенией или коагулопатией.

Во-вторых, гистологические исследования требуют времени, а инвазивные микозы у иммунокомпрометированных больных протекают очень быстро и характеризуются высокой летальностью. Поэтому врач нередко вынужден начинать лечение на основании других критериев диагностики.

Выявление микромицетов в стерильных в норме биосубстратах (кровь, СМЖ, плевральная и перитонеальная жидкости, биоптат и пр.) больных при соответствующих клинических или инструментальных признаках инфекции, как правило, свидетельствует об инвазивном микозе. Следует отметить, что выделение микромицетов из крови, полученной с помощью пункции периферической вены и из центрального венозного катетера, имеет одинаковое диагностическое значение. Материал БАЛ от иммунокомпрометированных больных следует расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida* spp., а выделение грибов рода *Candida* не является критерием кандидозной пневмонии и свидетельствует о поверхностной колонизации дыхательных путей.

2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

При обнаружении грибов в нестерильных в норме биосубстратах (мокрота, моча, кап, мазки из зева, носа, ануса и вагины) необходимо исключить поверхностную колонизацию, которая обычно не требует применения антимикотиков. Для этого важно учитывать не только результаты клинического и инструментального обследований, но и особенности возбудителя и больного.

Например, выявление *Cryptococcus neoformans* даже в нестерильных в норме биосубстратах, как правило, свидетельствует о криптококкозе. Вероятность инвазивного аспергиллеза при выделении *Aspergillus* spp. в респираторных биосубстратах у больных агранулоцитозом или реципиентов аллотрансплантатов костного мозга составляет 60–80%, а у реципиентов других органов без агранулоцитоза – 10–40%.

В табл. 2.5 критерии диагностики микозов указаны в зависимости от локализации и варианта патологического процесса (например, микозы кожи, инвазивный микоз легких, менингит и т. д.). Специфические для некоторых вариантов микозов критерии диагностики представлены в соответствующих разделах глав 4, 5, 6.

33

Таблица 2.5. Критерии диагностики микозов

Микоз кожи

- клинические признаки в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия или почкующихся клеток грибов при микроскопии кожных чешуек или выделением возбудителя при посеве материала из пораженных участков кожи

Онихомикоз

- клинические признаки в сочетании с выявлением элементов гриба при микроскопии соскоба с пораженного ногтя или выделением возбудителя при посеве материала из пораженных участков ногтя

Микоз волосистой части головы

- клинические признаки в сочетании с выявлением элементов гриба при микроскопии пораженных волос и посеве материала из пораженных волос

Микоз пищевода, желудка и кишечника

- наличие характерных изменений при эндоскопии в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия, почкующихся клеток грибов в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста грибов в биоптатах или выделением грибов при посеве биопсийного материала

Пневмония

- выявление грибов при исследовании биоптатов легких или их обнаружение при микроскопии или посеве мокроты или в материале БАЛ (последнее только у больных с высоким риском инвазивных микозов) в сочетании с характерными изменениями, выявленными при КТ или рентгенографии легких

Синусит

- клинические, КТ-рентгенологические признаки острого синусита в сочетании с выявлением возбудителя микоза при микологическом исследовании аспирата или биопсийного материала

Инфекция мочевыводящих путей

- клинические признаки в сочетании с выявлением возбудителя микоза при повторных (не менее 2) исследованиях правильно собранной мочи

Фунгемия

- однократное выявление грибов при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз или лейкопения)

Острый диссеминированный микоз

- фунгемия в сочетании с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление возбудителя из двух в норме стерильных биосубстратов

Эндофтальмит

- офтальмологические признаки эндофтальмита в сочетании с выявлением возбудителя микоза из стекловидного тела, крови или других очагов диссеминации

Остеомиелит

- рентгенологические или КТ-признаки остеомиелита в сочетании с выявлением возбудителя микоза при микроскопии и (или) посеве аспирата или биопсийного материала

Артрит

- клинические и рентгенологические или эндоскопические признаки артрита в сочетании с выявлением возбудителя микоза при микроскопии и (или) посеве аспирата или биопсийного материала

Менингит

- изменения СМЖ, подтверждающие наличие воспаления, в сочетании с выявлением микромицетов при микроскопии и (или) посеве СМЖ или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3. Принципы лечения микозов

Основы лечения микозов составляет применение противогрибковых препаратов (антимикотиков). У иммунокомпрометированных больных важным компонентом успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов иммуносупрессии. Кроме того, некоторым больным необходимо хирургическое лечение.

3.1. Противогрибковые препараты

Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении микроскопических грибов. В зависимости от химической структуры выделяют несколько групп препаратов, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых заболеваниях (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Классификация противогрибковых препаратов

Группы ЛС	ЛС для системного применения	ЛС для местного применения
Полиены	Амфотерицин В Амфотерицин В – липидный комплекс	Амфотерицин В Нистатин Натамицин Леворин
Азолы	Вориконазол Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Флуконазол	Бифоназол Изоконазол Кетоконазол Клотримазол Миконазол Оксиконазол Эконазол
Ингибиторы синтеза глюкана	Каспофунгин	–
Флюоропиримидины	Флуцитозин (5-фторцитозин)	–
Аллиламины	Тербинафин	Тербинафин Нафтифин
Препараты разных групп	Гризеофульвин Калия йодид	Аморолфин Циклопирокс

Необходимость использования противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности микозов, включая тяжелые, угрожающие жизни формы. Это обусловлено, прежде всего, возрастанием числа пациентов с иммуносупрессией различного происхождения, широким распространением инвазивных медицинских процедур и использованием антимикробных препаратов широкого спектра действия. Внедрение в практику новых антимикотиков (каспофунгина, вориконазола и позаконазола) существенно расширяют возможности клиницистов в лечении грибковых инфекций.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.1. Полиены

К полиенам, являющимся природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, которые применяют местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно внутривенно для лечения тяжелых инвазивных микозов. Липидный комплекс амфотерицина В – современная лекарственная форма этого полиена с улучшенной переносимостью. Ее получают путем создания специальных комплексов с липидосодержащими субстанциями, что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и относительную интактность по отношению к нормальным тканям.

Механизм действия. Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Спектр активности. Полиены обладают широким спектром активности *in vitro*.

К амфотерицину В чувствительны *Candida* и *Aspergillus* spp., *C.neoformans*, *S.schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis*, *P.brasiliensis*, *P.marneffeii*) и некоторые другие грибы.

Чувствительность возбудителей зигомикоза (*Mucor* и *Rhizopus* spp. и др.) может быть снижена. К амфотерицину В обычно устойчивы дерматомицеты, *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Trichosporon* spp., *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*), *Scedosporium prolificans*, *Scopulariopsis* и *Fusarium* spp. Вторичная резистентность при использовании амфотерицина В развивается редко.

При местном применении полиены (нистатин, леворин, натамицин) действуют преимущественно на *Candida* spp.

Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амеб (амфотерицин В).

Фармакокинетика

Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкости. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней. Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед за счет кумуляции в тканях.

Липидный комплекс амфотерицина В создает более высокую пиковую концентрацию в крови, чем стандартный, а также более высокие концентрации в тканях ЦНС. Концентрация в СМЖ менее 10% от плазменной. В меньшей степени проникает в ткань почек, поэтому менее нефротоксичен. Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения – 6–18 ч.

Нежелательные явления

Нистатин, леворин, натамицин

Нежелательные явления возникают редко.

При системном применении:

боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).

При местном применении:

раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

38

Амфотерицин В

Реакции на внутривенную инфузию: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: премедикация введением НПВС (парацетамол, ибупрофен) и антигистаминных ЛС (дифенгидрамин и др.).

Местные реакции: боль в месте инфузии, флебит, тромбоз флебита. Меры профилактики: внутривенное введение гепарина перед инфузией препарата.

Почки: нарушение функции — олигоурия или полиурия, гиперкреатининемия. Меры контроля: мониторинг клинического анализа мочи, определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже 2 раз в неделю. Меры профилактики: гидратация, исключение других нефротоксичных ЛС.

Печень: возможен гепатотоксический эффект. Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз, уровень билирубина) мониторинг.

Нарушения электролитного баланса: гипокалиемия, гипомagneмизация. Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.

Гематологические реакции: чаще анемия, реже лейкопения или тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

ЖКТ: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

Нервная система: головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, бронхоспазм.

Липидный комплекс амфотерицина В

По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб и гипотензию, менее нефротоксичен.

Показания

Нистатин, леворин

Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.

Кандидозный вульвовагинит.

Применение для профилактики микозов неэффективно!

Натамицин

Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.

Кандидозный вульвовагинит.

Кандидозный баланопостит.

Микоз наружного слухового прохода.

Трихомонадный вульвовагинит.

Амфотерицин В

Инвазивные микозы:

- кандидоз;
- аспергиллез;
- криптококкоз;
- зигомикоз;
- фузариоз;
- трихоспороноз;
- споротрихоз;
- феогифомикозы;
- эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз).

Кандидоз пищевода – при неэффективности азольных антимикотиков.
Эмпирическая антифунгальная терапия.
Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).
Лейшманиоз.
Первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

Липидный комплекс амфотерицина В

Тяжелые формы инвазивных микозов (см. амфотерицин В) у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на внутривенную инфузию. Эмпирическая антифунгальная терапия.

Противопоказания

Для всех полиенов

Аллергические реакции на препараты группы полиенов.

40

Дополнительно для амфотерицина В

Нарушения функции печени.

Нарушения функции почек.

Сахарный диабет.

Указанные противопоказания относительны, поскольку амфотерицин В практически всегда применяют по жизненным показаниям.

Дополнительно для натамицина

Туберкулез кожи.

Предупреждения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем полиенам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из полиенов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Амфотерицин В проходит через плаценту. Адекватные контролируемые исследования безопасности полиенов у человека не проводили. Однако в многочисленных сообщениях о применении амфотерицина В на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. Рекомендуется применять с осторожностью.

Кормление грудью. Данные о проникновении полиенов в грудное молоко отсутствуют. Неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не отмечено. Рекомендуется применять с осторожностью.

Педиатрия. Никаких серьезных специфических проблем, связанных с назначением полиенов детям, до настоящего времени не зарегистрировано.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

При лечении кандидоза полости рта у детей в возрасте до 5 лет предпочтительно назначать суспензию натамицина, поскольку применение таблеток нистатина или леворина может быть затруднительно.

Гериатрия. В связи с возможными изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно повышение риска нефротоксичности амфотерицина В.

Нарушение функции почек. Значительно возрастает риск нефротоксичности амфотерицина В, поэтому предпочтительны другие антимикотики или липидный комплекс амфотерицина В.

Нарушение функции печени. Повышен риск гепатотоксического действия амфотерицина В. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

Сахарный диабет. Поскольку растворы амфотерицина В (стандартного и липидного) для внутривенных инфузий готовятся на основе 5% раствора глюкозы, диабет является относительным противопоказанием. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

41

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении амфотерицина В с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, ванкомицин, циклоsporин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.

При сочетании амфотерицина В с некалийсберегающими диуретиками (тиазидными, петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск развития гипокалиемии, гипомagneмии.

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

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

Амфотерицин В (стандартный и его липидные формы) несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты. При использовании систем для внутривенного введения, установленных для введения других ЛС, необходимо промыть систему 5% раствором глюкозы.

Информация для пациентов

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Соблюдать правила хранения препаратов. Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

3.1.2. Азолы

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Условно кетоконазол, флуконазол и итраконазол относят к азолам I поколения или «ранним» азолам, а вориконазол, позаконазол и равуконазол (последний пока не зарегистрирован для применения в России) – к азолам II поколения.

Механизм действия

42 Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием зависимой от цитохрома Р-450 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Вориконазол и позаконазол способны оказывать фунгицидное действие на некоторые *Candida* и *Aspergillus* spp. за счет более активного подавления 14 α -деметилазы и влияния на активность хитинсинтетазы. Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут также действовать фунгицидно.

Спектр активности

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности (табл. 3.2).

Вориконазол активен в отношении большинства *Candida* и *Aspergillus* spp., включая устойчивые к «ранним» азолам штаммы. Действует на грибы рода *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Scedosporium apiospermum*, а также ряд других мицелиальных грибов, включая дерматомицеты и возбудители эндемичных микозов. Вориконазол, итраконазол, флуконазол и кетоконазол неактивны против зигомицетов.

К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), *Aspergillus*, *Fusarium* spp., *C.neoformans*, дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* spp.), *S.schenckii*, *H.capsulatum*, *B.dermatitidis*, *C.immitis*, *P.brasiliensis*, *P.marneffeii* и некоторые другие грибы. К «ранним азолам» часто резистентны *C.glabrata* и *C.krusei*. Не действует на *Fusarium* и *Scedosporium* spp.

Кетоконазол по спектру активности близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus* spp.

Позаконазол превосходит все применяемые в настоящее время антимикотики по спектру активности. Действует против возбудителей микозов, резистентных к другим антимикотикам, в т. ч. зигомицетов.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), *C.neoformans* и *C.immitis*, а также дерматомицетов. К нему менее чувствительны *B.dermatitidis*., *H.capsulatum*, *P.brasiliensis* и *S.schenckii*. Флуконазол не действует на *Aspergillus* spp., другие гиалогифомицеты.

Таблица 3.2. Антифунгальная активность азолов для системного применения.

Микроорганизмы	Вориконазол	Итраконазол	Кетоконазол	Позаконазол	Флуконазол
<i>C.albicans</i>	+++	+++	++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+++	++	+	+++	+
<i>C. krusei</i>	+++	++	+	+++	-
<i>C. neoformans</i>	+++	+++	++	+++	+++
<i>Aspergillus</i> spp.	+++	+++	-	+++	-
<i>Fusarium</i> spp.	++	-	-	++	-
<i>S.apiospermum</i>	++	-	-	++	-
<i>S. schenckii</i>	++	+++	-	+++	+
Феогифомицеты	+++	++	+	+++	+
Зигомицеты	-	-	-	++	-
Дерматомицеты	++	+++	++	+++	+++

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов, *M.furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G.vaginalis*) и трихомонад.

Фармакокинетика

Флуконазол и вориконазол обладают наибольшей биодоступностью среди азолов, которая превышает 90% (табл. 3.3). Для всасывания нерастворимых в воде кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо

растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натошак. Пиковые концентрации в крови флуконазола и вориконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола — через 2–4 ч.

Таблица 3.3. Основные фармакокинетические параметры азолов для системного применения

ЛС	Доза, мг	$C_{\max}$ мг/л	$T_{\max}$, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СБ, %	V_d л/кг	ЭМ, %	ЭЖ, %
Флуконазол	100	5-8	1-2	30 ²	90	11	0,7	80	<5
Вориконазол	100	3,1-4,8	1-2	6-9	96	58	4,6	<5	<5
Итраконазол ¹	100	0,4	3-4	20-45	55-90 ³	99	НД	<1	<1
Кетоконазол	100	1,6	2-4	6-10	75 ³	99	НД	7-10	<1

¹ — В капсулах.

² — При почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут.

³ — При нормальной кислотности желудочного содержимого.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), вориконазол — связывается с белками на 55%, в то время как кетоконазол и итраконазол — почти на 99%.

Флуконазол, вориконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Уровни флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляют 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола — около 50%. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкую концентрацию в СМЖ. Концентрация флуконазола в моче высокая, вориконазола и кетоконазола — низкая.

Итраконазол, будучи высоколипофильным препаратом, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время, в «водные» среды — слюну, внутриглазную жидкость и СМЖ — итраконазол практически не проникает. Концентрация его в моче низкая.

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

неизмененном виде. Период полувыведения кетоконазола и вориконазола — 6–10 ч, итраконазола — 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Период полувыведения флуконазола — 30 ч, при почечной недостаточности может возрасти до 3–4 сут. При гемодиализе итраконазол не удаляется из организма, а концентрация флуконазола в плазме уменьшается в 2 раза.

Позаконазол отличается линейной фармакокинетикой при однократном или многократном приеме в дозах до 800 мг. При использовании позаконазола в дозах более 800 мг в сутки увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Изменение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию препарата. Разделение приема суточной дозы позаконазола на два этапа (два раза в день по 400 мг) приводит к увеличению фармакокинетических показателей на 184% по сравнению с однократным приемом 800 мг. По сравнению с приемом натошак, площадь под фармакокинетической кривой позаконазола при приеме с нежирной пищей или пищевыми добавками (14 г жира) увеличивается примерно в 2,6 раза, а при приеме с жирной пищей (примерно 50 г жира) — в 4 раза.

Позаконазол отличается большим объемом распределения (1774 л), что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови.

Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс 32 л/ч. Препарат выводится преимущественно с фекалиями (77%), при этом основная часть (66%) приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации — с мочой выводится примерно 14% (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается через 7–10 дней многократного применения препарата.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в слизистых оболочках, эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы слизистых оболочек и кожи.

Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет 19–32 ч (в зависимости от ее плотности). Системная абсорбция азолов для местного применения через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять 3–10%.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H_2 -блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола,

т. к. понижают кислотность в желудке и нарушают превращение азолов в растворимые формы.

Диданозин (содержащий буферную среду, необходимую для повышения pH желудка и улучшения всасывания препарата) также уменьшает биодоступность кетоконазола и итраконазола.

Рифампицин, рифабутин, изониазид и ритонавир усиливают метаболизм азолов в печени и понижают их концентрации в плазме, что может являться причиной неудач при лечении. Поэтому азолы не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином или изониазидом.

Карбамазепин уменьшает концентрацию итраконазола в крови, что может быть причиной неэффективности последнего.

Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и итраконазола и повышать их концентрации в крови. Одновременное применение эритромицина и итраконазола не рекомендуется в связи с возможным развитием кардиотоксичности последнего.

Позаконазол метаболизируется путем глюкуронирования УДФ (ферментативная реакция II фазы) и является субстратом для выведения р-гликопротеином. Ингибиторы (верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, эритромицин и др.) или индукторы (рифампицин, рифабутин, определенные антиконвульсанты и др.) этого метаболического пути могут повышать или снижать, соответственно, концентрацию позаконазола в плазме.

Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол и, в меньшей степени, позаконазол являются ингибиторами изоферментов цитохрома Р-450, поэтому могут изменять метаболизм следующих ЛС в печени:

- пероральных антидиабетических (хлорпропамид, глипизид и др.), результатом может быть гипогликемия (требуется строгий контроль глюкозы в крови с возможной коррекцией дозировки антидиабетических препаратов);
- не прямых антикоагулянтов группы кумарина (варфарин и др.), что может сопровождаться гипокоагуляцией и кровотечениями (необходим лабораторный контроль показателей гемостаза с возможной коррекцией дозировки антикоагулянтов);
- циклоспорина, дигоксина (кетоконазол, итраконазол и вориконазол), теофиллина (флуконазол), что может приводить к повышению их концентрации в крови и токсическим эффектам; необходим клинический контроль, мониторинг концентраций препаратов с возможной коррекцией их дозировки, существуют рекомендации об уменьшении дозы циклоспорина в 2 раза с момента сопутствующего назначения итраконазола или вориконазола;
- терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозида. Рост их концентрации в крови может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ с развитием тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий. Поэтому сочетания азолов с указанными препаратами противопоказаны.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Совместное применение итраконазола и позаконазола с ловастатином, аторвастатином или симвастатином сопровождается повышением их концентрации в крови и развитием рабдомиолиза. Во время лечения итраконазолом или позаконазолом статины следует отменить.

Кетоконазол нарушает метаболизм алкоголя и может вызывать дисульфирапоподобные реакции.

Вориконазол

Современный препарат, превосходит флуконазол по спектру активности, итраконазол – по фармакокинетическим показателям. Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза. Активен против возбудителей микозов, резистентных к другим антимикотикам. Хорошо проникает через ГЭБ, создает высокие концентрации в СМЖ и тканях ЦНС. Активно ингибирует цитохром Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Характерны специфические нежелательные явления со стороны органа зрения.

47

Нежелательные явления

Нарушения зрения: преходящие изменения зрительного восприятия, фотофобия, изменения цветовой гаммы, размытое изображение объектов.

Кожа: фотосенсибилизация.

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Предостережения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты этой группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Адекватные исследования безопасности азолов у людей не проводили. Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии азолов на животных. Применение беременными не рекомендуется.

Кормление грудью. Азолы проникают в грудное молоко. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. Безопасность и эффективность вориконазола у детей в возрасте до 12 лет не установлены, поэтому применение данной категорией пациентов

возможно только при тяжелых жизнеугрожающих микозах. При назначении детям следует учитывать особенности фармакокинетики (см. ниже).

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин) препарат для внутривенного введения не применяют, показано использование вориконазола для приема внутрь.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (5–9 баллов по шкале Child–Pugh) поддерживающую дозу вориконазола следует уменьшить в два раза. При использовании вориконазола необходимо проводить регулярный клинический и лабораторный контроль функции печени. При выраженной печеночной недостаточности не применяют.

Противопоказания

Аллергическая реакция на препараты группы азолов.

Одновременное применение цизаприда, терфенадина, астемизола, пимозиды, хинидина, сиролимуса, карбамазепина, фенобарбитала, рифампицина, рифабутина, эрготамина и дигидроэрготамина.

48

Область применения

Аспергиллез.

Инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода.

Фузариоз, сцедоспориоз. Другие инвазивные микозы при неэффективности или плохой переносимости другой терапии.

Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска.

Особенности применения и дозирования

Взрослые:

Внутривенно из расчета 6 мг/кг 2 раза в сутки в качестве насыщающей дозы и 4 мг/кг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей.

Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки. При отсутствии клинического ответа поддерживающая доза может составлять до 0,15 г 2 раза в сутки при массе тела < 40 кг и до 0,3 г 2 раза в сутки при массе > 40 кг.

Дети (2–12 лет):

Внутривенно: 7 мг/кг 2 раза в сутки;

Внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.

Вориконазол рекомендуется принимать за 1 ч до или 1 ч после еды (жирная пища снижает всасывание вориконазола примерно на 20%). Вориконазол при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

При приеме вориконазола нужно избегать инсоляции.

Во время лечения не следует принимать терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин.

Во время лечения недопустимо употреблять алкогольные напитки.

Нельзя использовать системные азолы при беременности и кормлении грудью. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

Формы выпуска

Табл. 0,05 г, 0,2 г; пор. д/инф. 0,2 г во флаконе.

Итраконазол

Имеет широкий спектр активности, отличается вариабельной абсорбцией из ЖКТ. Раствор для приема внутрь всасывается лучше, чем капсулы. Плохо проникает через ГЭБ, концентрации в СМЖ и моче низкие. Активно ингибирует цитохром Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Применяют преимущественно для лечения поверхностных микозов, при инвазивных микозах используют у клинически стабильных больных.

49

Нежелательные явления

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.

Печень: повышение активности трансаминаз, гепатит.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Сердечно-сосудистая система: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Метаболические нарушения: гипокалиемия, отеки.

Эндокринная система: нарушение выработки кортикостероидов.

Предостережения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты этой группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Адекватные исследования безопасности азолов у людей не проводили. В экспериментальных исследованиях установлено

эмбриотоксическое действие итраконазола. При беременности используют только при инвазивных микозах, когда ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск для плода. Женщинам детородного возраста в период приема препарата рекомендуют применение контрацептивных средств.

Кормление грудью. Азолы проникают в грудное молоко. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. Адекватные исследования безопасности итраконазола у детей до 16 лет не проводили, поэтому его применяют только в тех случаях, когда ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск побочных эффектов.

Нарушение функции печени. В связи с тем, что итраконазол метаболизируется в печени, у пациентов с нарушением ее функции возможно развитие гепатотоксических эффектов. Поэтому итраконазол у таких больных применяют только в тех случаях, когда ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск поражения печени. При использовании итраконазола более 1 мес необходимо проводить регулярный клинический и лабораторный контроль. Контроль функции печени необходим также у людей, страдающих алкоголизмом, или получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

Сердечная недостаточность. Итраконазол может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности, поэтому его не следует использовать у пациентов с нарушением сердечной функции.

Гипокалиемия. При назначении итраконазола описаны случаи гипокалиемии, которая ассоциировалась с развитием желудочковой аритмии. Поэтому при его длительном использовании необходим мониторинг электролитного баланса.

Противопоказания

Аллергическая реакция на препараты группы азолов.

Одновременное применение терфенадина, астемизола, мизолстина, дофетилида, цизаприда, триазолама, мидазолама, пимозиды, хинидина, ловастатина, симвастатина.

Область применения

Обусловленные дерматомицетами микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, отрубевидный лишай.

Кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит.

Криптококкоз.

Инвазивный аспергиллез (у клинически стабильных больных), хронический некротизирующий аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, аспергиллома.

Феогифомикозы, хромомикоз, споротрихоз, эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, паракокцидиоидоз, пенициллиоз).

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Первичная и вторичная профилактика микозов при ТКСК, высокодозной цитостатической терапии. Вторичная профилактика микозов при СПИД.

Особенности применения и дозирования

Внутрь

Взрослые: 0,1–0,6 г каждые 12–24 ч, доза и длительность курса зависят от вида инфекции.

Капсулы следует принимать во время или сразу после еды. Для повышения кислотности в желудке капсулы рекомендуется принимать с напитками, имеющими кислую реакцию (например, с колой). Необходимо соблюдать интервалы не менее 2 ч между приемами итраконазола и препаратов, понижающих кислотность (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы). Раствор принимают за 1 ч или через 2 ч после еды. Итраконазол при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды.

Во время лечения не следует принимать терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, ловастатин и симвастатин.

Во время лечения нельзя употреблять алкогольные напитки.

Нельзя использовать системные азолы при беременности и кормлении грудью. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Формы выпуска

Капс. 0,1 г; р-р д/приема внутрь 10 мг/мл во флак. по 150 мл.

Кетоконазол

Используют для лечения поверхностных микозов. Применяют внутрь или местно. Системное использование ограничено в связи с вариабельной абсорбцией из ЖКТ и гепатотоксичностью. Активно ингибирует изоферменты цитохрома P-450, взаимодействует со многими ЛС.

Нежелательные явления

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги, обратимое повышение внутричерепного давления.

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.

Эндокринная система: нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин – нарушением менструального цикла.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола).

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

При интравагинальном применении: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания, боль во время полового акта, ощущение жжения в пенисе у полового партнера.

Предостережения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Адекватные исследования безопасности азолов у людей не проводили. Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии азолов у животных. Системное применение у беременных не рекомендуется. Интравагинальное применение не рекомендуется в I триместре беременности, в других – не более 7 дней. При наружном использовании следует соблюдать осторожность.

Кормление грудью. Азолы проникают в грудное молоко. Системное применение азолов при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. У детей риск гепатотоксичности кетоконазола выше, чем у взрослых.

Нарушение функции печени. В связи с тем, что кетоконазол метаболизируется в печени, у пациентов с нарушением ее функции возможна кумуляция препарата и развитие гепатотоксических эффектов. Поэтому кетоконазол таким пациентам противопоказан. При использовании данного антимикотика необходимо проводить регулярный клинический и лабораторный контроль. Строгий контроль функции печени необходим также у людей, страдающих алкоголизмом, или получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

Противопоказания

Аллергическая реакция на препараты группы азолов.

Для применения таблеток:

Тяжелые нарушения функции печени.

Одновременное применение терфенадина, астемизола, цизаприда, триазолама, мидазолама, пимозиды, хинидина, ловастатина, симvastатина.

Область применения

Кандидоз пищевода (системно).

Кандидозный вульвовагинит, кандидоз кожи, кандидозная паронихия (системно и местно).

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Дерматомикозы, отрубевидный лишай (системно и местно).

Себорейная экзема (местно).

Паракокцидиоз (системно).

Особенности применения и дозирования

Внутрь

Взрослые: 0,2–0,4 г/сут в 2 приема, длительность курса зависит от вида инфекции. Дети с массой тела от 15 до 30 кг – суточная доза 0,1 г, более 30 кг – 0,2 г.

Кетоконазол необходимо принимать во время или сразу после еды. Для повышения кислотности в желудке препарат рекомендуется принимать с напитками, имеющими кислую реакцию (например, с содой). Необходимо соблюдать интервалы не менее 2 ч между приемами кетоконазола и препаратов, понижающих кислотность (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы). Кетоконазол при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды.

53

Во время лечения нельзя принимать терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин.

Во время лечения не следует употреблять алкогольные напитки.

Нельзя использовать системные азолы при беременности и кормлении грудью. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

Интравагинально

По 1 суппозиторию на ночь в течение 3–7 сут.

Перед началом интравагинального применения азолов внимательно изучить инструкцию по применению препарата. При беременности обсудить с врачом возможность использования аппликатора. Использовать только специальные тампоны. Соблюдать правила личной гигиены. Следует иметь в виду, что некоторые интравагинальные формы могут содержать ингредиенты, повреждающие латекс. Поэтому следует воздержаться от использования барьерных контрацептивов из латекса во время лечения и в течение 3 дней после его завершения. Интравагинальное применение кетоконазола противопоказано в I триместре беременности, в других – не более 7 дней.

Местно

Крем наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 2–4 нед. Шампунь используют при себорейной экземе и перхоти – 2 раза в неделю в течение 3–4 нед, при отрубевидном лишае – ежедневно в течение 5 дней (наносят на пораженные участки на 3–5 мин, затем смывают водой).

Не допускать попадания препаратов для местного применения на слизистую оболочку глаз, носа, рта, открытые раны.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Формы выпуска

Табл. 0,2 г; суппозитории вагинальные 0,4 г; крем 2% в тубах по 15 г; шампунь 2% во флак. по 25 мл и 60 мл.

Позаконазол

54 Современный препарат, превосходит все применяемые в настоящее время антимикотики по спектру активности. Действует против возбудителей микозов, резистентных к другим антимикотикам, в т. ч. зигомицетов. Препарат выбора для первичной профилактики инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и получающих высокие дозы иммуносупрессоров реципиентов алло-ТКСК. Вариабельная биодоступность, следует принимать с жирной пищей или соответствующими пищевыми добавками. При нарушении функции почек модификация дозы не нужна. По сравнению с другими азолами в меньшей степени ингибирует изоферменты цитохрома Р-450, реже возникают клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Нежелательные явления

ЖКТ: рвота, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, вздутие живота.

Печень: повышение функциональных показателей печени (включая АЛТ, АСТ, билирубин, щелочную фосфатазу, ГГПТ).

ЦНС: парестезия, головокружение, сонливость, головная боль.

Аллергические реакции: реакция повышенной чувствительности, синдром Стивенса–Джонсона.

Кожа, сыпь, зуд.

Гематологические реакции тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия.

Предостережения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты этой группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Информации о применении позаконазола у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на плод. Потенциальный риск для человека неизвестен.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется применять эффективную контрацепцию во время лечения позаконазолом. Использование позаконазола во время беременности противопоказано, если преимущества лечения для женщины значительно не перевешивают потенциальный риск для плода.

Кормление грудью. Позаконазол экскретируется с молоком у лактирующих крыс. Экскреция препарата с молоком у людей не изучена. При назначении позаконазола кормление грудью следует прекратить.

Педиатрия. Безопасность и эффективность позаконазола у детей в возрасте до 13 лет не установлены, поэтому применение у данной категории пациентов возможно только при тяжелых жизнеугрожающих микозах.

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетических показателей, поэтому коррекции дозы при нарушении функции почек не требуется.

Нарушение функции печени. Соответствующие фармакокинетические данные ограничены, поэтому рекомендации по коррекции дозы у данной группы пациентов не выработаны. У небольшого числа пациентов со сниженной функцией печени наблюдалось увеличение времени полувыведения позаконазола.

55

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

Совместное применение с алкалоидами спорыньи, субстратами CYP3A4 (терфенадином, астемизолом, цисапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатином, ловастатином и аторвастатином).

Область применения

Профилактика инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и получающих высокие дозы иммуносупрессоров реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток.

Лечение инвазивного кандидоза и кандидоза пищевода, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза, мицетомы и кокцидиоидоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам или при их непереносимости.

Лечение орофарингеального кандидоза у пациентов с заболеванием тяжелой степени или со сниженным иммунитетом, у которых не ожидается существенного эффекта от применения препаратов местного действия.

Особенности применения и дозирования

Профилактика инвазивных микозов: по 200 мг (5 мл суспензии) 3 раза в день.

Лечение инвазивных микозов: по 400 мг (10 мл суспензии) 2 раза в день. Пациентам, которые не могут принимать препарат с едой или соответствующими пищевыми добавками, рекомендуется принимать позаконазол по 200 мг (5 мл) 4 раза в день.

Лечение орофарингеального кандидоза: 200 мг (5 мл) 1 раз в день – в первый день лечения (вводная доза), затем по 100 мг (2,5 мл) 1 раз в день в течение последующих 13 дней.

Лечение рефрактерного к итраконазолу и/или флуконазолу орофарингеального кандидоза: по 400 мг (10 мл) 2 раза в день.

Позаконазол принимают внутрь во время еды. Пациенты, которые не могут совмещать применение препарата с обычной пищей, для улучшения абсорбции позаконазола должны принимать препарат одновременно с жидкими нутрицевтиками. Перед употреблением суспензию необходимо тщательно взболтать.

Во время лечения нельзя принимать алкалоиды спорыньи, терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, галофантрин, хинидин, симвастатин, ловастатин и аторвастатин.

С осторожностью применять при повышенной чувствительности к другим азольным соединениям в анамнезе; тяжелом нарушении функции печени, врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc, кардиомиопатии, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью; синусовой брадикардией и других симптоматических аритмиях, при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc.

Нельзя использовать системные азолы при беременности и кормлении грудью. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

Формы выпуска

Суспензия для приема внутрь, в 1 мл 40 мг; по 105 мл во флак.

Флуконазол

Препарат выбора для лечения поверхностного кандидоза. При лечении инвазивного кандидоза следует учитывать возможность резистентности, которая зависит от вида возбудителя (табл. 3.2). Хорошо проникает через ГЭБ, создает высокую концентрацию в СМЖ и моче. Доза при внутривенном и пероральном применении одинаковая. Хорошо переносится, выраженные НЯ редки. Ингибирует изоферменты цитохрома P-450 (слабее, чем вориконазол, итраконазол, кетоконазол), возможны взаимодействия с другими ЛС.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Нежелательные явления

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
ЦНС: головная боль, головокружение, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Печень: повышение активности трансаминаз, билирубина.

Предостережения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты этой группы следует применять с осторожностью.

Беременность. Адекватные исследования безопасности азолов у людей не проводили. Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии азолов у животных. Системное применение азолов беременными не рекомендуется.

Кормление грудью. Азолы проникают в грудное молоко, флуконазол создает в нем высокие концентрации, близкие к уровню в плазме крови. Системное применение азолов при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. Разрешено применение в любом возрасте. У детей в возрасте до 4 нед необходимо изменение интервала применения препарата.

Гериатрия. У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции флуконазола, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования.

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция флуконазола, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования флуконазола, периодический контроль клиренса креатинина.

Противопоказания

Аллергическая реакция на препараты группы азолов.

Одновременное применение цизаприда.

Одновременное применение терфенадина (при использовании флуконазола в дозе 400 мг/сут и более).

Область применения

Кандидозный вульвовагинит; кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, мочевыводящих путей; кандидоз кожи, ногтей. Инвазивный кандидоз.

Обусловленные дерматомицетами микозы кожи, ногтей, волосистой части головы. Отрубевидный лишай.

Криптококкоз, трихоспороноз.

Некоторые эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз).

Эмпирическая терапия. Первичная профилактика микозов у реципиентов трансплантатов печени, недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г, хирургических больных. Первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации кроветворных стволовых клеток, высокодозной цитостатической терапии. Вторичная профилактика микозов при СПИД.

Особенности применения и дозирования

Внутрь

Взрослые: 0,1–0,8 г/сут в 1 прием, длительность курса зависит от вида инфекции; при остром кандидозном вульвовагините 0,15 г однократно; при кандидозном онихомикозе и паронихии – 0,15 г 1 раз в неделю; при отрубевидном лишае – 0,4 г однократно; при инвазивных микозах – 6–12 мг/кг/сут в 1 прием.

58

Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут в 1 прием; при инвазивных микозах – 6–12 мг/кг/сут в 1 прием.

Флуконазол при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды.

Внутривенно

Взрослые: 0,1–0,8 г/сут в 1 введение; при инвазивных микозах – 6–12 мг/кг/сут в 1 введение.

Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут в 1 введение; при инвазивных микозах – 6–12 мг/кг/сут в 1 введение.

Детям в первые 2 нед жизни препарат вводят с интервалом 72 ч, в возрасте 3–4 нед – с интервалом 48 ч.

Во время лечения нельзя принимать терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин.

Во время лечения не следует употреблять алкогольные напитки.

Нельзя использовать системные азолы при беременности и кормлении грудью. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Формы выпуска

Капс. 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г, пор. д/сusp. д/приема внутрь 10 мг/мл и 40 мг/мл во флак. по 50 мл, р-р д/инф. 2 мг/мл во флак. по 50 мл.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.3. Ингибиторы синтеза глюкана

В настоящее время группа ингибиторов синтеза глюкана (эхинокандинов) представлена тремя препаратами: каспофунгином, микафунгином и анидулафунгином, из которых в Российской Федерации пока зарегистрирован только каспофунгин.

Механизм действия

Эхинокандины обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов.

Спектр активности

Спектр активности каспофунгина включает в себя *Aspergillus* spp. (в т. ч. резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая штаммы, резистентные к азолам), *Pneumocystis jiroveci*. Препараты этой группы действуют на некоторые редкие мицелиальные возбудители микозов, такие как *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris* spp. Эхинокандины неактивны против зигомицетов, *Cryptococcus*, *Scedosporium* и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антимикотиков.

59

Фармакокинетика

Каспофунгин вводится внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая вследствие высокой молекулярной массы. Препарат растворим в воде. Отличается высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%). Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, низкие – в головном мозге. После введения 70 мг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 12 мг/л, через 24 ч – 1–2 мг/л. Каспофунгин метаболизируется в печени без участия изоферментов системы цитохрома Р-450. Период полувыведения – 9–11 ч.

Нежелательные явления

В связи с тем, что 1,3- β -D-глюкан отсутствует в организме человека, каспофунгин обладает очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Наиболее частыми являются лихорадка (3–26%), флебит (3–18%) и головные боли (4–15%). В редких случаях возможна тошнота, диарея, кожная сыпь и зуд (1–9%). Среди лабораторных нежелательных явлений может быть повышение активности АСТ (3–27%), АЛТ (2–24%) и щелочной фосфатазы (4–24%), а также снижение гематокрита и уровня гемоглобина (на 3–12%).

Показания

Инвазивный кандидоз.

Кандидоз пищевода.

Инвазивный аспергиллез у пациентов, рефрактерных к терапии другими антимикотиками или с плохой ее переносимостью.

Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к каспофунгину или компонентам препарата.

Предупреждения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии с другими классами антимикотиков отсутствуют.

Беременность. Эмбриотоксичен по данным исследований у животных. Применение оправдано только при взвешенной оценке риска для матери и плода.

Кормление грудью. Каспофунгин не обнаруживали в молоке крыс. Нет данных о его содержании в молоке человека. При назначении каспофунгина кормление грудью следует прекратить.

Педиатрия. Каспофунгин не прошел адекватных клинических исследований у пациентов младше 18 лет. Применяют по жизненным показаниям. Доза у детей (2–12 лет): 50 мг/м²/сут.

Гериатрия. Несмотря на недостаток данных по применению каспофунгина у пациентов старше 65 лет, изменения доз у данной категории пациентов не требуется. Нельзя исключить повышенную чувствительность к препарату у отдельных пациентов.

Масса тела. Для больных с массой тела более 80 кг поддерживающую дозу следует увеличить до 70 мг/сут.

Нарушение функции почек. Почечный клиренс минимальный, в связи с чем модификации дозы при нарушении функции почек не требуется.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменять дозу не нужно, при умеренной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Child–Pugh) поддерживающую дозу следует уменьшить до 35 мг/сут.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия немногочисленны: рифампицин, дексаметазон и карбамазепин умеренно повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы препарата. Уровень такролимуса может снизиться – следует мониторировать его уровень в плазме для коррекции дозы.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Особенности применения и дозирования

Внутривенно

Инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, эмпирическая терапия: нагрузочная доза 70 мг/сут в/в в 1 введение, в последующие дни 50 мг/сут в/в в 1 введение.

Для больных с массой тела более 80 кг поддерживающую дозу следует увеличить до 70 мг/сут.

Кандидоз полости рта или пищевода: 50 мг/сут в/в в 1 введение в первый и последующие дни.

Доза у детей (2–12 лет): 50 мг/м²/сут.

Формы выпуска

Пор. д/инф. 50 и 70 мг во флак.

3.1.4. Флюоропиридирины

Единственный представитель – флуцитозин (или 5-фторцитозин).

Механизм действия

Механизм действия связан с нарушением синтеза ДНК и РНК за счет конверсии 5-фторцитозина в 5-фторурацил, метаболиты которого являются конкурентом уридиловой кислоты в составе РНК, а также нарушают активность тимидилат-синтетазы, что приводит к недостатку внутриклеточного тимидина.

Спектр активности

Спектр активности включает в себя *Candida* spp., *C. neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* и некоторых возбудителей феогифомикозов. В отношении *Aspergillus* spp. и большинства других мицелиальных грибов активность незначительная. Характерно быстрое развитие вторичной резистентности.

62

Фармакокинетика

При приеме внутрь биодоступность составляет от 76 до 90%. Пиковые концентрации в плазме и биологических жидкостях достигаются в пределах 1–2 ч. Хорошо проникает в большинство органов и тканей, включая спинномозговую жидкость, стекловидное тело, брюшину, суставы. Процент связывания с белками плазмы очень низкий. Минимальный метаболизм в печени. Выводится преимущественно почками, концентрация препарата в моче высокая. Период полувыведения составляет от 3 до 5 ч и возрастает до 85 ч у пациентов с почечной недостаточностью.

Нежелательные явления

Обладает достаточно высокой миелототоксичностью и гепатотоксичностью. У большинства пациентов данные нежелательные явления носят дозозависимый характер и являются обратимыми. Возможно развитие нарушений сердечного ритма, атаксии, парестезий, невропатии и др. В связи со своей способностью подавлять функцию костного мозга не рекомендуется в качестве препарата для эмпирической терапии у пациентов в период нейтропении.

Показания

Криптококковый менингит.

Рефрактерный к антимикотической терапии инвазивный кандидоз.

Применяют только в комбинации с амфотерицином В или флуконазолом.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Противопоказания

Аллергическая реакция на флуцитозин.

Предупреждения

Аллергия. Высокий риск аллергических реакций. Данные о перекрестной аллергии с другими классами антимикотиков отсутствуют.

Беременность. Обладает тератогенным действием. Применение оправдано только при взвешенной оценке риска для матери и плода.

Кормление грудью. Нет данных о его содержании в молоке человека. Следует избегать назначения флуцитозина кормящим матерям.

Педиатрия. Систематизированных данных по эффективности и безопасности флуцитозина у пациентов младше 18 лет нет. Применяют по жизненным показаниям.

Гериатрия. Особенности в отношении эффективности и безопасности флуцитозина у пожилых отмечено не было.

Нарушение функции почек. Применять крайне осторожно. Модификация доз необходима у пациентов с почечной недостаточностью для предотвращения аккумуляции препарата. При клиренсе креатинина >40 мл/мин следует применять стандартные дозировки – 37,5 мг/кг каждые 6 ч; 20–40 мл/мин – 37,5 мг/кг каждые 12 ч; <20 мл/мин – 37,5 мг/кг каждые 24 ч. У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин следует постоянно мониторировать плазменные концентрации флуцитозина.

Нарушение функции печени. Следует тщательно мониторировать функцию печени на протяжении всей терапии флуцитозином.

63

Лекарственные взаимодействия

Цитозин арабинозид снижает антимикотическую активность флуцитозина за счет конкурентного ингибирования субстрата. Препараты, снижающие фильтрационную функцию почек, могут увеличивать период полувыведения флуцитозина.

Информация для пациентов

Использовать строго по показаниям после консультации специалиста.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Не использовать при беременности и кормлении грудью.
Соблюдать правила хранения препаратов. Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Особенности применения и дозирования

Внутривенно взрослые и дети: 37,5 мг/кг массы тела 4 раза в сутки.
Применяют только в комбинации с амфотерицином В или флуконазолом.
Не использовать при беременности и кормлении грудью.

Форма выпуска

Р-р д/инф. 10 мг/мл во флак. по 250 мл.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.5. Аллиламины

К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин, предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы.

Механизм действия

Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу.

Спектр активности

Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.), *M.furur*, некоторые *Candida*, *Aspergillus* spp., *C.neoformans*, *S.schenckii* и возбудители хромомикоза.

Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом).

Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на дерматомицеты.

Фармакокинетика

Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие жиросодержащие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов. Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. Период полувыведения — 2–3 дня.

Нежелательные явления

Нежелательные явления возникают редко и обычно не приводят к отмене препарата.

Тербинафин внутрь

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.

ЦНС: головная боль, головокружение.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.

Гематологические реакции: нейтропения, панцитопения.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Другие: артралгия, миалгия.

Тербинафин местно, нафтифин

Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

Показания

Обусловленные дерматомицетами микозы кожи (при ограниченном поражении – местно, распространенном – внутрь).

Микроспория, трихофития волосистой части головы (внутрь).

Онихомикоз (внутрь).

Хромомикоз (внутрь).

Споротрихоз кожный, кожно-лимфатический (внутрь).

Кандидоз кожи (местно).

Отрубевидный лишай (местно).

Противопоказания

Аллергическая реакция на препараты группы аллиламинов.

Беременность.

Кормление грудью.

Предупреждения

Аллергия. Данные о перекрестной аллергии к тербинафину и нафтифину отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из препаратов другой следует применять с осторожностью.

Беременность. Адекватные исследования безопасности аллиламинов не проводили. Применение у беременных не рекомендуется.

Кормление грудью. Тербинафин проникает в грудное молоко. Применение у кормящих грудью не рекомендуется.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Педиатрия. Адекватные исследования безопасности у детей до 2 лет не проводили, поэтому не рекомендуется использовать в этой возрастной группе.

Гериатрия. У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции тербинафина, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования.

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция тербинафина, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования тербинафина. Необходим периодический контроль клиренса креатинина.

Нарушение функции печени. Возможно повышение риска гепатотоксичности тербинафина. Необходим адекватный клинический и лабораторный контроль. При развитии выраженных нарушений функции печени на фоне лечения препарат следует отменить. Строгий контроль функции печени необходим при алкоголизме и у людей, получающих другие лекарственные средства, способные отрицательно влиять на печень.

67

Лекарственные взаимодействия

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм тербинафина и увеличивать его клиренс.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин и др.) могут блокировать метаболизм тербинафина и понижать его клиренс.

В описанных ситуациях может потребоваться коррекция дозирования тербинафина.

Информация для пациентов

Тербинафин внутрь можно принимать независимо от приема пищи (натощак или после еды), следует запивать достаточным количеством воды.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Строго соблюдать схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Не использовать аллиламины при беременности и кормлении грудью.

Не допускать попадания препаратов для местного применения на слизистую оболочку глаз, носа, рта, открытые раны.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное врачом время или появляются новые симптомы.

Особенности применения и дозирования

Внутрь. Взрослые: 0,25 г/сут в 1 прием. Дети старше 2 лет: масса тела до 20 кг — 62,5 мг/сут, 20–40 кг — 0,125 г/сут, более 40 кг — 0,25 г/сут, в 1 прием. Длительность курса зависит от локализации поражения. Тербинафин внутрь можно принимать независимо от приема пищи (натощак или после еды), следует запивать достаточным количеством воды.

Местно. Крем, гель или спрей наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 1–2 нед.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Не использовать аллиламины при беременности и кормлении грудью.

Не допускать попадания препаратов для местного применения на слизистую оболочку глаз, носа, рта, открытые раны.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Формы выпуска

Табл. 0,125 г и 0,25 г, крем 1% в тубах по 15 г, спрей 1% во флак. по 15 и 30 мл, гель 1% в тубах по 15 г.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.6. Препараты других групп

Гризеофульвин

Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяют только при микозах кожи, волосистой части головы и ногтей, вызванных дерматомицетами.

Механизм действия

Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно.

69

Спектр активности

К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.). Другие грибы устойчивы.

Фармакокинетика

Гризеофульвин хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей. Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты. Метаболизируется в печени. Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%). Период полувыведения – 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Нежелательные реакции

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Нервная система: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты.

Кожа: сыпь, зуд, фотодерматит.

Гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения.

Печень: повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.

Другие: кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.

Показания

Обусловленные дерматомицетами микозы кожи.
Микроспория, трихофития волосистой части головы.
Онихомикоз.

Противопоказания

Аллергическая реакция на гризеофульвин.
Беременность.
Нарушения функции печени.
Системная красная волчанка.
Порфирия.

Предупреждения

Беременность. Гризеофульвин проникает через плаценту. Адекватные исследования безопасности у людей не проводили. Есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных. Применение у беременных не рекомендуется.

Кормление грудью. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

Гериятрия У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции печени возможно повышение риска гепатотоксичности гризеофульвина. Необходим строгий клинический и лабораторный контроль.

Нарушение функции печени. В связи с гепатотоксичностью гризеофульвина при его назначении необходим регулярный клинический и лабораторный контроль. При нарушениях функции печени назначать не рекомендуется. Тщательный контроль функции печени необходим также при алкоголизме и у людей, получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на функцию печени.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм гризеофульвина и ослаблять его эффект.

Гризеофульвин индуцирует цитохром Р-450, поэтому может усиливать метаболизм в печени и, следовательно, ослаблять действие:

- непрямых антикоагулянтов группы кумарина (необходим контроль протромбинового времени, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта);
- пероральных антидиабетических препаратов, (контроль уровня глюкозы в крови с возможной коррекцией дозы противодиабетических препаратов);
- теофиллина (мониторинг его концентрации в крови с возможной коррекцией дозы);

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

эстрогеносодержащих пероральных контрацептивов. Это может сопровождаться межменструальными кровотечениями, аменореей, возникновением внеплановой беременности. Поэтому в период лечения гризеофульвином и в течение 1 мес после его завершения необходимо использовать дополнительные или альтернативные методы контрацепции.

Гризеофульвин усиливает действие алкоголя.

Информация для пациентов

Гризеофульвин следует принимать внутрь во время или сразу после еды. Если используется диета с низким содержанием жира, необходимо принимать гризеофульвин с 1 столовой ложкой растительного масла.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Соблюдать осторожность при головокружении.

Избегать инсоляции.

Не использовать гризеофульвин при беременности и кормлении грудью.

Во время лечения гризеофульвином и в течение 1 мес после окончания не применять в целях контрацепции только эстрогеносодержащие пероральные препараты. Обязательно использовать дополнительные или альтернативные методы.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное им время или появляются новые симптомы.

Особенности применения и дозирования

Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12 ч.

Дети: 22 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в 1–2 приема.

Гризеофульвин следует принимать внутрь во время или сразу после еды. Если используется диета с низким содержанием жира, необходимо принимать гризеофульвин с 1 столовой ложкой растительного масла.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Соблюдать осторожность при головокружении.

Избегать инсоляции.

Не использовать гризеофульвин при беременности и кормлении грудью.

Во время лечения гризеофульвином и в течение 1 мес после окончания не применять в целях контрацепции только эстрогеносодержащие пероральные препараты, обязательно использовать дополнительные или альтернативные методы.

При лечении микоза стоп, онихомикоза необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Формы выпуска

Табл. 0,125 г и 0,5 г; сусп. д/приема внутрь 125 мг/ 5 мл во флак.

Калия йодид

В качестве противогрибкового препарата калия йодид используют внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл). Механизм действия точно неизвестен.

72

Спектр активности

Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S.schenckii*.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Распределяется преимущественно в щитовидную железу. Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется в основном почками.

Нежелательные явления

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Эндокринная система: изменения функции щитовидной железы (необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль).

Реакции йодизма: сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит

Другие: лимфаденопатия, набухание подчелюстных слюнных желез.

При развитии выраженных НЯ следует уменьшить дозу или временно прекратить прием. Через 1–2 нед лечение можно возобновить в более низких дозах.

Показания

Споротрихоз кожный, кожно-лимфатический.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Противопоказания

Гиперчувствительность к препаратам йода.
Гиперфункция щитовидной железы.
Опухоли щитовидной железы.

Предупреждения

Беременность. Адекватные исследования безопасности не проводили. Применение у беременных возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза превалирует над риском.

Кормление грудью. Концентрации калия йодида в грудном молоке в 30 раз превышают уровень в плазме крови. Во время лечения кормление грудью следует прекратить.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

Информация для пациентов

Калия йодид следует принимать внутрь после еды. Разовую дозу рекомендуется разводить водой, молоком или фруктовым соком.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное им время или появляются новые симптомы.

Аморолфин

Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина. Используют для лечения онихомикоза.

Механизм действия

В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры цитоплазматической мембраны клетки грибов.

Спектр активности

Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны дерматомицеты, *Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus* spp. и другие грибы.

Фармакокинетика

При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

Нежелательные реакции

Местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).

Показания

Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 1/2 ногтевой пластинки).

Комбинированное лечение онихомикоза.

Профилактика онихомикоза.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аморолфину.

Беременность.

Кормление грудью.

Предупреждения

Беременность. Адекватные исследования безопасности не проводили. Применение у беременных не рекомендуется.

Кормление грудью. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. Адекватные исследования безопасности не проводили. Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия

Системные антимикотики усиливают лечебный эффект аморолфина.

Информация для пациентов

Внимательно изучить инструкцию по применению.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей и накладными ногтями.

При работе с органическими растворителями необходимо надевать защитные непроницаемые перчатки.

Нужно регулярно стачивать всю измененную ткань ногтя. Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, не следует использовать для обработки здоровых ногтей.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное им время или появляются новые симптомы.

Соблюдать правила хранения.

Форма выпуска

Лак д/ногтей 5% во флак. по 2,5 мл.

75

Циклопирокс

Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности.

Спектр активности

К циклопироксу чувствительны дерматомицеты, *Candida* spp., *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и другие грибы. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

Фармакокинетика

При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками. Период полувыведения – 1,7 ч.

Нежелательные реакции

Местные жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

Показания

Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.

Онихомикоз (если поражено не более 1/2 ногтевой пластинки).

Грибковый вагинит и вульвовагинит.

Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

Противопоказания

Гиперчувствительность к циклопироксу.

Беременность.

Кормление грудью.

Предупреждения

Беременность. Адекватные исследования безопасности не проводили.

Применение у беременных не рекомендуется.

Кормление грудью. Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

Педиатрия. Адекватные исследования безопасности не проводили.

Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия

Инвазивные антимикотики усиливают лечебный эффект циклопирокса.

Информация для пациентов

Внимательно изучить инструкцию по применению назначенной лекарственной формы препарата.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии.

Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей и накладными ногтями.

При работе с органическими растворителями необходимо надевать защитные непроницаемые перчатки.

При лечении онихомикоза следует регулярно стачивать всю измененную ткань ногтя. Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, нельзя использовать для обработки здоровых ногтей.

Избегать попадания раствора и крема в глаза.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Вагинальный крем необходимо вводить глубоко во влагалище с помощью прилагаемых одноразовых аппликаторов, лучше на ночь. Для каждой процедуры используется новый аппликатор.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное им время или появляются новые симптомы.

Соблюдать правила хранения.

Лекарственная форма

Крем 1% в тубах по 20 г и 50 г, р-р 1% во флак. по 20 мл и 50 мл, крем вагин. 1% в тубах по 40 г, пудра 1% во флак. по 30 г.

Таблица 3.4. Основные характеристики и особенности применения противогрибковых препаратов.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	$T_{1/2}$, ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Полиены					
Амфотерицин В	Пор. д/инф. 0,05 г во флак. Мазь 3% в тубах по 15 г и 30 г	—	24–48	Внутривенно Взрослые и дети: 0,3–1,5 мг/кг/сут, разводят в 5% р-ре глюкозы, вводят со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч. Местно Мазь наносят на пораженные участки 1–2 раза в сутки.	Широкий спектр активности. Высокая токсичность. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. Следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Для профилактики инфузионных реакций – премедикация с использованием НПВС и антигистаминных ЛС, нефротоксичности – гидратация и отмена других нефротоксичных ЛС. Показания: в/в – тяжелые инвазивные микозы, эмпирическая антифунгальная терапия; местно – кандидоз кожи и слизистых оболочек.
Амфотерицин В липидный комплекс	Конц. для р-ра д/инф. 5 мг/мл во флак.	—	6–18	Внутривенно Взрослые и дети: 3–5 мг/кг/сут	Переносится лучше, чем амфотерицин В. Применяют при тяжелых инвазивных микозах у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией инфузионных реакций.
Нистатин	Табл. 250 тыс. ЕД и 500 тыс. ЕД Табл. вагин. 100 тыс. ЕД Супп. вагин. 250 тыс. ЕД и 500 тыс. ЕД Мазь 100 тыс. ЕД/г	—	НД	Внутрь Взрослые: 500 тыс.–1 млн ЕД каждые 6 ч в течение 7–14 дней; при кандидозе полости рта и глотки рассасывать по 1 табл. каждые 6–8 ч после еды Дети: 125–250 тыс. ЕД каждые 6 ч в течение 7–14 дней Интравагинально По 1–2 табл. вагин. на ночь в течение 7–14 дней Местно Мазь наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки	Действует только на <i>Candida</i> spp. Практически не всасывается в ЖКТ, действует только местно. Показания: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, вульвы и вагины.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Леворин	Табл. 500 тыс. ЕД Табл. защеч. 500 тыс. ЕД Табл. вагин. 250 тыс. ЕД Мазь 500 тыс. ЕД/г	—	НД	<i>Внутрь</i> Взрослые: 500 тыс. ЕД каждые 8 ч в течение 7–14 дней; при кандидозе полости рта и глотки рассасывать по 1 табл. защеч. каждые 8–12 ч после еды Дети: до 6 лет – 20–25 тыс. ЕД/кг каждые 8–12 ч в течение 7–14 дней; старше 6 лет – 250 тыс. ЕД каждые 8–12 ч в течение 7–14 дней <i>Интравагинально</i> По 1–2 табл. на ночь в течение 7–14 дней <i>Местно</i> Мазь наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки	По действию и показаниям к применению близок к нистатину.
Натамицин	Табл. 0,1 г Сусп. 2,5% во флак. по 20 мл Свечи вагин. 0,1 г Крем 2% в тубах по 30 г	—	НД	<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,1 г каждые 6 ч в течение 7 дней Дети: 0,1 г каждые 12 ч в течение 7 дней При кандидозе полости рта и глотки взрослым и детям наносят на пораженные участки 0,5–1 мл сусп. каждые 4–6 ч <i>Интравагинально</i> По 1 свече на ночь в течение 3–7 дней <i>Местно</i> Крем наносят на пораженные участки кожи 1–3 раза в сутки	По сравнению с нистатином и леворином имеет несколько более широкий спектр активности. Показания аналогичные.
Азолы					
Вориконазол	Табл. 0,05 г, 0,2 г Пор. д/инф. 0,2 г во флак.	96	6-7	Взрослые: В/в из расчета 6 мг/кг 2 раза в сутки в качестве насыщающей дозы и 4 мг/кг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки. Внутрь поддерживающая доза у пациентов массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, при массе >40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки. При отсутствии клинического ответа поддерживающая доза может быть увеличена до 0,15 г 2 раза в сутки при массе тела <40 кг и до 0,3 г 2 раза в сутки при массе >40 кг. Дети (2–12 лет): В/в: 7 мг/кг 2 раза в сутки; Внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.	Широкий спектр активности, действует на возбудителей, резистентных к другим препаратам. Хорошо проникает через ГЭБ, высокие концентрации в СМЖ и тканях ЦНС. При умеренной печеночной недостаточности – снижение дозы, при тяжелой – отмена. При выраженной почечной недостаточности в/в не применяют. Активный ингибитор цитохрома Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Специфические нежелательные явления со стороны органа зрения. Показания: аспергиллез, кандидоз, фузариоз, сценоспориоз, прочие инвазивные микозы при неэффективности или плохой переносимости другой терапии, эмпирическая антифунгальная терапия, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Итраконазол	Капс. 0,1 г Р-р д/приема внутри 10 мг/мл во флак. по 150 мл	Капс. ~55 Р-р: 65-90	20-45	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,1-0,6 г каждые 12-24 ч, доза и длительность курса зависит от вида инфекции; при кандидозном вульвовагините – 0,2 г каждые 12 ч один день или 0,2 г/сут в течение 3 дней	Широкий спектр активности. Вариабельная биодоступность, капсулы следует принимать во время или сразу после еды, р-р – за 1 ч или через 2 ч после еды. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. При выраженной почечной недостаточности р-р для приема внутри не используют. Активно ингибирует цитохром Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Показания: онихомикоз; дерматомикозы кожи, волосистой части головы, отрубевидный лишай; кандидоз пищевода, кожи и ее придатков, слизистых оболочек; кандидозный вульвовагинит; аспергиллез; споротрихоз, феогифомикозы, мицетомы, хромомикоз, эндемичные микозы, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.
Кетоконазол	Табл. 0,2 г Суппозитории вагинальные 0,4 г Крем 2% в тубах по 15 г Шамп. 2% во флак. по 25 мл и 60 мл	75	6-10	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,2-0,4 г/сут в 2 приема, длительность курса зависит от вида инфекции. <i>Интравагинально</i> По 1 суппозиторию на ночь в течение 3-7 дней <i>Местно</i> Крем наносят на пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки в течение 2-4 нед Шампунь используют при себорейном дерматите и перхоти – 2 раза в неделю в течение 3-4 нед, при отрубевидном лишае – ежедневно в течение 5 дней (наносят на пораженные участки на 3-5 мин, затем смывают водой)	Широкий спектр активности, системное использование ограничено в связи с токсичностью и недостаточной эффективностью. Вариабельная биодоступность, внутри следует принимать во время или сразу после еды. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. Активно ингибирует цитохром Р-450, взаимодействует со многими ЛС. При длительном применении может вызывать гормональные нарушения. Нарушает метаболизм алкоголя и вызывает дисульфираподобные реакции. Показания: поверхностный кандидоз, дерматомикозы, отрубевидный лишай, себорейный дерматит.
Позаконазол	Суспензия для приема внутри 40 мг/мл	80, биодоступность повышается при приеме с жирной пищей.	35	<i>Внутри</i> Профилактика инвазивных микозов по 200 мг 3 раза в день. Лечение инвазивных микозов: по 400 мг 2 раза в день	Широкий спектр активности, в отличие от других азолов активен против зигомикетов. Вариабельная биодоступность, следует принимать с жирной пищей или пищевыми добавками. При нарушении функции почек модификация дозы не нужна. По сравнению с другими азолами, в меньшей степени ингибирует изоферменты цитохрома Р-450, реже возникают клинически значимые лекарственные взаимодействия. Показания: профилактика инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и получающих высокие дозы иммуносупрессоров реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток; лечение инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза, мицетомы и кокцидиоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам или при их непереносимости.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	$T_{1/2}$, ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Флуконазол	Капс. 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г Пор. д/супс. д/приема внутри 10 мг/мл и 40 мг/мл во флак. по 50 мл Р-р д/инф. 2 мг/мл во флак. по 50 мл	90	30	Внутри Взрослые: 0,1–0,8 г/сут в 1 прием, длительность курса зависит от вида инфекции; при споротрихозе и некоторых гистоплазмозах – до 0,8–0,12 г/сут; при кандидозном онихомикозе и паронихии – 0,15 г 1 раз в неделю; при отрубевидном лишае – 0,4 г однократно; при кандидозном вульвовагините 0,15 г один раз в сутки Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут в 1 прием; при инвазивном кандидозе и криптококкозе – 6–12 мг/кг/сут в 1 прием Внутривенно Взрослые: 0,2–0,8 г/сут в 1 введение; при споротрихозе и некоторых гистоплазмозах – до 0,8–0,12 г/сут Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут в 1 введение; при инвазивном кандидозе и криптококкозе – 6–12 мг/кг/сут в 1 введение Новорожденные: 1–2-я нед: 6–12 мг/кг/сут 1 раз в 3 сут; 3–4-я нед: 6–12 мг/кг/сут 1 раз в 2 сут, затем – ежедневно В/в вводят путем медленной инфузии со скоростью не более 10 мл/мин	Наиболее активен в отношении <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., дерматомицетов. Хорошо проникает через ГЭБ, высокая концентрация в СМЖ и моче. Доза при в/в и п/о применении одинаковая. При выраженной почечной недостаточности – снижение суточной дозы. Хорошо переносится, выраженные побочные эффекты редки. Ингибирует цитохром P-450 (слабее, чем вориконазол, итраконазол, кетоконазол), следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Показания: поверхностный и инвазивный кандидоз, дерматомикозы, криптококкоз, трихоспороноз, эндемичные микозы, эмпирическая антифунгальная терапия, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.
Клотримазол	Табл. вагин. 0,1 г Крем 1% в тубах по 20 г Р-р д/нар. 1% во флак. по 15 мл		НД	Интравагинально Взрослые: 0,1 г на ночь в течение 7–14 дней Местно Крем и р-р наносят на пораженные участки кожи с легким втиранием 2–3 раза в сутки При кандидозе полости рта и глотки – обрабатывают пораженные участки 1 мл р-ра 4 раза в сутки	Имидазол для местного применения. Показания: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит, дерматомикоз, отрубевидный лишай, эритразма
Бифоназол	Крем 1% в тубах по 15 г, 20 г и 35 г Крем 1% в наборе для лечения ногтей Р-р д/нар. 1% во флак. по 15 мл		НД	Местно Крем и р-р наносят на пораженные участки кожи с легким втиранием 1 раз в сутки (лучше на ночь). При онихомикозе – ногти после нанесения крема закрыть пластырем и повязкой на 24 ч, после снятия повязки пальцы опустить в теплую воду на 10 мин, затем размягченную ткань ногтя удалить с помощью скребка, высушить ноготь и вновь нанести крем и наложить пластырь. Процедуры проводятся в течение 7–14 дней (до тех пор, пока ложе ногтя не станет гладким и не будет удалена вся его пораженная часть)	Имидазол для местного применения. Показания: кандидоз кожи, дерматомикозы, онихомикоз (при ограниченных поражениях), отрубевидный лишай, эритразма
Эконазол	Крем 1% в тубах по 10 г и 30 г Аэроз. 1% во флак. по 50 г Свечи вагин. 0,15 г		НД	Местно Крем наносят на пораженные участки кожи и слегка втирают, 2 раза в сутки Аэроз. распыляют с расстояния 10 см на пораженные участки кожи и втирают до полного впитывания, 2 раза в сутки Интравагинально По 1 свече на ночь в течение 3 дней	Имидазол для местного применения. Показания: дерматомикозы, кандидоз кожи, кандидозный вульвовагинит.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Изоконазол	Крем 1% в тубах по 20 г и 50 г Свечи вагин. 0,6 г	—	НД	Местно Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 4 нед Интравагинально По 1 свече на ночь в течение 3 дней	Имидазол для местного применения. Показания: дерматомикозы, кандидоз кожи, кандидозный вульвовагинит.
Оксиконазол	Крем 1% в тубах по 30 г	—	НД	Местно Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–4 нед	Имидазол для местного применения. Показания: дерматомикозы, кандидоз кожи.
Эхинокандины					
Каспофунгин	Пор. д/инф. 50 и 70 мг во флак.	—	10–15	Внутривенно Взрослые: Инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, эмпирическая терапия – нагрузочная доза 70 мг/сут в/в в 1 введение, в последующие дни 50 мг/сут в/в в 1 введение; Кандидоз пищевода или полости рта – 50 мг/сут в/в в 1 введение в первый и последующие дни. Дети (2–12 лет): 50 мг/м ² /сут	Высокая активность в отношении грибов рода <i>Aspergillus</i> и <i>Candida</i> , включая штаммы, резистентные к другим препаратам. Хорошая переносимость. Не требует коррекции дозы при нарушении функции почек, при умеренной печеночной недостаточности – снижение суточной дозы до 35 мг/сут. Показания: кандидоз, аспергиллез, эмпирическая антифунгальная терапия, вторичная профилактика инвазивных микозов.
Флюоропиримидины					
Флуцитозин	Р-р д/инф. 10 мг/мл во флак. по 250 мл	—	3–5	Внутривенно Взрослые и дети: 37,5 мг/кг массы тела 4 раза в сутки.	Спектр активности ограничен <i>Candida</i> spp. и <i>Cryptococcus</i> spp. Высокая частота нежелательных явлений. При почечной недостаточности – коррекция суточной дозы. Следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Показания: криптококкоз, инвазивный кандидоз. Применяют только в сочетании с другими антимикотиками из-за высокого риска резистентности.
Аллиламины					
Тербинафин	Табл. 0,125 г и 0,25 г Крем 1% в тубах по 15 г Спрей 1% во флак. по 15 и 30 мл Гель 1% в тубах по 15 г	80	11–17	Внутри Взрослые: 0,25 г/сут в 1 прием Дети старше 2 лет: масса тела до 20 кг – 62,5 мг/сут, 20–40 кг – 0,125 г/сут, более 40 кг – 0,25 г/сут, в 1 прием Длительность курса зависит от варианта микоза. Местно Крем, гель или спрей наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 1–2 нед.	Биодоступность не зависит от приема пищи. Хорошо переносится. Взаимодействия с другими ЛС немногочисленны. Показания: внутри – онихомикоз, микропория и трихофития волосистой части головы, дерматомикозы кистей и стоп, гладкой кожи; споротрихоз, хромомикоз; местно – дерматомикозы, кандидоз кожи, отрубевидный лишай.
Нафтифин	Крем 1% в тубах по 1 г и 30 г Р-р 1% во флак. по 10 мл	—	2–3 дня	Местно Крем или р-р наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–8 нед	Показания: дерматомикозы, кандидоз кожи, отрубевидный лишай
Препараты других групп					
Гризеофульвин	Табл. 0,125 г и 0,5 г Сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл во флак.	70–90	15–20	Внутри Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12 ч Дети: 22 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в 1–2 приема	Индукцирует цитохром Р-450, взаимодействует с другими ЛС. Усиливает действие алкоголя. Препарат выбора при микропории волосистой части головы, при других микозах уступает по эффективности и безопасности тербинафину, итраконазолу и флуконазолу.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
Аморолфин	Лак д/ногтей 5% во флак. по 2,5 мл (в комплекте тампоны, лопатки и пилки для ногтей)	—	НД	Местно Лак наносят на пораженные ногти 1–2 раза в неделю. Периодически удаляют пораженную ногтевую ткань	Показания: онихомикоз (если поражено не более 1/2 ногтевой пластинки), комбинированное лечение онихомикоза, профилактика онихомикоза.
Циклопирокс	Крем 1% в тубах по 20 г и 50 г Р-р 1% во флак. по 20 мл и 50 мл Крем вагин. 1% в тубах по 40 г Пудра 1% во флак. по 30 г	—	1,7	Местно Крем или р-р наносят на пораженные участки кожи и слегка втирают 2 раза в сутки в течение 1–2 нед Пудру периодически засыпают в обувь, носки или чулки Интравагинально Крем вводят с помощью прилагаемого аппликатора на ночь в течение 1–2 нед	Показания: дерматомикозы, онихомикоз (если поражено не более 1/2 ногтевой пластинки), кандидозный вульвовагинит, профилактика грибковых инфекций стоп. Не рекомендуется применять у детей до 6 лет
Комбинированные препараты					
Нистатин/тернидазол/неомицин/преднизолон	Табл. вагин. 100 тыс. ЕД + 0,2 г + 0,1 г + 3 мг	—	НД	Интравагинально Взрослые: 1 табл. на ночь в течение 10–20 дней	Препарат оказывает противогрибковое антибактериальное, противопротозойное и противовоспалительное действие. Показания: вульвовагинит кандидозной, бактериальной, трихомонадной и смешанной этиологии.
Нистатин/неомицин/полимиксин В	Капс. вагин. 100 тыс. ЕД + 35 тыс. ЕД + 35 тыс. ЕД	—	НД	Интравагинально Взрослые: 1 капс. на ночь в течение 12 дней	Препарат сочетает противогрибковое и антибактериальное действие. Показания: вульвовагинит кандидозной, бактериальной и смешанной этиологии.
Натамицин/неомицин/гидрокортизон	Крем, мазь 10 мг + 3,5 мг + 10 мг в 1 г в тубах по 15 г Лосьон 10 мг + 1,75 мг + 10 мг в 1 г во флак. по 20 мл	—	НД	Местно Наносят на пораженные участки кожи 2–4 раза в сутки в течение 2–4 нед	Препарат оказывает антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие. Показания: инфекции кожи грибковой и бактериальной этиологии с выраженным воспалительным компонентом.
Клотримазол/гентамицин/бетаметазон	Крем, мазь 10 мг + 1 мг + 0,5 мг в 1 г в тубах по 15 г	—	НД	Местно Наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки в течение 2–4 нед	Препарат оказывает антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие. Показания: инфекции кожи грибковой и бактериальной этиологии с выраженным воспалительным компонентом.
Миконазол/метронидазол	Табл. ваг. 0,1 г + 0,1 г	—	—/8	Интравагинально Взрослые: 1 табл. на ночь в течение 7–10 дней	Препарат сочетает противогрибковую и противопротозойную активность. Показания: вульвовагинит кандидозной и трихомонадной этиологии.

При нормальной функции почек
в/в – внутривенно, ЛС – лекарственное средство, НД – нет данных, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, НЯ – нежелательные явления, п/о – перорально, T_{1/2} – время полувыведения.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.7. Методы применения противогрибковых средств

Выбор, доза и продолжительность применения антимикотика 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 установлено далеко не для всех микозов и антимикотиков.

Полиены обладают весьма широким спектром активности *in vitro*. К амфотерицину В чувствительны большинство возбудителей микозов, в т. ч. *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C.neoformans*, *S.schenckii*, *B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis*, *P.brasiliensi* и пр. Менее чувствительны к амфотерицину В возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.). К полиенам (амфотерицину В) устойчивы дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.), *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Trichosporon* spp., *Pseudoallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Malassezia furfur*, *Scopulariopsis* и *Fusarium* spp. При местном применении (нистатин, леворин, натамицин) полиены действуют преимущественно на *Candida* spp. Полиены активны также в отношении трихомонад (натамицин), лейшманий, амёб и некоторых микроскопических водорослей (амфотерицин В). Вторичная резистентность при использовании полиенов развивается редко.

В связи с выраженной токсичностью, недостаточной клинической эффективностью и появлением новых антимикотиков, амфотерицин В для лечения тяжелых инвазивных микозов (инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, гиалогифомикозов, феогифомикозов) используют как альтернативный препарат или по экономическим соображениям. Как препарат первой линии амфотерицин В применяют для лечения криптококкового менингоэнцефалита или микозов, вызванных рефрактерными к азолам и кандинам дрожжевыми возбудителями (*Rhodotorula rubra* и пр.). Кроме того, амфотерицин В применяют для лечения висцерального лейшманиоза, вызванного *Naegleria fowleri* менингоэнцефалита и инфекций, обусловленных *Prototheca* spp.

Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее токсичен. Широкое использование липидного комплекса амфотерицина В ограничено его высокой стоимостью, поэтому его назначают для лечения тяжелых инвазивных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакций на внутривенную инфузию.

Полиены для местного применения (нистатин, леворин, натамицин) назначают для лечения поверхностного кандидоза.

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. Системные азолы активны в отношении большинства основных возбудителей

поверхностных и инвазивных микозов (табл. 3.4.). Азольные антимикотики, за исключением позаконазола, неактивны против зигомикетов (*Rhizopus* spp. и пр.) и некоторых других редко встречающихся возбудителей микозов (например, *Rhodotorula* spp., *Trichoderma* spp. и пр.). Вторичная резистентность может возникать при длительном использовании азолов у иммуноскомпрометированных больных.

Азолы для местного применения проявляют активность преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.) и *M.furfur*. Кроме того, они действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К этим препаратам чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии.

Вориконазол – препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза, его применяют при инвазивном кандидозе, фузариозе и псевдаллешерииозе, а также эмпирической антифунгальной терапии, первичной и вторичной антифунгальной профилактики.

Позаконazol – препарат выбора для первичной профилактики инвазивных микозов у пациентов с нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК, его применяют при кандидозе, аспергиллезе, фузариозе, зигомикозе, криптококкозе, кокцидиоидозе, хромомикозе и мицетоме, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости. Кроме того, позаконазол используют для лечения орофарингеального кандидоза у пациентов с тяжелой иммуносупрессией, при которой не ожидается существенного эффекта от применения препаратов местного действия.

Флуконазол является препаратом выбора для лечения поверхностного кандидоза, применяют для лечения инвазивного кандидоза, криптококкоза, системного трихоспороноза и малассезиоза, дерматомикозов, а также эмпирической антифунгальной терапии и профилактики инвазивного кандидоза.

Итраконазол наиболее часто используется для лечения дерматомикозов, а в лечении кандидоза, криптококкоза и аспергиллеза является альтернативным препаратом. Кроме того, итраконазол используют для лечения споротрихоза, гистоплазмозов, феогифомикозов, мицетомы, хромомикоза и эндемичных микозов.

Следует отметить, что первый из предложенных к клиническому применению «системных» азолов, кетоконазол, после введения в клиническую практику флуконазола и итраконазола в значительной степени утратил свое значение ввиду относительно высокой токсичности, нестабильной биодоступности и активного взаимодействия с другими медикаментами. Кетоконазол используют для лечения поверхностного кандидоза, отрубевидного лишая, дерматомикозов и себорейной экземы.

Азолы для наружного применения назначают при поверхностном кандидозе и дерматомикозах, при онихомикозах эти препараты малоэффективны.

Каспофунгин фунгициден для *Candida* spp., в т. ч. и для резистентных к азолам и амфотерицину В грибов этого рода. Наиболее активно каспофунгин действует против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, менее активно – против *C. parapsilosis*. Препарат обладает фунгистатическим действием против

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Aspergillus spp., *Sporothrix schenckii* и *P. carinii*. Активность против *Trichosporon*, *Fusarium* spp. и *Rhizopus arrhizus* ограничена. Каспофунгин неактивен против *Cryptococcus neoformans*.

Каспофунгин является препаратом выбора для лечения инвазивного кандидоза, его используют для терапии рефрактерного к стандартному лечению инвазивного аспергиллеза, эмпирической терапии, вторичной профилактики.

К аллиламинам чувствительны *Epidermophyton*, *Trichophyton* и *Microsporum* spp., *M.furfur*, *Aspergillus* spp., *C. neoformans*, *S. schenckii*, некоторые *Candida* spp., а также возбудители гистоплазмоза, бластомикоза и хромомикоза. Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипоносом). Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет их действие на возбудителей дерматомикозов.

Основными показаниями к применению аллиламинов являются микозы кожи и ее придатков, обусловленные дерматомицетами и *M.furfur*. При ограниченном поражении кожи могут использоваться препараты для наружного применения, при других вариантах дерматомикозов – тербенафин для приема внутрь. Кроме того, тербенафин используется для лечения хромомикозов.

К гризеофульвину чувствительны *Epidermophyton*, *Trichophyton* и *Microsporum* spp. Другие грибы устойчивы. В связи с меньшей по сравнению с азолами активностью и высокой токсичностью, гризеофульвин в настоящее время является препаратом резерва для лечения микозов кожи и волосистой части головы (эпидермофитии, трихофитии, микроспории). При онихомикозах малоэффективен.

Калия йодид активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие против *Sporotrix schenckii*. В настоящее время калия йодид используется только для лечения кожного и кожно-лимфатического споротрихоза. Несмотря на токсичность, препарат продолжают назначать, преимущественно по экономическим соображениям.

Амолорфин активен против *Candida* spp., дерматомицетов, *Malassezia* spp., *Cryptococcus* spp. и некоторых других грибов. Амолорфин применяют при онихомикозах, вызванных дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более $1/2$ ногтевой пластинки).

К циклопироксу чувствительны дерматомицеты, *Candida* spp., *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и некоторые другие грибы. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения. Циклопирокс применяют при микозах кожи, вызванных дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами, онихомикозах (если поражено не более $1/2$ ногтевой пластинки), кандидозном вульвовагините, а также для профилактики грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

Помимо этиотропного применения антимикотиков в клинической практике широко применяют эмпирическую, то есть направленную на наиболее вероятного

возбудителя антифунгальную терапию. Основанием для эмпирической антифунгальной терапии явилась сложность своевременного выявления инвазивных микозов и связанная с ними чрезвычайно высокая летальность. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным 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, а также при высоком риске развития инвазивных микозов у некоторых категорий больных без нейтропении (см. 5.1.2.9. Эмпирическая антифунгальная терапия инвазивного кандидоза). В настоящее время для эмпирической антифунгальной терапии применяют каспофунгин, амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, флуконазол и вориконазол. Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивных микозов может сопровождаться побочными эффектами и способствовать селекции резистентных к противогрибковым препаратам возбудителей. Для лечения поверхностных микозов эмпирическая антифунгальная терапия не применяется.

К эмпирической антифунгальной терапии близко превентивное применение антимикотиков. Его используют при положительных результатах некоторых лабораторных тестов, например, при выявлении аспергиллезного антигена в сыворотке крови у больного с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза еще до появления клинических признаков этого заболевания.

Профилактически антифунгальные препараты (позаконазол, флуконазол) применяют у больных с высоким риском развития инвазивных микозов. Применение антимикотиков для первичной профилактики поверхностных микозов не показано (см. главу 5).

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.1.8. Оценка эффективности антимикотической терапии

Продолжительность применения антимикотиков при лечении различных микозов варьирует от однократного приема флуконазола при остром кандидозном вульвовагините до пожизненного применения системных антимикотиков при инвазивных микозах у некоторых иммуноскомпрометированных больных. Важнейшее значение для определения адекватной продолжительности антимикотической терапии имеет правильная оценка ее эффективности.

Общим критерием эффективности применения антимикотиков является исчезновение клинических и инструментальных признаков инфекции, а также эрадикация возбудителя из очагов поражения. Оценка эффективности может быть проста, особенно при поверхностных микозах кожи и слизистых оболочек, или достаточно сложной при некоторых инвазивных микозах.

Кроме того, эффективность некоторых схем лечения микозов определена в контролируемых клинических испытаниях. В этих случаях мы можем достаточно определенно прогнозировать эффективность лечения. Так, например, однократное пероральное применение флуконазола приводит к быстрому купированию признаков острого кандидозного вульвовагинита у подавляющего большинства больных. Поэтому оценка эффективности лечения у данной категории больных проводится уже после завершения лечения. При некоторых поверхностных микотических инфекциях, например, онихомикозах, клинический эффект от применения антимикотиков развивается медленно – в течение 6–12 мес. Известны два метода антимикотикотического лечения этих пациентов: относительно непродолжительное применение тербинафина и итраконазола с последующей оценкой эффекта или длительное, до выздоровления, использование флуконазола.

Особенно тщательно следует оценивать эффективность антимикотической терапии у больных инвазивными микозами. Например, продолжительность лечения кандидемии и острого диссеминированного кандидоза должна составлять не менее 2 нед после исчезновения всех клинических и инструментальных признаков инфекции и последнего выявления *Candida spp.* из крови (очага поражения). Особое внимание следует обратить на своевременное выявление очагов диссеминации, например, ретинита. Для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации этим больным после завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес.

Эмпирическая антифунгальная терапия считается эффективной при нормализации температуры тела и отсутствии других клинических и инструментальных признаков инфекции. Например, у пациентов с нейтропенией эмпирическое применение антимикотиков продолжают не менее 7 дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Следует отметить, что только антимикотиками вылечить инвазивный микоз у больного с выраженным иммунодефицитом невозможно, необходимо восстановление эффективных иммунных механизмов. Поэтому 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.

Применение методов серологической диагностики (определение специфических антигенов, антител, метаболитов и пр.) для оценки эффективности антимикотической терапии не рекомендуется.

3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

3.2. Уменьшение выраженности, купирование факторов риска

Поскольку микозы обычно развиваются у больных с теми или иными нарушениями в системе противоинфекционной защиты (факторами риска), их устранение или снижение выраженности является обязательным компонентом успешного лечения и профилактики рецидива микозов. Следует отметить, что только антимикотиками вылечить инвазивный микоз у больного с выраженным иммунодефицитом невозможно, необходимо восстановление эффективных иммунных механизмов. Поэтому во всех случаях следует стремиться к уменьшению выраженности ятрогенной иммуносупрессии, в т. ч. отмене или снижению дозы глюкокортикостероидов, коррекции диабетического кетоацидоза и пр.

Возможности медикаментозной коррекции иммунных дефектов у больных с инвазивными микозами ограничены. В настоящее время в контролируемых клинических исследованиях установлена эффективность применения для лечения микозов лишь двух препаратов иммуномодулирующего действия. Показана эффективность применения гамма-интерферона для профилактики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных *хронической гранулематозной болезнью* (ХГБ), а также для лечения криптококкового менингоэнцефалита у больных СПИДом. Кроме того установлено, что применение моноклональных антител к белкам теплового шока (микограб) в комбинации с антимикотиками снижает общую и атрибутивную летальность при инвазивном кандидозе. Однако микограб не зарегистрирован для применения в нашей стране. Эффективность применения для лечения микозов многочисленных других «иммуномодуляторов» в контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Следует отметить, что связанное с лечением основного заболевания или отменой иммуносупрессоров восстановление эффективных механизмов противоинфекционной защиты нередко сопровождается синдромом воспалительного восстановления иммунитета. Для диагностики синдрома воспалительного восстановления иммунитета необходимо исключить рецидив микоза, для лечения используют глюкокортикостероиды (см. главу 5).

После успешного лечения инвазивного микоза у иммуноскомпрометированного больного важно правильно оценить вероятность развития рецидива и, если она высока, назначить его антифунгальную профилактику в сочетании с лечением основного заболевания. Например, после достижения ремиссии криптококковой инфекции у больного с ВИЧ-инфекцией назначается антифунгальная профилактика рецидива, которая может быть отменена только при эффективной в течение 6 мес высокоактивной антиретровирусной терапии (количество CD4⁺ Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл). При снижении количества CD4⁺ Т-лимфоцитов < 100–200 кл/мкл антифунгальную профилактику рецидива следует возобновить.

3.3. Хирургическое лечение

Кроме применения противогрибковых средств и устранения факторов риска, важным условием эффективного лечения некоторых микозов является своевременное хирургическое удаление пораженных тканей. Например, при зигомикозе хирургическое вмешательство является необходимым условием успешного лечения, поскольку возбудитель устойчив к большинству применяемых в настоящее время антимикотиков.

При инвазивном аспергиллезе легких основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого, является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи сердца и крупных сосудов). Кроме того, удаление одиночных очагов поражения легких показано для снижения риска рецидива инвазивного аспергиллеза во время высокодозной цитостатической терапии или алло-ТКСК.

При инвазивном кандидозе хирургическое лечение рекомендуют при развитии эндокардита, флебита, остеомиелита.

Важное значение хирургическое лечение имеет при микотическом поражении головного мозга.

Наконец, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза. Однако у многих больных применение хирургических методов лечения может быть затруднено тяжестью состояния и высокой вероятностью угрожающих жизни кровотечений в связи с патологией гемостаза. Показания к проведению хирургического вмешательства при различных микозах представлены в соответствующих разделах главы 5.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

В данной главе представлена одна из основных групп микотических заболеваний: микозы кожи и ее придатков.

Заболевания представлены, как и в последующих главах 5–7, преимущественно по этиологическому признаку. Описание микозов приведено по единой схеме: определение, основные возбудители, краткие данные о распространении возбудителей в природе, факторы риска развития микозов, краткая характеристика клинических проявлений, методы и критерии диагностики, а также методы лечения и выбор противогрибковых препаратов. Представлены только разрешенные для применения в России противогрибковые препараты.

4.1. Дерматомикозы (заболевания, обусловленные *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* spp.)

Дерматомикозы – это микозы кожи и ее придатков, обусловленные дерматомицетами. Дерматомицеты могут быть антропофильными (*T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *E. floccosum*), зоофильными (*M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*) или геофильными (*M. gypseum*). Антропофильные дерматомицеты передаются от человека к человеку с одеждой, обувью, в спорткомплексах и т. п.; зоофильные – от пораженных животных; геофильные – при контакте с содержащей дерматомицеты землей.

Дерматомицеты чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу и другим азольным препаратам, применяемым локально. Основным фактором патогенности дерматомицетов является их способность продуцировать кератиназы – ферменты, позволяющие этим грибам утилизировать кератин. Кроме того, содержащиеся в клеточной стенке дерматомицетов маннаны способны ингибировать некоторые иммунные реакции, что предотвращает уничтожение этих возбудителей инфекции.

Зоофильные дерматомицеты вызывают более выраженную воспалительную реакцию, чем антропофильные. Известна наследственная предрасположенность к развитию дерматомикозов. Например, предрасположенность к развитию онихомикоза, обусловленного *T. rubrum*, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клинические проявления этих инфекций зависят от действия нескольких факторов: локализации процесса, состояния иммунной системы больного, а также вида возбудителя. В большинстве случаев возникает поверхностная инфекция с поражением верхних отделов рогового слоя кожи или ногтей и волос. Вместе с тем дерматомицеты могут поражать и более глубокие слои кожи и очень редко быть причиной инвазивного микоза с поражением внутренних органов (см. раздел 5.9.9. Инвазивный микоз, обусловленный *Trichophyton* spp.).

4.1.1. Микоз гладкой кожи

Микоз гладкой кожи – грибковое заболевание кожи лица, туловища и конечностей за исключением крупных складок, а также кистей и стоп.

Возбудители: наиболее часто – *Trichophyton rubrum*, реже – *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *Microsporum canis* и *M. gypseum*.

Возбудители микоза гладкой кожи чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу и другим азольным препаратам, применяемым локально.

Факторы риска: иммунодефицит (СПИД, применение глюкокортикоидов), декомпенсированный сахарный диабет, повышенная потливость, нарушение правил личной гигиены, контакт с больными людьми и животными.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Источником заражения обычно является больной человек или животное, инфицирование происходит при непосредственном контакте или через предметы. Кроме того, возможно распространение инфекции с других участков кожи больного, например со стоп или ногтей.

Клинические проявления. Микоз гладкой кожи может быть различной локализации, но чаще поражаются открытые участки тела. Обычно возникают очаги поражения округлой формы с сухой, гиперемизированной, шелушащейся кожей и четкими краями. Очаги отличаются периферическим ростом, со временем разрешаются в центре и могут приобретать кольцевидную форму. Заболевание обычно протекает хронически, с периодическими обострениями или рецидивами.

При поражении волосяных фолликулов возникают перифолликулярные пустулы, напоминающие бактериальный фолликулит. При прогрессировании возможно образование гранулемы Майокки.

Микозы гладкой кожи, вызванные зоофильными дерматофитами, например *M. canis*, обычно характеризуются более выраженными признаками воспаления. При инфекции, обусловленной *T. verrucosum*, возникают пустулы и выраженная эритема.

У иммуносупрессированных больных микоз гладкой кожи может иметь более распространенный характер, но выраженность его проявлений обычно снижена. Характерно хроническое прогрессирующее течение.

Вариантом микоза гладкой кожи является поражение кожи лица, которое обычно проявляется в виде округлых розовых пятен, окруженных отечным возвышающимся валиком, состоящим из мелких пузырьков. По мере роста пятна центральная его часть разрешается и покрывается чешуйками.

Диагностика основана на выявлении дерматомицетов при микроскопии и посеве из очагов поражения.

Дифференциальную диагностику проводят с экземой, хроническим контактным дерматитом, псориазом, дискоидной красной волчанкой.

Методы диагностики:

- микроскопия кожных чешуек, корок, пушковых волос из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

- клинические признаки микоза кожи в сочетании с выявлением мицелия дерматомицетов при микроскопии кожных чешуек и (или) выделением дерматомицетов при посеве материала из пораженных участков кожи.

Лечение: применение антимикотиков для местного или системного применения.

В большинстве случаев использование наружных антимикотиков достаточно эффективно. Наружный антимикотик накладывают на пораженный участок и на 3 см здоровой кожи один или два раза в день в зависимости от препарата. Системные антимикотики применяют при распространенных поражениях, у иммуносупрессированных больных или при неэффективности наружных препаратов.

Лечение продолжают не менее 1–2 нед после исчезновения клинических и лабораторных признаков микоза.

Важную роль играют устранение или уменьшение выраженности факторов риска и гигиенические мероприятия.

Выбор противогрибковых препаратов

При ограниченном поражении:

- противогрибковые препараты для наружного применения (тербинафин, бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиназол, эконазол, натамицин, нафтифин и пр.) 1–2 раза в день в течение 2–3 нед.

При распространенном поражении

Препараты выбора:

- тербинафин по 250 мг/сут в течение 1–2 нед;
- итраконазол по 200 мг/сут в течение 1–2 нед.

Альтернативные препараты:

- флуконазол по 150–300 мг в неделю в течение 2–4 нед;
- гризеофульвин по 500 мг/сут в течение 2–4 нед.

4.1.2. Микоз стоп и кистей

Микоз стоп – обусловленное дерматомицетами поражение подошвенной поверхности стоп и межпальцевых промежутков.

При микозе кистей поражаются ладонная поверхность и межпальцевые промежутки. Микоз стоп и кистей – чрезвычайно распространенное заболевание, которое в течение жизни переносят до 70% населения.

Возбудители: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, реже – *E. floccosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*.

Возбудители микоза кистей и стоп чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу и другим азольным препаратам, применяемым локально.

Факторы риска: контакт с больными, повышенная потливость, ношение тесной обуви, микротравмы кожи, сахарный диабет, СПИД, заболевания сосудов конечностей.

Заражение происходит при контакте с больными, их одеждой или обувью, при посещении бань, бассейнов, гимнастических залов и пр.

Взрослые болеют чаще детей, мужчины – чаще женщин. Микоз стоп и кистей наиболее часто развивается в возрасте от 20 до 50 лет.

Клинические проявления. Поражение стоп может быть односторонним, но чаще – двусторонним. Микоз может протекать в виде шелушения кожи подошв и межпальцевых складок, иногда с образованием трещин. Больные при этом жалуются на незначительный зуд. При другой форме микоза возникают гиперемия и мацерация кожи в межпальцевых промежутках стоп, которые распространяются на подошвенную поверхность пальцев и прилегающую часть подошвы. В этих случаях больные жалуются на более выраженный зуд и боли при ходьбе.

Кроме того, микоз стоп может проявляться образованием на подошве единичных или множественных зудящих пузырьков, которые вскрываются с образованием эрозий или ссыхаются в корки. Без лечения заболевание обычно протекает хронически, с периодическими обострениями и часто сочетается с онихомикозом.

У больных микозом кистей обычно одновременно наблюдаются поражение крупных складок, а также онихомикоз стоп. Изолированные микозы кистей встречаются редко в тех случаях, когда возбудитель первично попадает на кожу кистей. Микоз кистей чаще бывает односторонним, при этом обычно выявляют поражение обеих стоп. Без лечения протекает хронически, с развитием онихомикоза кистей.

Диагностика основана на выявлении дерматомицетов при микроскопии и посеве из очагов поражения.

Дифференциальную диагностику проводят с экземой, хроническим контактным дерматитом, псориазом, гипергидрозом, эритразмой.

Методы диагностики:

- микроскопия кожных чешуек из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

- клинические признаки микоза кожи в сочетании с выявлением мицелия дерматомицетов при микроскопии кожных чешуек и (или) выделением дерматомицетов при посеве материала из пораженных участков кожи.

Лечение: применение антимикотиков для местного или системного применения. Наружные антимикотики обычно эффективны у иммунокомпетентных больных, при ограниченном поражении и отсутствии онихомикоза. При гиперкератозе, шелушении и сухости кожи используют крем или мазь с антимикотиками, при мокнущей, везикулярной или эрозивной коже – противогрибковый раствор, спрей, гель или пудру.

Системные антимикотики применяют у иммунокомпрометированных больных, при распространенном поражении и наличии онихомикоза.

Устранение или уменьшение выраженности факторов риска, гигиенические мероприятия способствуют быстрому излечению и предупреждению рецидива.

Выбор противогрибковых препаратов

При ограниченном поражении:

- противогрибковые препараты для наружного применения (тербинафин, бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиназол, эконазол, натамицин, нафтифин и пр.) в течение 2–4 нед.

При распространенном поражении

Препарат выбора:

- тербинафин по 250 мг/сут в течение 2 нед.

Альтернативные препараты:

- итраконазол по 200 мг/сут в течение 2–4 нед;
- флуконазол по 150 мг в неделю в течение 2–4 нед;
- гризеофульвин по 500 мг/сут в течение 4–6 нед.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

4.1.3. Онихомикоз

Онихомикоз – грибковое поражение ногтей – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи и ее придатков. Он составляет более 50% всех заболеваний ногтей. Частота онихомикоза в популяции варьирует от 3 до 13%. Она существенно возрастает у людей старше 60 лет – 25–35%, больных сахарным диабетом – 25–55%, пациентов с иммуносупрессией – 11–67%.

Возбудители. В 80–95% случаев онихомикоза возбудителями являются дерматомицеты. Наиболее часто – *T. rubrum*, реже – *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* и *E. floccosum*.

Candida spp. составляют 5–10% возбудителей онихомикоза, их чаще выявляют при хронической паронихии или хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек. Мицелиальные грибы (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum* и *Fusarium* spp., реже – *Aspergillus* и *Acremonium* spp., *Onychocola canadensis*) составляют менее 5% всех возбудителей онихомикозов.

T. rubrum, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum* и другие дерматомицеты чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу и другим азольным препаратам, применяемым локально, циклопироксу и аморолфину.

Возбудители кандидозной онихии, паронихии в большинстве случаев чувствительны *in vitro* к флуконазолу, итраконазолу и азольным препаратам, применяемым локально (табл. 5.1). К тербинафину чувствителен *Candida parapsilosis*, у других *Candida* spp. снижена чувствительность *in vitro*.

Большинство штаммов *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp. и *Onychocola canadensis* чувствительно *in vitro* к итраконазолу, значительная часть – к тербинафину.

Fusarium spp. отличаются низкой чувствительностью *in vitro* ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам, за исключением вориконазола и позаконазола.

S. brevicaulis отличается низкой чувствительностью *in vitro* ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам.

Развитие вторичной резистентности возбудителей онихомикоза к антимикотикам нехарактерно даже при длительном антифунгальной терапии.

Факторы риска. Онихомикоз, обусловленный дерматомицетами: врожденная предрасположенность, пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет, болезни сердечно-сосудистой системы, СПИД, ятрогенная иммуносупрессия, гипергидроз, травмы ногтей, микоз кистей и стоп, а также дерматомикозы другой локализации.

Врожденная предрасположенность к обусловленному дерматомицетами онихомикозу наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Инфицирование происходит при хождении босиком по зараженным поверхностям (в банях, бассейнах, спортивных залах и пр.), а также при пользовании чужой обувью и одеждой, тесном контакте с больными, например, в семье.

У мужчин онихомикоз развивается чаще, чем у женщин, у детей – в 25–30 раз реже, чем у взрослых.

Онихомикоз, обусловленный Candida spp. – см. раздел 5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия.

Онихомикоз, обусловленный недерматомицетными мицелиальными грибами: травмы ногтей, ятрогенная иммуносупрессия, СПИД. Возбудители недерматомицетного онихомикоза широко распространены в природе. В отличие от дерматомицетов инфекция от человека к человеку не передается.

Клинические проявления зависят от биологических свойств возбудителя и особенностей больного. По локализации выделяют дистальный, латеральный, проксимальный и тотальный онихомикоз, а по особенностям поражения ногтевой пластинки – поверхностный, нормотрофический, гипертрофический, онихолитический или атрофический.

Онихомикоз, обусловленный дерматомицетами, обычно развивается после микоза кожи стоп, кистей или другой локализации. Стопы поражаются чаще кистей. Изолированный онихомикоз кистей, обусловленный дерматомицетами, возникает редко. Поражение стоп обычно двустороннее, кистей – одностороннее, например, «две стопы – одна кисть». Возможно поражение одного или нескольких ногтей, при прогрессировании могут поражаться все ногтевые пластинки. На стопах чаще поражаются ногтевые пластинки первого и пятого пальцев.

Наиболее распространенные варианты онихомикоза: дистальный, латеральный или дистально-латеральный с подногтевым гиперкератозом.

Основной возбудитель – *T. rubrum*. Поражение начинается со свободного или бокового края ногтевой пластинки. В ее толще появляются округлые и продолговатые пятна желтоватого, реже – серовато-белого цвета, которые постепенно сливаются друг с другом. По мере развития онихомикоза ноготь утолщается, разрыхляется, становится ломким, крошится. Процесс разрушения постепенно распространяется на весь ноготь.

Белый поверхностный онихомикоз встречается редко, его обычно вызывает *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. В этом случае поражение начинается с поверхности ногтевой пластинки, постепенно распространяясь вглубь.

Проксимальный вариант онихомикоза встречается редко, он характерен для иммуноскомпрометированных больных, в т. ч. ВИЧ-инфицированных. Основной возбудитель – *T. rubrum*. Чаще поражаются ногтевые пластинки стоп. В этом случае ногтевые пластинки, оставаясь с дистального края гладкими и блестящими, истончаются или отслаиваются от ногтевого ложа и приобретают грязно-серый цвет.

Без лечения обусловленный дерматомицетами онихомикоз протекает хронически. Спонтанные ремиссии нехарактерны. Все описанные варианты онихомикоза без лечения завершаются тотальным поражением ногтя (ногтей) с атрофией и онихолизисом.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Онихомикоз, обусловленный *Candida* spp., – см. раздел 5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия.

Онихомикоз, обусловленный недерматомицетными мицелиальными грибами, составляет около 5% от числа всех случаев онихомикоза. Чаще встречается у пациентов с иммуносупрессией, в т. ч. больных СПИДом. За исключением *Scytalidium* spp., недерматомицетные мицелиальные грибы поражают лишь травмированные или уже больные ногти. Поэтому при таком варианте онихомикоза обычно поражается одна ногтевая пластина, чаще на стопе. Характерно отсутствие микоза кожи (кроме *Scytalidium* spp.), проксимальное поражение ногтевой пластинки, нередко с паронихией, а также белый поверхностный онихомикоз.

Своевременное выявление онихомикоза, обусловленного недерматомицетными мицелиальными грибами, в некоторых случаях имеет очень важное клиническое значение. В отличие от дерматомицетного онихомикоза поражение ногтей и ногтевого ложа, обусловленное *Fusarium* spp. и *Aspergillus* spp., является фактором риска развития инвазивного фузариоза и аспергиллеза при проведении цитостатической или иммуносупрессивной терапии, ТКСК. Поэтому всем больным перед проведением цитостатической или иммуносупрессивной терапии, ТКСК показана консультация дерматолога, а при выявлении онихомикоза – соответствующее лабораторное обследование и лечение.

99

Диагностика основана на выявлении возбудителей онихомикоза при микроскопии и посеве материала из очага поражения.

Первый этап лабораторной диагностики – микроскопическое исследование соскоба с пораженного ногтя, обработанного 20% раствором КОН. Этот метод позволяет выявить мицелий грибов, но идентифицировать возбудителя обычно не удастся. Исключение составляют *Candida* spp., которых узнают по псевдомицелию, и *S. brevicaulus*, для которого характерны толстостенные споры.

Посев материала из очагов поражения позволяет определить вид гриба, но при его выполнении требуется строгое выполнение методики во избежание получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Выявить дерматомицет-возбудитель онихомикоза при посеве материала из очага поражения удастся лишь в 30–50% случаев.

Основной причиной ложноотрицательных результатов посева является нарушение правил получения материала для исследования. Эффективность лабораторных исследований выше при изучении материала из подногтевого гиперкератоза. При подозрении на онихомикоз, обусловленный недерматомицетными мицелиальными грибами, следует проводить посев на среды, содержащие и не содержащие циклогексимид, поскольку последний угнетает рост недерматомицетов.

Дифференциальную диагностику проводят с псориазом, красным плоским лишаем, контактным дерматитом, бактериальными инфекциями ногтей,

идиопатическим онихолизисом, врожденной пахионихией, опухолями ногтевого ложа и синдромом желтых ногтей.

Методы диагностики:

- микроскопия соскоба с пораженного ногтя;
- посев материала из очагов поражения.

Дерматомицеты являются первичными патогенами, поэтому их выявление из пораженной ногтевой пластинки однозначно свидетельствует о дерматомицетном онихомикозе.

В отличие от дерматомицетов выявляемые при посеве мицелиальные грибы-недерматомицеты чаще являются колонизаторами или контаминантами, чем возбудителями онихомикоза. Отделить возбудителей от контаминантов позволяют характерные клинические признаки, а также повторное выявление микромицета одного вида в культуре при отсутствии дерматомицета. Если одновременно выявляют дерматомицет и недерматомицет, то последний следует расценивать как контаминант.

Критерии диагностики:

- *онихомикоз, обусловленный дерматомицетами* – клинические признаки онихомикоза в сочетании с выявлением мицелия при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и (или) выделением дерматомицетов при посеве материала из пораженных участков ногтей;
- *онихомикоз, обусловленный Candida spp.*, – см. раздел 5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия;
- *онихомикоз, обусловленный недерматомицетными мицелиальными грибами*, – клинические признаки онихомикоза в сочетании с выявлением мицелия при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и повторным выделением мицелиального микромицета при посеве материала из пораженных участков ногтей (при отсутствии дерматомицета).

Лечение включает применение системных и наружных противогрибковых препаратов, аппаратный маникюр и педикюр, а также хирургическое удаление пораженных ногтей.

Кроме того, перед началом и после лечения необходимо обработать обувь антисептиком с противогрибковым эффектом, например, раствором формидрона (надеть резиновые перчатки, смочить ватные тампоны в растворе формидрона и отжать, протереть обувь изнутри, оставить тампон в носке обуви, положить туфли в полиэтиленовый пакет на 2–3 дня, затем просушить и проветрить до исчезновения запаха формидрона).

Преимущества применения *наружных противогрибковых препаратов* обусловлены отсутствием системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Недостаток местной терапии заключается в том, что при нанесении препарата на поверхность ногтя он не всегда достигает

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

возбудителя, способного не только поражать ногтевую пластину, но и проникать в ногтевое ложе, глубокие слои дермы, особенно при проксимальном и тотальном онихомикозе. Поэтому одно только местное лечение не приводит к излечению при распространенном онихомикозе с поражением матрикса.

Эффективность наружных препаратов зависит от локализации и распространенности инфекции, клинической формы болезни, вовлеченности ногтя в патологический процесс и степени гиперкератоза.

Аппаратный маникюр и педикюр повышает эффективность применения наружных противогрибковых препаратов.

Основными наружными препаратами для лечения онихомикоза являются аморолфин, который применяют 1–2 раза в неделю, и циклопирокс, применяемый ежедневно.

Наружные антимикотики в качестве единственного средства лечения используют при белом поверхностном онихомикозе, дистальном или латеральном онихомикозе с ограниченным поражением (1–3 ногтя, $\leq 1/2$ площади ногтя), при отсутствии поражения матрикса.

Кроме того, наружные антимикотики назначают больным с высоким риском развития НЯ системных препаратов. Наружные антимикотики применяют до отрастания здоровых ногтей. Онихомикоз стоп требует более длительного лечения, чем онихомикоз кистей.

Применение системных антимикотиков необходимо при дистальном или латеральном онихомикозе с распространенным поражением (>3 ногтей, $> 1/2$ площади ногтя), поражении матрикса, проксимальном или тотальном дистрофическом онихомикозе. Препаратом выбора является тербинафин: он эффективнее итраконазола и флуконазола, а по безопасности и лекарственным взаимодействиям превосходит итраконазол.

При онихомикозе стоп, по результатам недавно проведенного крупного метаанализа рандомизированных исследований, применение тербинафина по 0,25 г/сут в течение 12 нед было эффективно у 76% больных, пульс-терапии итраконазолом – у 63%, флуконазола по 0,15–0,3 г/нед в течение 6–12 мес – у 48%.

Для снижения риска НЯ системных антимикотиков перед началом лечения проводят дополнительное обследование для исключения заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы: клинический и биохимический анализы крови (уровень билирубина, активность АлАТ и АсАТ) и ЭКГ. При назначении итраконазола и тербинафина биохимический анализ крови повторяют ежемесячно.

Знание возможных лекарственных взаимодействий – обязательное условие эффективного и безопасного применения антимикотиков. Одновременное назначение некоторых лекарственных средств может уменьшить эффективность антимикотиков. Например, применение рифампицина снижает эффективность итраконазола и тербинафина, в меньшей степени – флуконазола. Использование

медикаментов, снижающих кислотность желудочного содержимого (H_2 -блокаторов, антацидов) уменьшает биодоступность итраконазола в капсулах.

Второй вариант неблагоприятных лекарственных взаимодействий – увеличение токсичности антимикотиков. Так, ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин) замедляют клиренс антимикотиков и могут увеличить их токсичность. Например, сочетание «эритромицин + итраконазол» может увеличить риск кардиотоксичности итраконазола.

Третий вариант неблагоприятных лекарственных взаимодействий – увеличение токсичности препаратов, используемых одновременно с антимикотиками. При сочетании итраконазола с антигистаминными препаратами (астемизолом, терфенадином) и агонистами серотониновых рецепторов (цизапридом) возможны тяжелые нарушения сердечного ритма; с гиполипидемическими препаратами (ловастатином, симвастатином) – рабдомиолизис; с транквилизаторами (мидазолам, триазолам) – резкое усиление седативного эффекта; с цитостатиками (винкристином, винбластином) – нейротоксичность; с иммуносупрессорами (циклоспорином, такролимусом) – нефротоксичность, усиление иммуносупрессии; с антидиабетическими препаратами (производными сульфанилмочевины) – усиление их эффекта и токсичности; с непрямymi антикоагулянтами (варфарином, фенилином) – усиление их эффекта и токсичности и т. д. (см. раздел 3.1.2. Азолы).

При использовании флуконазола и тербинафина имеющие клиническое значение лекарственные взаимодействия возникают редко. При применении флуконазола возможны клинически значимые взаимодействия с фенитоином, варфарином, сульфаметоксазолом и лозартаном (см. раздел 3.1.2. Азолы), при использовании тербинафина – клинически значимые взаимодействия с нортриптилином, дезипрамином, перфеназином, метопрололом, энкаином и пропafenоном.

Эффективность применения системных антимикотиков зависит от локализации онихомикоза. При онихомикозе кистей требуется менее продолжительная терапия, чем при онихомикозе стоп. Например, эффективность применения тербинафина по 0,25 г/сут в течение 6 нед при онихомикозе кистей составляет 80–90%. Сочетание с применением наружных препаратов (аморолфин, циклопирокс) повышает эффективность системных антимикотиков.

Неэффективность начального лечения при использовании стандартных схем применения антимикотиков отмечают у 25–50% больных. Прогностически неблагоприятными факторами являются: распространенность процесса (гиперкератоз > 2 мм, поражение > 50% ногтя, поражение матрикса), сопутствующие болезни (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания), иммуносупрессия (применение системных стероидов, СПИД), пожилой возраст и резистентный возбудитель (недерматомицетные мицелиальные грибы).

Кроме того, необходимо учитывать состояния или лекарственные взаимодействия, снижающие эффективность антимикотиков. Например, распространенной причиной неэффективности итраконазола является его

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

применение у пациентов с патологией ЖКТ, получающих препараты, снижающие кислотность желудочного содержимого (H_2 -блокаторы, антациды).

При неэффективности начального лечения проводят повторное лабораторное определение возбудителя, устраняют или снижают влияние факторов риска и назначают повторное комбинированное лечение системными и наружными антимикотиками в соответствии с возбудителем. Эти мероприятия позволяют достигнуть излечения в более чем в 90% случаев.

Рецидив или реинфекция. Факторами риска развития рецидива или ранней реинфекции являются: врожденная предрасположенность (онихомикоз у родителей, детей и пр.), сопутствующие болезни (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, псориаз), иммуносупрессия, пожилой возраст, травма, повторное инфицирование (неадекватная обработка обуви, контакт с больными и пр.), микоз стоп и неадекватное лечение.

При рецидиве или реинфекции проводят повторное лабораторное определение возбудителя, устраняют или снижают действие факторов риска и назначают повторное комбинированное лечение системными и наружными антимикотиками в соответствии с возбудителем. Эти мероприятия в большинстве случаев позволяют достигнуть излечения.

Больные сахарным диабетом. Частота онихомикоза у больных сахарным диабетом – 40–60%. Дополнительными факторами риска развития онихомикоза являются: длительность сахарного диабета более 5 лет, тяжелое течение или декомпенсация сахарного диабета, а также деформация стоп. У больных сахарным диабетом часто выявляют поражение всех ногтевых пластинок стоп и тотальное поражение ногтевых пластинок стоп. Необходимость лечения этих пациентов связана еще и с тем, что микоз стоп и онихомикоз являются факторами риска развития синдрома диабетической стопы.

При назначении антимикотиков следует учитывать возможность взаимодействия азольных и антидиабетических препаратов (производными сульфаниламочевина). Эффективность стандартного лечения онихомикоза у больных сахарным диабетом снижена, повышена частота рецидивов или реинфекции. В этих случаях применяют более длительное или повторное применение системных и наружных антимикотиков. Важное значение имеют компенсация сахарного диабета, лечение ангиопатии и полинейропатии.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями отличаются медленным ростом ногтей, у них чаще выявляют атрофическое поражение ногтевых пластинок. При назначении системных антимикотиков следует учитывать риск развития НЯ (итраконазол противопоказан при сердечной недостаточности) и лекарственных взаимодействий, а при оценке эффекта лечения – отставание клинического выздоровления от микологического. При неэффективности стандартных схем лечения необходимо более длительное или повторное применение системных и наружных антимикотиков.

Пациенты с иммуносупрессией (СПИД, применение системных глюкокортикостероидов и пр.). Частота ониомикоза у пациентов с иммуносупрессией превышает 40%. Чаще, чем у других больных, возбудителями ониомикоза являются *Candida* spp. и недерматомицетные мицелиальные грибы.

Онихомикоз стоп часто сочетается с ониомикозом кистей, микозом гладкой кожи и кандидозом слизистых оболочек. Определение возбудителя имеет важное значение, поскольку при выраженной иммуносупрессии (высокодозной цитостатической терапии, ТКСК и др.) обусловленный *Aspergillus* spp. и *Fusarium* spp. ониомикоз может быть причиной инвазивного микоза. При назначении антимикотиков больным СПИДом следует учитывать возможность взаимодействия азольных антимикотиков и антиретровирусных препаратов (например, итраконазола и ритонавира, флуконазола и зидовудина). У таких больных эффективность стандартного лечения снижена, частота рецидивов или реинфекции повышена. В этих случаях применяют более длительное или повторное применение системных и наружных антимикотиков. Вероятность вторичной резистентности возбудителей ониомикоза низкая даже при длительной антифунгальной терапии.

Дети. Ониомикоз у детей возникает значительно реже, чем у взрослых. При выявлении ониомикоза у детей необходимо исключить хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (см. раздел 5.1.1.7. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек) и другие варианты иммунодефицита.

Оптимальный вариант лечения ониомикоза у детей не определен. Детям до 2 лет назначают флуконазол по 3 мг/кг 1 раз в неделю, старше 2 лет – флуконазол по 3 мг/кг 1 раз в неделю или тербинафин ежедневно (масса тела до 20 кг – 62,5 мг/сут, 20–40 кг – 125 мг/сут, свыше 40 кг – 250 мг/сут). В связи с высокой скоростью отрастания ногтей эффект антифунгальной терапии у детей часто наступает быстрее, чем у взрослых.

Онихомикоз, обусловленный *Candida* spp., – см. раздел 5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия.

Онихомикоз, обусловленный недерматомицетными мицелиальными грибами, может быть причиной инвазивного микоза у иммуноскомпрометированных больных. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. При ограниченном поражении используют аморолфин или циклопирокс после аппаратного педикюра, при распространенном – тербинафин или итраконазол в сочетании наружными антимикотиками. Эффективность такого лечения при ониомикозе, обусловленном *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus* и *Acremonium* spp., составляет 50–70%, ониомикозе, вызванном *Scopulariopsis brevicaulis* и *Fusarium* spp., – 30–40%. При неэффективности проводят повторную комбинированную терапию, если эффект вновь отсутствует – хирургическое удаление ногтя.

Для своевременного выявления нежелательных явлений системных антимикотиков, например гепато- или кардиотоксичности, перед началом лечения проводят лабораторное и инструментальное обследование: клинический и биохимический анализы крови (уровень билирубина, активность АсАТ, АлАТ), УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ. Во время применения системных

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

антимикотиков ежемесячно повторяют биохимический анализ крови (билирубин, АсАТ, АлАТ).

Хирургическое лечение. С внедрением в практику эффективных противогрибковых препаратов хирургическое лечение онихомикоза используют редко. Помимо временной нетрудоспособности и послеоперационных осложнений экстракция поврежденного ногтя приводит к травматизации ногтевого матрикса с высокой вероятностью последующей его деформации. Хирургическое удаление ногтя обычно применяют при дерматомицетном онихомикозе одиночной ногтевой пластики, резистентном к системной и наружной антифунгальной терапии.

Выбор противогрибковых препаратов

При белом поверхностном онихомикозе, дистальном или латеральном онихомикозе с ограниченным поражением (1–3 ногтя, $\leq 1/2$ площади ногтя) при отсутствии поражения матрикса или высоком риске возникновения НЯ системных препаратов.

Препараты выбора: средства для наружного применения (аморолфин – 1–2 раза в неделю, циклопирокс – ежедневно) до отрастания неизмененных ногтей.

105

При дистальном или латеральном онихомикозе с распространенным поражением (>3 ногтей, $> 1/2$ площади ногтя), поражении матрикса, проксимальном или тотальном дистрофическом онихомикозе.

При поражении кистей

Препараты выбора: тербинафин – 0,25 г/сут в течение 6 нед в сочетании с наружными препаратами (аморолфин – 1–2 раза в неделю).

Альтернативные препараты: итраконазол – 0,4 г/сут, 2–3 недельных курса с 3-недельным перерывом или итраконазол – 0,2 г/сут в течение 3 мес, или флуконазол – 0,15–0,3 г/нед в течение 3–6 мес в сочетании с наружными препаратами (аморолфин – 1–2 раза в неделю, циклопирокс – ежедневно).

При поражении стоп

Препараты выбора: тербинафин – 0,25 г/сут в течение 12 нед в сочетании с наружными препаратами (аморолфин – 1–2 раза в неделю).

Альтернативные препараты: итраконазол – 0,4 г/сут, три–четыре недельных курса с 3-недельным перерывом или итраконазол – 0,2 г/сут в течение 3–4 мес, или флуконазол – 0,15–0,3 г/нед в течение 6–12 мес в сочетании с наружными препаратами (аморолфин 1–2 раза в неделю, циклопирокс ежедневно).

Дети

До 2 лет: флуконазол – 3 мг/кг 1 раз в неделю.

Старше 2 лет: флуконазол – 3 мг/кг 1 раз в неделю или тербинафин ежедневно (масса тела до 20 кг – 62,5 мг/сут, 20–40 кг – 125 мг/сут, свыше 40 кг – 250 мг/сут).

При *онихомикозе, обусловленном недерматомицетными мицелиальными грибами*

Тербинафин – 0,25 г/сут в течение 12 нед или итраконазол – 0,4 г/сут, 3–4 недельных курса с 3-недельным перерывом в сочетании с наружными препаратами (аморолфин – 1–2 раза в неделю, циклопирокс – ежедневно).

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

4.1.4. Микоз волосистой части головы

Обусловленные дерматомицетами микозы (микроспория, трихофития) волосистой части головы имеют повсеместное распространение. Могут возникать в виде эпидемических вспышек.

Микроспория волосистой части головы – часто встречающееся заболевание, распространенность которого в нашей стране составляет 50–60 случаев на 100 000 населения. Трихофития волосистой части головы встречается реже.

Возбудители. Микроспория: *Microsporum canis* составляет до 99% возбудителей микроспории, *M. ferrugineum* – 0,5–1%, *M. gypseum* – менее 0,5%.

Трихофития: *Trichophyton tonsurans*, *T. violaceum*, *T. rubrum* и *T. schoenleinii*, прочие встречаются редко.

M. canis, *M. distortum* и *M. nanum* являются зоофильными дерматомицетами, *M. ferrugineum*, *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. rubrum* и *T. schoenleinii* – антропофильными, *M. gypseum* – геофильным.

Возбудители микоза волосистой части головы чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу. Развитие вторичной резистентности возбудителей микоза волосистой части головы к антимикотикам нехарактерно даже при длительном антифунгальной терапии.

107

Факторы риска: контакт с инфицированными животными и людьми, контаминированными дерматомицетами предметами, а также несоблюдение правил личной гигиены.

Основной путь заражения – контактный или контактно-бытовой. Возбудители микроспории и трихофитии в кератиновых структурах (волосах, кожных чешуйках и пр.) вне макроорганизма могут сохранять жизнеспособность и патогенность несколько лет.

Источником *M. canis*, *M. distortum* и *M. nanum* обычно являются домашние кошки и собаки, реже – кролики, овцы и пр. Заражение от больного человека возможно при тесном контакте, но встречается редко – в 2–4% случаев заболевания. Более 90% больных микроспорией волосистой части головы составляют дети дошкольного и младшего школьного возрастов. Для микроспории, обусловленной *M. canis*, характерна сезонность: заболеваемость увеличивается летом и достигает пика осенью, снижается зимой и весной.

Микоз волосистой части головы, вызванный антропофильными *M. ferrugineum* и *M. audouinii*, также чаще развивается у детей в возрасте от 6 до 10 лет. Заболевание характеризуется высокой контагиозностью и требует карантинных мероприятий.

Микоз волосистой части головы, вызванный геофильным *M. gypseum*, возникает как у детей, так и у взрослых.

Микоз волосистой части головы, обусловленный антропофильными *Trichophyton* spp., является заразным заболеванием, наиболее часто возникающим у детей в возрасте до 12 лет, реже – у взрослых.

Клинические проявления микоза волосистой части головы варьируют в зависимости от возбудителя и состояния иммунитета больного.

Микроспория волосистой части головы, обусловленная зоофильными возбудителями (M. canis, M. distortum и M. nanum): инкубационный период составляет 4–7 дней.

В теменной или височной, реже в затылочной областях волосистой части головы возникают один или два крупных округлых или овальных очага размером 3–5 см и несколько мелких очагов 0,5–1,0 см в диаметре. Очаги с четкими границами, чаще без воспалительных изменений, с бледно-серыми чешуйками. Реже развиваются воспалительные изменения: инфильтрация и гиперемия кожи, отделение гноя, появление корок. Все волосы в очаге поражения обломаны на высоте 4–5 мм, легко извлекаются, у основания покрыты белым рыхлым чехлом.

Возможны атипичные клинические проявления: мелкие очаги с мелкопластинчатым шелушением.

У грудных детей возникают крупные, до 4–5 см в диаметре, очаги с покраснением и шелушением в центре, четкими границами, покрытыми корочками. Волосы в первые 3 нед заболевания обычно не обломаны.

При осмотре гладкой кожи выявляют единичные или множественные мелкие (до 2 см) очаги, круглые или овальные, с покраснением и шелушением в центре, четкими границами, покрытыми пузырьками и корочками. Кроме того, возможно поражение ресничного края век, при котором выявляют шелушение и гиперемию кожи, обломанность ресниц.

Микроспория волосистой части головы, обусловленная антропофильными возбудителями (M. ferrugineum и M. audouinii): инкубационный период составляет 4–6 нед. По краю волосистой части головы возникают мелкие множественные очаги неправильной формы и нечеткими границами. Волосы обломаны не все, на высоте 6–8 мм.

На гладкой коже выявляют круглые или овальные очаги с небольшим покраснением, более выраженным по краю, на веках – умеренно выраженное покраснение и шелушение, обломанность части ресниц.

Поверхностная трихофития волосистой части головы характеризуется образованием нескольких мелких проплешинок за счет обламывания волос на различных уровнях. Кожа в области плешинок слабо гиперемирована и слегка шелушится.

Заболевание обычно начинается в детском возрасте. При отсутствии лечения постепенно прогрессирует, а в период полового созревания, как правило, спонтанно завершается с полным восстановлением волосяного покрова.

Хроническую трихофитию волосистой части головы обычно выявляют у женщин. Она нередко является продолжением неразрешившегося детского заболевания. Проявления (пеньки обломанных волос в виде черных точек) ее

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

обычно скудны и могут длительно оставаться незаметными, но при этом больные могут быть источниками заражения детей.

Инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы характеризуется образованием болезненного плотного инфильтрата, на поверхности которого выявляются обломанные волосы. В дальнейшем инфильтрат размягчается и покрывается гнойными корками, на нем появляются мелкие отверстия, из которых при сдавлении выделяются капли гноя. Очаги поражения могут достигать крупных размеров.

Фавус (возбудитель – *T. schoenleinii*) отличается наличием скутулы – коркоподобного сухого блюдцеобразного элемента ярко-желтого цвета. Вначале скутулы имеют размеры 1–2 мм в диаметре, но по мере роста и слияния они могут образовывать более крупные конгломераты, цвет которых постепенно становится серовато-белым. Прогрессирование заболевания может привести к распространенному стойкому облысению.

Диагностика микоза волосистой части головы включает обследование с применением лампы Вуда и микологическое исследование материала из очагов поражения.

Результаты люминесцентного исследования с помощью лампы Вуда зависят от варианта болезни. При зооантропонозной микроспории выявляют бледно-зеленое свечение в очагах на волосистой части головы, гладкой коже и веках, при антропонозной микроспории – ярко-зеленое свечение. Для инфекции, вызванной *T. schoenleinii*, характерно голубовато-белое свечение. Для заболеваний, обусловленных *T. tonsurans*, свечение нехарактерно.

Идентификация возбудителя имеет клиническое значение, поскольку при микроспории волосистой части головы показано более длительное применение антимикотиков, чем при трихофитии. *M. canis* и *M. ferrugineum* поражают волосы по типу мелкоспорового эктотрикса, *M. gypsum* – крупноспорового эктотрикса. *T. tonsurans*, *T. violaceum* и *T. rubrum* – по типу эндотрикса, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes* – эктотрикса. Для точной идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

По показаниям проводят обследование людей, контактировавших с больным, а также домашних кошек и собак для выявления источника заражения.

Дифференциальную диагностику проводят с гнездной алопецией, дискоидной красной волчанкой, псориазом, красным плоским лишаем, себорейным дерматитом, вторичным сифилисом и пр.

Методы диагностики:

- осмотр с помощью УФЛ (лампы Вуда);
- микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

- клинические признаки микоза волосистой части головы в сочетании с выявлением дерматомицета при микроскопии пораженных волос и (или) выделением его при посеве материала из очага поражения.

Лечение включает применение системных и наружных противогрибковых препаратов, а также удаление пораженных волос.

При микроспории препаратом выбора является гризеофульвин, альтернативные препараты назначают при противопоказаниях или непереносимости гризеофульвина. В этих случаях детям до 2 лет назначают флуконазол, старше 2 лет – тербинафин или флуконазол, взрослым – тербинафин, итраконазол или флуконазол.

При трихофитии препаратами выбора являются гризеофульвин и тербинафин.

При микроспории волосистой части головы продолжительность применения системных обычно составляет 4–8 нед, при трихофитии – 2–4 нед.

При выраженной инфильтрации в очагах поражения применяют мази: 10% серную и 5% дегтярную.

При ручной эпиляции волос используют 2% салициловую мазь. Кроме того, волосы на голове сбривают 1 раз в 10 дней.

При поражении пушковых волос на гладкой коже назначают противогрибковые препараты для наружного применения (бифоназол 1% крем, оксиконазол 1% крем, циклопироксамет 1% крем). Кроме того, использование антимикотиков для наружного применения (например, шампуня с кетоконазолом) уменьшает вероятность заражения окружающих.

Контроль эффективности лечения проводят с помощью люминесцентного и микроскопического исследований каждые 4 дня начиная с 14-го дня после начала терапии. Больного считают вылеченным после 3 отрицательных результатов люминесцентного и микроскопического исследований.

Микроспория, обусловленная антропофильным *M. ferrugineum*, характеризуется высокой контагиозностью и требует проведения карантинных мероприятий.

Выбор противогрибковых препаратов

Микроспория

Препарат выбора: гризеофульвин – 22 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в течение 4–8 нед.

Альтернативные препараты:

- тербинафин (дети массой тела менее 20 кг – 62,5 мг/сут, 20–40 кг – 125 мг/сут, свыше 40 кг – 250 мг/сут, взрослые – 250 мг/сут) в течение 4–8 нед;

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

- флуконазол (дети – 6 мг/кг/сут, взрослые – 200 мг/сут) в течение 4–8 нед;
- итраконазол (взрослые 0,2–0,4 г/сут) в течение 6–8 нед.

Трихофития

Препараты выбора:

- гризеофульвин – 22 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в течение 4–6 нед;
- тербинафин (дети массой менее 20 кг – 62,5 мг/сут, 20–40 кг – 125 мг/сут, свыше 40 кг – 250 мг/сут, взрослые – 250 мг/сут) в течение 2–4 нед.

Альтернативные препараты:

- флуконазол (дети – 6 мг/кг/сут, взрослые – 200 мг/сут) в течение 4–6 нед;
- итраконазол (взрослые 0,2–0,4 г/сут) в течение 4–6 нед;
- противогрибковые препараты для наружного применения (бифоназол 1% крем, оксиконазол 1% крем, циклопироксаметин 1% крем, кетоконазол шампунь).

4.1.5. Паразитарный сикоз

Паразитарный сикоз – обусловленное дерматомицетами поражение волосистой части лица у мужчин.

Возбудители: *Trichophyton mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. rubrum*, *T. violaceum*, *M. canis*.

Возбудители паразитарного сикоза чувствительны *in vitro* к тербинафину, гризеофульвину, итраконазолу, флуконазолу и кетоконазолу.

Факторы риска: контакт с инфицированными животными и людьми, а также нарушение правил личной гигиены.

В настоящее время встречается редко, возникает в основном в результате контакта с инфицированными животными.

Клинические проявления паразитарного сикоза в значительной степени зависят от возбудителя. Зоофильные дерматомицеты (*T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *M. canis*) вызывают выраженную воспалительную реакцию с образованием узелков, пустул и свищей. Волосы на пораженном участке обломаны или отсутствуют. Вначале обычно возникает поражение кожи и волос в области шеи и нижней челюсти, затем процесс распространяется на всю волосистую часть лица, за исключением верхней губы. Возможна спонтанная ремиссия, но обычно сохраняются алопеция и рубцовые изменения кожи.

Антропофильные дерматомицеты (*T. rubrum*, *T. violaceum*) вызывают поражения лица, напоминающие бактериальный фолликулит или микоз гладкой кожи. В отличие от бактериального фолликулита волосы на пораженном участке обломаны или отсутствуют.

Диагностика основана на выявлении дерматомицетов при микроскопии и посеве из очагов поражения.

При инфекции, обусловленной *M. canis*, при осмотре в лучах лампы Вуда выявляют флюоресценцию зеленовато-желтого цвета, но при заболеваниях, вызванных другими возбудителями, флюоресценция отсутствует.

Дифференциальную диагностику проводят с бактериальным фолликулитом, акне, контактным дерматитом, герпетиформной экземой, герпетической инфекцией.

Методы диагностики:

- микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения;
- осмотр с помощью УФЛ (лампы Вуда).

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Критерии диагностики

- клинические признаки паразитарного сикоза в сочетании с выявлением дерматомицетов при микроскопии или посеве материала из очага поражения, пораженных волос.

Лечение: применение системных антифунгальных препаратов, механическая эпиляция пораженных волос.

Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Эффективность тербинафина, итраконазола, флуконазола и гризеофульвина примерно одинакова. Выбор препарата проводят в зависимости от противопоказаний и с учетом возможных лекарственных взаимодействий.

Системные антимикотики продолжают использовать не менее 2 нед после исчезновения клинических и лабораторных признаков инфекции и появления роста здоровых волос.

Выбор противогрибкового препарата:

- тербинафин по 250 мг/сут в течение 2–6 нед;
- итраконазол по 200 мг/сут в течение 4–6 нед;
- флуконазол по 200 мг/сут раз в течение 4–6 нед;
- гризеофульвин по 10 мг/кг/сут в течение 6–8 нед.

4.2. Отрубевидный лишай

Отрубевидный лишай – часто встречающееся поверхностное поражение рогового слоя кожи липофильными грибами рода *Malassezia*. Кроме отрубевидного лишая, *Malassezia* spp. могут вызывать специфический фолликулит, а у больных с факторами риска (например, при длительном парентеральном питании с применением липидов) – инвазивный микоз.

Отрубевидный лишай – распространенное заболевание. Его выявляют у 1–5% взрослых жителей стран с умеренным климатом. У жителей регионов с влажным и жарким климатом частота отрубевидного лишая достигает 30–40%. Специфический фолликулит чаще развивается при инсоляции или иммуносупрессии.

Возбудители: *Malassezia furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *Malassezia* spp. распространены повсеместно, входят в состав нормальной микробиоты кожи человека. Частота выявления *Malassezia* spp. на коже детей – 25%, подростков и взрослых – 100%.

Факторы риска. Отрубевидный лишай: врожденная предрасположенность, повышенная потливость, несоблюдение правил личной гигиены. Фолликулит: длительная инсоляция, применение глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, СПИД.

114

Клинические проявления. *M. furfur*, *M. sympodialis* и *M. globosa* вызывают отрубевидный лишай и специфический фолликулит. *M. furfur*, *M. pachydermatidis* и *M. sympodialis* у пациентов с факторами риска могут быть причиной инвазивного микоза (см. раздел 5.3. Редкие инвазивные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами).

Отрубевидный (или разноцветный) лишай – поверхностная инфекция кожи, вызываемая *Malassezia* spp. Часто развивается у подростков в период полового созревания. Поскольку *Malassezia* spp. являются естественными обитателями кожи, основным источником возбудителя является эндогенный, хотя возможно заражение от других людей. Заболевание обычно развивается в летние месяцы. Поражаются самые поверхностные слои эпидермиса. Воспалительная реакция отсутствует.

Отрубевидный лишай локализуется преимущественно на спине и груди, реже – на шее, наружной поверхности плеч, волосистой части головы. Поражение кожи начинается с появления мелких пятен, имеющих у разных больных различные оттенки коричневого цвета. Постепенно пятна увеличиваются, сливаются друг с другом, образуя более или менее крупные очаги с мелкофестончатыми очертаниями. На их поверхности отмечается едва заметное отрубевидное шелушение, связанное с разрыхлением грибом рогового слоя кожи. У загорелых людей очаги поражения выглядят более светлыми, чем здоровая кожа. Характерно хроническое рецидивирующее течение заболевания, требующее повторного лечения.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Фолликулит, обусловленный *Malassezia* spp., проявляется по-разному. У людей молодого возраста после длительной инсоляции, применения антибактериальных препаратов или умеренной иммуносупрессии *Malassezia* spp. вызывают фолликулит на туловище и верхних конечностях. Заболевание начинается как воспаление волосяных фолликулов, затем появляются папулы или пустулы диаметром 2–5 мм.

Спонтанное выздоровление обычно наступает в течение 3–5 дней. При более выраженной ятрогенной иммуносупрессии и СПИДе возникают множественные пустулы большего размера на туловище и лице. В этих случаях спонтанные ремиссии редки. Заболевание обычно сочетается с себорейным дерматитом.

Диагностика. Диагноз отрубевидного лишая устанавливают при выявлении *Malassezia* spp. (микроскопии материала из очагов поражения). При гиперпигментированном поражении кожи проводят дифференциальную диагностику с эритразмой, микозом кожи, обусловленным дерматомицетами, себорейным дерматитом, гипопигментированном – с витилиго.

При смазывании пятен и окружающих участков кожи спиртовым раствором йода пораженная кожа окрашивается значительно ярче, чем здоровая. В лучах лампы Вуда очаги поражения обычно становятся золотисто-желтого цвета. Для подтверждения диагноза отрубевидного лишая достаточно выявления возбудителя при микроскопии материала из очага поражения.

Malassezia spp., кроме *M. pachydermatidis*, культивируют под слоем оливкового масла при температуре 34–37 °С. В ходе лабораторных исследований *Malassezia* spp. следует отличать от других грибов, например от *Candida* spp. и дерматомицетов.

Методы диагностики:

- выявление скрытого шелушения кожи (проба с 5% раствором йода);
- микроскопия чешуек из очагов поражения;
- осмотр в лучах лампы Вуда.

Критерии диагностики:

- клинические признаки поверхностного микоза кожи в сочетании с выявлением *Malassezia* spp. при микроскопии материала, взятого из очагов поражения кожи.

Лечение. Без специфической терапии отрубевидный лишай приобретает хроническое рецидивирующее течение. Длительная спонтанная ремиссия возникает редко. Основа лечения отрубевидного лишая – применение наружных или системных противогрибковых препаратов. В большинстве случаев

эффективно назначение топических противогрибковых препаратов, однако частота рецидивов в течение 12 мес достигает 50%.

Системные антимикотики обычно используют при распространенном поражении или неэффективности препаратов для наружного применения. Для профилактики рецидива применяют топические антимикотики один раз в месяц в течение 6 мес.

При обусловленном *Malassezia* spp. фолликулите применяют наружные или системные антимикотики в зависимости от распространенности процесса. Для профилактики рецидива показано длительное применение наружных антимикотиков. Важное значение имеют уменьшение иммуносупрессии и оптимизация антибактериальной терапии.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора: противогрибковые средства для наружного применения в виде растворов, спреев, кремов, мазей или шампуней (тербинафин, бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол, нафтифин и пр.) ежедневно в течение 7–14 дней, затем один раз в месяц в течение 6 мес.

Альтернативные препараты:

- флуконазол по 400 мг однократно или повторно через неделю;
- итраконазол по 200–400 мг в течение 5–7 дней;
- кетоконазол по 200 мг в течение 5–10 дней.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

4.3. Белая пьедра

Белая пьедра – заболевание, при котором на стержне волос подмышечных впадин, лица или лобковой области возникают бело-серые мягкие узелки. Заболевание чаще встречается в регионах с жарким и влажным климатом.

Возбудители: *Trichosporon ovoides* и *T. inkin*, дрожжеподобные грибы, относящиеся к классу *Basidiomycetes*.

Trichosporon spp. распространены повсеместно, обитают в почве и воде. Входят в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек полости рта человека.

Факторы риска: повышенная потливость, несоблюдение правил личной гигиены. Заболевание чаще встречается в молодом возрасте как у мужчин, так и у женщин.

Клинические проявления. *T. ovoides* и *T. inkin* у иммунокомпетентных больных вызывают белую пьедру – поражение дистальной части волос. Другие виды грибов этого рода (*T. asahii*, *T. mucoides*) у иммуноскомпрометированных пациентов могут быть причиной фунгемии, поражения внутренних органов, кожи, подкожной клетчатки, диссеминированной инфекции (см. раздел 5.3. Редкие инвазивные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами).

T. ovoides вызывает поражение волос лица и волосистой части головы, *T. inkin* – подмышечных впадин и лобковой области.

При белой пьедре возбудитель образует мягкие гранулы диаметром 1,0–1,5 мм, легко отделяющиеся от волоса. Иногда формируются «футляры» вдоль стержня волоса. Гриб поражает только кутикулу волоса и растет перпендикулярно поверхности. Волосные фолликулы не поражаются, волосы не обламываются.

Обычно поражаются волосы подмышечных впадин, лица, лобковой области, реже – головы. Кожа в зоне поражения остается интактной.

Диагностика основана на выявлении септированного мицелия, артро- и бластоспор *Trichosporon* spp. при микроскопии узелков на пораженных волосах. Очаги поражения в лучах лампы Вуда не флюоресцируют. Выделение возбудителя в культуре позволяет определить его вид.

Методы диагностики:

- микроскопия волос и посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

- клинические признаки в сочетании с выявлением *Trichosporon* spp. при микроскопии пораженных волос.

Лечение заключается в стрижке или бритье пораженных волос, соблюдении правил личной гигиены. При поражении волосистой части головы, распространенном процессе или рецидивирующем течении дополнительно применяют наружные или системные антимикотики.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора: противогрибковые средства для наружного применения в виде растворов, спреев или шампуней (тербинафин, кетоконазол и пр.) ежедневно в течение 7–14 дней, затем один раз в месяц в течение 3–6 мес.

Альтернативный препарат: итраконазол по 100–200 мг в течение 7–28 дней.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

4.4. Черная пьедра

Черная пьедра – редкое заболевание, при котором на дистальной части стержня волос скальпа возникают темно-коричневые или черные твердые узелки. Чаще встречается в регионах с жарким и влажным климатом.

Возбудитель: *Piedraia hortae*. Распространен в странах с тропическим климатом (Африка, Южная Америка, Юго-Восточная Азия).

Факторы риска: повышенная потливость, несоблюдение правил личной гигиены (использование чужих расчесок, париков и пр.), смазывание волос растительным маслом. Чаще болеют молодые взрослые обоего пола, реже – дети и пожилые.

Клинические проявления. Для черной пьедры характерно узелковое поражение волос скальпа, реже – других областей. На дистальной части пораженных волос образуется от 4 до 8 плотных узелков диаметром 1–2 мм. Узелки темно-коричневого или четного цвета, округлые или удлиненные, удаляются с трудом. Некоторые волосы могут быть обломаны. Кожа остается интактной.

119

Диагностика. При прямой микроскопии пораженных волос выявляют черные узелки, содержащие пигментированный ветвящийся мицелий, окружающий аски с 2–8 аскоспорами.

Методы диагностики:

- микроскопия волос и посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

- клинические признаки в сочетании с выявлением *P. hortae* при микроскопии пораженных волос.

Лечение заключается в стрижке или бритье пораженных волос, соблюдении правил личной гигиены. При распространенном процессе или рецидивирующем течении дополнительно применяют наружные антимикотики (шампунь с кетоконазолом).

4.5. Хромомикоз

Хромомикоз – хроническая инфекция кожи и подкожной клетчатки с характерными медленно прогрессирующими очагами поражения.

Возбудители: темно-окрашенные грибы *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Botryomyces caespitosus*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala jeanselmei* и *Exophiala spinifera*. Наиболее частый возбудитель хромомикоза – *F. pedrosoi*. Возбудители хромомикоза распространены повсеместно, сапрофитируют в земле и на гниющей древесине.

Заболевание чаще встречается в странах с жарким и влажным климатом (Бразилия, Коста-Рика, Мадагаскар), но возможно возникновение и в других регионах. У иммуносупрессированных больных некоторые возбудители хромомикоза могут вызывать инвазивные микозы с поражением внутренних органов (см. раздел 5.7. Феогифомикозы).

Факторы риска. Инфицирование обычно происходит в результате травмы кожи и подкожной клетчатки, нередко небольшой (занозы, царапины и пр.). Чаще болеют занятые в сельском или приусадебном хозяйстве взрослые мужчины.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода варьирует. Нередко клинические проявления возникают через несколько месяцев или лет после травмы.

Хромомикоз характеризуется безболезненными бородавчатыми, иногда язвенными поражениями кожи. Описаны узловатые, гиперкератотические и сквамозные формы. Чаще (более чем в 50% случаев) поражаются нижние конечности, реже – верхние конечности, ягодицы, плечи, шея и лицо. Без лечения течение хроническое с постепенным прогрессированием. Патологический процесс обычно локальный, но у больных с иммунодефицитом возможна гематогенная диссеминация с поражением внутренних органов. Бактериальная суперинфекция может сопровождаться острым воспалением, изменяя клинические проявления заболевания.

Диагностика. Нередко заболевание диагностируют поздно, после повторных курсов неэффективного лечения. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезом, лейшманиозом, лепрой, сифилисом, споротрихозом.

Для диагностики необходимы выявление характерных признаков при микроскопии и гистологическом исследовании материала из очагов поражения (гранулемы с микроабсцессами, содержащими темные тканевые формы гриба) и выделение возбудителя хромомикоза при посеве материала из очага поражения. В очагах поражения выявляют своеобразные тканевые формы: «темные тельца» или «склеротические клетки» – пигментированные темно-бурые, овальные

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

или круглые клетки размерами 6–10 мкм с двойным контуром. Для определения возбудителя обычно требуется длительное (4–6 нед) культивирование материала из очага поражения. Серологические методы диагностики не разработаны.

Методы диагностики:

- микроскопия патологического материала из очагов поражения – обнаружение округлых темнопигментированных тканевых форм гриба;
- посев на питательные среды (Сабуро);
- гистологические исследования биоптатов.

Критерии диагностики:

- клинические симптомы хромомикоза в сочетании с выявлением характерных признаков при микроскопии и гистологическом исследовании материала из очагов поражения – гранулемы с микроабсцессами, содержащими темные тканевые формы гриба и (или) выделением возбудителя при посеве материала из очага поражения.

Лечение. На ранних стадиях болезни основой лечения является хирургическое иссечение пораженных тканей, которое проводят на фоне применения антимикотиков. Для успешного лечения распространенного хромомикоза необходима длительная, в течение 12–24 мес, антифунгальная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством.

Возбудители хромомикоза могут быть малочувствительными к применяемым в настоящее время антимикотикам. Антифунгальную терапию продолжают не менее 1 мес после купирования клинических признаков заболевания.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: итраконазол – 0,1–0,3 г/сут.

Альтернативные препараты: позаконазол – 0,8 г/сут, тербинафин – 0,5 г/сут.

4.6. Мицетома

Мицетома – хроническая инфекция кожи и подкожной клетчатки конечностей с вовлечением сухожилий и костей. Ее возбудителями могут быть как грибы (эумикотические мицетомы, эумицетомы), так и бактерии, например *Actinomadura* spp. Характерным лабораторным признаком мицетомы являются специфические гранулы – друзы.

Возбудители: *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Exophiala jeanselmei*, *Scedosporium apiospermum* и др. Возбудители распространены повсеместно. Их обнаруживают в почве, на гниющем растительном материале и пр. Известны эндемичные регионы в Африке (Сенегал, Судан, Сомали) и в Индии. Но спорадические случаи заболевания возникают повсеместно.

Факторы риска: травма кожи и подкожной клетчатки. Болеют преимущественно иммунокомпетентные люди в возрасте 20–50 лет, мужчины чаще, чем женщины.

Клинические проявления. Инфицирование обычно происходит в результате травмы. У 70–85% больных поражаются нижние конечности, у 10–15% – рук, редко – спины, шеи или ягодиц. Клинические проявления не зависят от рода или вида возбудителя.

Характерны образование абсцессов, гранулем и свищей в месте первичного инфицирования, выраженный отек пораженной конечности. Без лечения течение заболевания хроническое, прогрессирующее в зоне первичного поражения. Гематогенная или лимфогенная диссеминация не характерна.

Диагностика. Мероприятия должны быть направлены на выявление характерных лабораторных признаков и определение распространенности поражения. Диагноз устанавливают при выявлении специфических гранул при микроскопии отделяемого из свищей, материала из очага поражения, выделении грибов-возбудителей мицетомы при посеве отделяемого из свищей и характерных гистологических признаков. Необходимо дифференцировать эумицетому и бактериальную инфекцию. Серологические методы диагностики не разработаны.

Гистопатологическая картина при мицетомах, вызванных различными микроорганизмами, сходна вне зависимости от этиологии. В центре абсцедирующего очага обнаруживают друзы – гранулы, состоящие из сплетения мицелия, иногда склеенного белково-полисахаридным «цементом» и покрытого по периферии гомогенными эозинофильными массами.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Дифференциальную диагностику проводят с бактериальными мицетомами, основными возбудителями которых являются *Actinomyces madurae*, *Actinomyces pelletieri*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Streptomyces somaliensis*.

Бактериальные мицетомы по клиническим проявлениям сходны с эумицетомами. При бактериальной мицетоме в отделяемом свищей и пораженных тканях выявляют гранулы, состоящие из микроколоний бактерий и белкового воспалительного материала. Посев материала позволяет идентифицировать возбудителя.

В ходе обследования необходимо исключить специфический остеомиелит и правильно спланировать лечение.

Методы диагностики:

- рентгенография, КТ или МРТ пораженной конечности для исключения остеомиелита и определения распространенности процесса;
- получение материала из очагов поражения (биоптаты, отделяемое свищей);
- микроскопия материала из очагов поражения – обнаружение специфических гранул;
- посев на питательные среды материала из очагов поражения, биоптатов при температуре 37 °С;
- гистологическое исследование биоптатов.

Критерии диагностики:

- клинические признаки мицетомы в сочетании с выявлением специфических гранул при микроскопии отделяемого из свищей, материала из очага поражения и (или) выделением возбудителей мицетом при посеве материала из очага поражения.

Лечение. Основой лечения на ранних стадиях заболевания считается хирургическое иссечение пораженных тканей. Его проводят на фоне применения противогрибковых препаратов.

Для успешного лечения распространенной мицетомы, в т. ч. специфического остеомиелита, необходима длительная, в течение 3–12 мес, антифунгальная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством. Грибы – возбудители мицетомы – могут быть малочувствительными к актиномикотикам. Наиболее часто используют итраконазол.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора: итраконазол по 200–400 мг/сут, позаконазол – 800 мг/сут.

4. МИКОЗЫ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

4.7. Микоз наружного слухового прохода (отомикоз)

Отомикоз – поверхностное микотическое поражение наружного слухового канала.

Возбудители: *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*), *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), реже – гиалогифомицеты (*Fusarium* spp.), зигомицеты (*Rhizopus* spp.) или феогифомицеты (*Bipolaris* spp.). Возбудители отомикоза распространены повсеместно, некоторые из них, например *Candida* spp., входят в состав нормальной микрофлоры человека. Примерно в половине случаев отомикоза выявляют сочетание микотических и бактериальных возбудителей.

Факторы риска: дерматологические заболевания (себорейный дерматит, псориаз) с поражением наружного слухового прохода, длительное применение топических глюкокортикостероидов и антибиотиков, несоблюдение правил личной гигиены. Отомикоз чаще возникает у взрослых мужчин и женщин, дети болеют реже. Распространенность отомикоза выше в развивающихся странах с теплым и влажным климатом.

Отомикоз не является заразным заболеванием.

Клинические проявления не зависят от рода или вида возбудителя. Они неспецифичны, но в отличие от бактериальной инфекции больных обычно беспокоит не боль, а зуд и чувство наполненности в наружном слуховом проходе. Выделения могут свидетельствовать о перфорации барабанной перепонки.

При обструкции наружного слухового прохода нарушается слух и возникает шум в ушах. При осмотре выявляются отек и эритема наружного слухового канала, при инфекции *A. niger* – темное или черное отделяемое. Хронические инфекции могут сопровождаться экзематизацией или лихенификацией кожи наружного слухового прохода.

У иммуносупрессированных больных описаны некротизирующий наружный отит, средний отит и мастоидит, обусловленные *Aspergillus* spp.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очагов поражения. Патоморфология инфекций, вызываемых гиалогифомицетами (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* spp. и др.) сходна. Для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев соскобов из наружного слухового прохода.

Критерии диагностики:

- клинические признаки инфекции наружного слухового прохода в сочетании с выявлением микромицетов при микологическом исследовании материала, взятого из очага поражения.

Лечение. Очистка наружного слухового прохода и местное применение растворов антимикотиков. Растворы, кремы с антимикотиками применяют 3 раза в день в течение 2–3 нед.

Кроме того, можно использовать тампоны, смоченные раствором амфотерицина В. При распространенной инфекции у иммунокомпрометированных больных может потребоваться применение системных антимикотиков.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора: антимикотики для местного применения (бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, оксиконазол, миконазол, эконазол, нистатин, натамицин, нафтифин, амфотерицин В, циклопирокс) в течение 2–3 нед.

126

Альтернативные препараты (при неэффективности местного лечения):

- амфотерицин В – 0,3–0,5 мг/кг/сут;
- итраконазол – 200–400 мг/сут;
- флуконазол – 200–400 мг/сут.

5. Оппортунистические микозы

5.1. Кандидоз

Возбудители. Известны более 150 видов грибов рода *Candida*. Основными возбудителями кандидоза являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр. Несмотря на то, что наиболее распространенным возбудителем остается *C. albicans*, в последние 15–20 лет значительно увеличилось количество больных, инфицированных *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*.

Candida spp. – одноклеточные микроорганизмы размерами 6–10 мкм. Многие *Candida* spp. диморфны, образуют бластомицеты (клетки-почки), псевдомицелий или мицелий.

Возбудители кандидоза распространены повсеместно. Некоторые *Candida* spp. являются обитателями организма человека. Они выявляются при посевах со слизистых оболочек полости рта и ЖКТ у 30–50% здоровых людей и со слизистых оболочек гениталий у 20–30% здоровых женщин. Поэтому важно уметь различать кандидоз и колонизацию слизистых оболочек или кожи.

Вид *Candida* spp. четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам (табл. 5.1). К флуконазолу чувствительно подавляющее большинство штаммов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. Практически все штаммы *C. krusei* первично устойчивы к флуконазолу. Большинство изолятов *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью (для успешного лечения дозу препарата следует удвоить), а 28% – резистентностью к флуконазолу.

К итраконазолу обычно чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. Резистентны к нему 46% изолятов *C. glabrata* и 31% *C. krusei*. Большинство остальных штаммов этих видов отличается дозозависимой чувствительностью.

Кроме того, следует отметить высокую (>70%) частоту перекрестной резистентности *Candida* spp. к флуконазолу и итраконазолу.

Вориконазол отличается высокой активностью против *Candida* spp. К нему чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae* и др. Повышение показателей МПК отмечено у изолятов *C. glabrata*. Вориконазол может быть неактивен против резистентных к флуконазолу *Candida* spp., за исключением *C. krusei*. Позаконазол активен против большинства *Candida* spp.

Таблица 5.1. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Возбудитель кандидоза	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол	Амфотерицин В	Каспофунгин
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ ¹	Ч-ДЗ ²	Ч/Ч-ДЗ ⁶	Ч	Ч ⁴	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч-ДЗ ³	Ч	Ч	Ч/Р ⁴	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч ⁵	Ч

Примечание.

Ч – чувствительность.

Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность.

Р – резистентность.

¹ 28% изолятов *C. glabrata* устойчивы к флуконазолу.

² 46% изолятов *C. glabrata* устойчивы к итраконазолу.

³ 31% изолятов *C. krusei* устойчивы к итраконазолу.

⁴ В последние годы отмечен рост резистентности *C. glabrata* и *C. krusei* к амфотерицину В.

⁵ Некоторые штаммы *C. lusitaniae* устойчивы к амфотерицину В.

⁶ Имеются данные о перекрестной резистентности с флуконазолом и итраконазолом.

К амфотерицину В чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. К нему *in vitro* могут быть устойчивы *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*. Известны случаи неэффективности амфотерицина В при вызванных этими возбудителями инфекциях. При микозах, обусловленных *C. glabrata* и *C. krusei*, многие штаммы которых отличаются высокими МПК, показано увеличение дозы амфотерицина В.

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

Вторичная устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам развивается редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых препаратов у иммуносупрессированных больных.

Вероятность резистентности возбудителей кандидоза к антимикотикам зависит, кроме вида возбудителя кандидоза и предшествующего применения противогрибковых препаратов, от варианта инфекции. Например, возбудители инвазивного кандидоза чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностной инфекции. Возбудители внутрибольничного кандидоза чаще устойчивы к флуконазолу, чем возбудители внебольничной инфекции.

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS, в нашей стране менее 5% возбудителей поверхностного кандидоза резистентны к

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

флуконазолу. Частота резистентности к флуконазолу возбудителей инвазивного кандидоза составляет 17%, а в некоторых стационарах достигает 30%.

В практической работе вид возбудителя и чувствительность к антимикотикам следует определять у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, т. е. при выявлении *Candida spp.* в любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и (или) резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

Для быстрой идентификации *C. albicans* применяют тест на ростовые трубки или тест-системы (Fongiscreen, Auxacolor, API 20 C AUX, API *Candida* и пр.). Этот вид способен образовывать ростковые трубки и короткие нити псевдомицелия в течение нескольких часов (2–4 ч при температуре 37°C) на сыворотке крови, яичном белке, средах Игла, № 199 и т. п. Практически в лабораториях используют сыворотку крови человека (остатки от серологических реакций), где при температуре 37°C через 2–4 ч образуются ростковые трубки, а через 24 ч – клубки псевдомицелия. Для *C. albicans* этот феномен характерен более чем в 90% случаев. Поэтому при отрицательном результате теста на ростовые трубки следует продолжить определение вида возбудителя.

Тест-система «Fongiscreen» позволяет получить ответ в течение 4 ч. Однако с ее помощью можно дифференцировать лишь *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. С помощью тест-систем «Auxacolor», API 20 C AUX и API *Candida* можно идентифицировать более 20 видов возбудителей кандидоза. Продолжительность исследования – до 3 сут.

Чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам следует определять стандартизованными методами, например CLSI M27A или CLSI M48A. Установлена корреляция результатов определения с помощью этих методов чувствительности возбудителя к некоторым антимикотикам (флуконазолу, вориконазолу и итраконазолу) и эффективности антифунгальной терапии. Однако стандартизованные методы определения чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам доступны далеко не во всех лабораториях. Поэтому в практической работе правильный выбор антимикотика для лечения кандидоза можно сделать на основании вида возбудителя.

Многие *Candida spp.* являются естественными обитателями организма человека и часто определяются при исследовании тех или иных биосубстратов. Знание критериев диагностики необходимо для дифференциации требующих лечения вариантов кандидоза и поверхностной колонизации, при которой применение антимикотиков обычно не только бесполезно, но и вредно, поскольку ведет к селекции резистентных штаммов грибов.

Факторы риска. Основными факторами риска развития кандидоза являются:

- снижение количества и нарушение функции нейтрофильных нейтрофилов и Т-лимфоцитов различного генеза;

- эндокринопатии;
- злокачественные новообразования;
- использование катетеров (сосудистых, мочевых, перитонеальных и пр.);
- травмы, распространенные ожоги и хирургические вмешательства;
- применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и парентерального питания;
- недоношенность, масса тела при рождении менее 1500 г;
- трансплантация органов и тканей.

Кроме того, известны факторы риска развития отдельных клинических вариантов кандидоза (указаны в соответствующих разделах).

Клинические проявления. Спектр заболеваний, вызываемых *Candida* spp., очень широк. Их проявления варьируют от поверхностного кандидоза с поражением слизистых оболочек, кожи и ногтей до инвазивного и диссеминированного поражения различных органов и тканей.

Принципиально важно различать поверхностный и инвазивный кандидоз. Поверхностный кандидоз не является тяжелым микозом, но может приобретать хроническое рецидивирующее течение или быть источником возбудителя инвазивного кандидоза, который обычно возникает как внутрибольничная инфекция у больных с факторами риска и характеризуется тяжестью клинических проявлений с высокой (30–70%) летальностью.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.1. Поверхностный кандидоз

Распространенность поверхностного кандидоза (поражения слизистых оболочек, кожи и ногтей) в последние годы значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции и широким применением антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров.

Поверхностный кандидоз не является тяжелой инфекцией, но может приобретать хроническое рецидивирующее течение или быть источником возбудителя инвазивного кандидоза.

5.1.1.1. Кандидоз полости рта, глотки

Кандидоз полости рта и глотки может развиваться в виде острого псевдомембранозного кандидоза, острого, хронического и атрофического кандидоза, а также хронического гиперпластического кандидоза.

Возбудители: *C. albicans*, другие *Candida* spp. выявляют при хроническом рецидивирующем течении заболевания, у больных в ОРИТ и пр.

Более 90% возбудителей кандидоза полости рта чувствительны к флуконазолу. Резистентность чаще определяют у больных СПИДом, онкологическими заболеваниями, пациентов в ОРИТ и при предыдущем применении азольных препаратов.

131

Факторы риска: новорожденные и дети первых лет жизни, возраст более 65 лет, СПИД, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ксеростомия, красный плоский лишай полости рта, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антибиотики широкого спектра действия, иммуносупрессоры, цитостатики, эндотрахеальная интубация, зубные протезы, курение.

Кандидоз полости рта и глотки выявляют у 15–30% больных сахарным диабетом I типа, у 20–30% онкологических пациентов и у 60–90% больных СПИДом.

Клинические проявления. Острый псевдомембранозный кандидоз полости рта (молочница) возникает у новорожденных и детей первых лет жизни, людей пожилого возраста, при сахарном диабете, СПИДе и злокачественных новообразованиях, применении ингаляционных и системных глюкокортикостероидов. Чаще всего проявляется в виде белых или желтоватых, легко снимаемых налетов на слизистой оболочке языка, десен и внутренней поверхности щек.

Поверхность слизистой оболочки под налетами может быть эрозирована, эрозирована или изъязвлена с умеренной кровоточивостью. Прогрессирование заболевания может привести к поражению глотки, болезненности и нарушению глотания.

Острый атрофический кандидоз, как правило, возникает при применении антибиотиков широкого спектра действия. В этом случае может поражаться любая слизистая оболочка полости рта, но наиболее часто – язык. В этих случаях истинная оболочка становится гиперемизированной, отечной и воспаленной и легко травмируется. Развиваются болезненность при приеме горячей, холодной, острой и твердой пищи, чувство сухости и жжения во рту.

Хронический атрофический кандидоз чаще развивается при использовании зубных протезов, особенно тогда, когда они не снимаются на ночь и не стерилизуются. У женщин развивается чаще, чем у мужчин.

Это состояние редко сопровождается выраженными субъективными ощущениями. Наиболее частое его клиническое проявление – *угловой стоматит* (расширение, болезненные трещины в углах рта). При осмотре выявляются отек и гиперемия десен и твердого неба, контактирующих с протезом.

Развитию *хронического гиперпластического кандидоза* способствуют длительное и хроническая травматизация зубным протезом. Это состояние характеризуется появлением на слизистой оболочке щек и спинки языка белых прозрачных бляшек с неровными краями. Вокруг бляшек нередко выявляется красный венчик гиперемизированной слизистой оболочки. Бляшки безболезненные и не причиняют неприятных ощущений пациенту. В отличие от молочницы при *хроническом гиперпластическом кандидозе* трудно снять со слизистой оболочки бляшки.

Кандидоз полости рта и глотки ухудшает качество жизни больных и может препятствовать лечению некоторых фоновых заболеваний, например лейкоплакии.

Диагностика основана на выявлении почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida spp.* в материале, полученном с пораженных слизистых оболочек.

Дифференциальную диагностику проводят с афтозным стоматитом, герпетической и вирусной инфекциями, лейкоплакией, красным плоским лишаем, постцеллюлитическим мукозитом. Кандидоз полости рта может сочетаться с другими состояниями.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев соскоба с языка и отделяемого слизистых оболочек щек, миндалин, десен, взятых тампоном.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Критерии диагностики:

- клинические признаки в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и (или) посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек.

Лечение. Применение системных и топических противогрибковых препаратов, антисептиков. Важное условие успешного лечения – устранение или уменьшение действия факторов риска (коррекция сахарного диабета, оптимизация антибактериальной терапии, тщательная дезинфекция зубных протезов и пр.).

При неэффективности лечения или рецидивах заболевания необходимо определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Выбор противогрибкового препарата

Острый кандидоз полости рта, глотки

Препарат выбора: флуконазол – 0,1 г/сут в течение 3–14 дней.

Альтернативные препараты:

- антимикотики для местного применения – нистатин (сусп. – 100 тыс. ЕД/мл, 5–10 мл каждые 6 ч), леворин (сусп. – 20 тыс. ЕД/мл, 10–20 мл каждые 6–8 ч), натамицин (сусп. – 2,5%, 1 мл каждые 6–8 ч), клотримазол (1% р-р, 1 мл каждые 6 ч), амфотерицин В (сусп. – 0,1 г/мл, 1 мл каждые 6 ч) в течение 1–2 нед;
- антисептики – гексетидин (0,1% р-р, спрей 0,2%) в течение 1–2 нед;
- при неэффективности флуконазола – увеличение его дозы до 0,2 г/сут, полиены для местного применения (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В) или итраконазол по 0,2–0,4 г/сут; позаконазол – 0,8 г/сут;
- при неэффективности других антимикотиков – амфотерицин В в/в 0,3 мг/кг/сут в течение 3–7 дней.

Часто повторяющиеся или осложненные рецидивы:

- лечение обострения азолами внутрь или местно с учетом вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам в течение 1–2 нед (см. раздел «Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз»);
- устранение или снижение выраженности факторов риска;
- после достижения ремиссии – противорецидивная терапия системными или местными антимикотиками.

5.1.1.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника

Наиболее распространенный вариант – кандидоз пищевода. Специфическое поражение желудка и кишечника развивается редко.

Возбудитель: *C. albicans* (более 90%), другие *Candida* spp. выявляются редко, обычно у иммуноскомпрометированных пациентов, длительно получавших антимикотики. Более 90% возбудителей кандидоза пищевода чувствительно к флуконазолу. Резистентность чаще определяют у больных СПИДом, онкологическими заболеваниями и пациентов в ОРИТ.

Факторы риска: СПИД, сахарный диабет, злокачественные новообразования, применение антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и цитостатиков, нейтропения, ахалазия, дивертикулез, оперативное лечение пищевода, прием очень горячей пищи.

Кандидоз пищевода выявляется у 5–10% больных сахарным диабетом I типа, у 15–30% – СПИДом.

Клинические проявления. Кандидоз пищевода сопровождается болью, неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также несвязанным с приемом пищи загрудинным дискомфортом. При эзофагоскопии выявляются гиперемия, контактная ранимость и фибриновые налеты. Поражение локализуется преимущественно в дистальных отделах пищевода. Выраженность клинических и эндоскопических признаков зависит от привнесения иммунодефицита.

Кандидоз желудка возникает редко, преимущественно как осложнение язвенной болезни, опухоли или хирургического вмешательства.

Кандидоз кишечника возникает в основном на фоне высокодозной цитостатической терапии у гематологических больных. Роль *Candida* spp. в развитии диареи, в т. ч. после применения антибактериальных препаратов, не доказана.

Кандидоз ЖКТ ухудшает качество жизни больных и может препятствовать проведению лечения некоторых фоновых заболеваний, например новообразований. Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода, кровотечением и перфорацией.

У больных с выраженным иммунодефицитом кандидоз или колонизация ЖКТ могут быть источником диссеминированной инфекции.

Диагностика основана на выявлении почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida* spp. в материале, полученном при эндоскопическом исследовании.

Дифференциальную диагностику проводят с рефлюкс-эзофагитом, лейкоплакией, красным плоским лишаем, опухолью, герпетической и цитомегаловирусной инфекциями. Следует отметить, что кандидоз пищевода может сочетаться с этими состояниями.

Методы диагностики:

- эндоскопия, биопсия пораженных участков;
- микроскопия биоптатов, мазков-отпечатков из пораженных участков слизистых оболочек;
- посев биоптатов;
- гистологическое исследование биоптатов;
- при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (влияние факторов риска, клинические признаки) рекомендуется дополнительное обследование (см. раздел «Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз»).

Критерии диагностики:

- выявление характерных изменений при эндоскопии в сочетании с обнаружением мицелия, псевдомицелия, почкующихся клеток *Candida* spp. в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале или выделение возбудителя при посеве биоптатов.

Лечение. Основа лечения – применение системных антимикотиков. Неабсорбируемые антимикотики (нистатин и пр.) неэффективны. Стандартная терапия флуконазолом эффективна у 80–95% больных. Однако более чем у половины пациентов в течение нескольких месяцев возникает рецидив.

Важное условие успешного лечения и профилактики рецидива – устранение или уменьшение выраженности факторов риска (ВААРТ, коррекция клинического течения сахарного диабета и пр.). При неэффективности лечения или рецидивах заболевания необходимо определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора. флуконазол – 0,1–0,2 г/сут в течение 2–4 нед.

Альтернативные препараты:

- итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 2–4 нед;
- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в в 1 введение;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- позаконазол – 0,8 г/сут;
- кетоконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 2–4 нед;
- амфотерицин В – 0,3–0,7 мг/кг/сут в течение 2–4 нед.

5.1.1.3. Кандидозный вульвовагинит

Выделяют два варианта кандидозного вульвовагинита – острый и хронический рецидивирующий. Они отличаются по патогенезу, клиническому течению и лечению. Кроме того, лечение кандидозного вульвовагинита отличается у беременных женщин.

Кандидозный вульвовагинит – очень распространенное заболевание. В детородный период примерно 75% женщин переносит по крайней мере один эпизод острого кандидозного вульвовагинита, у 40–50% – возникает повторный эпизод, а у 5–10% – развивается хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.

Возбудитель: *C. albicans* – 90–95% случаев острого кандидозного вульвовагинита, 80–92% – хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, более 95% – кандидозного вульвовагинита у беременных женщин. *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие *Candida* spp. чаще выявляются при хроническом рецидивирующем заболевании.

К флуконазолу чувствительно 90–95% возбудителей острого кандидозного вульвовагинита и 80–85% – хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Резистентность чаще определяют у больных, длительно или повторно получавших азольные антимикотики.

Факторы риска: применение антибиотиков широкого спектра действия, эндокринные заболевания (сахарный диабет и пр.), гинекологические болезни, беременность.

Обычно кандидозный вульвовагинит возникает в результате аутоинфицирования. Заражение от полового партнера четко не определено. Вероятность развития кандидозного вульвовагинита зависит от состояния эндокринной системы женщины. Заболевание развивается преимущественно в детородном возрасте, у детей и подростков. После менопаузы возникает редко.

Основная причина хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита – дефицит компонентов местного иммунитета, а не вирулентность возбудителя или его резистентность к антимикотикам.

Клинические проявления. При остром кандидозном вульвовагините больные жалуются на зуд и жжение в области наружных половых органов и влагалища, болезненность при мочеиспускании, а также на беловатые творожистые выделения из влагалища. Выраженность жалоб увеличивается в предменструальный период и уменьшается в период менструаций и в постменструальный период.

При осмотре наружных половых органов выявляются отек, гиперемия, сухость, трещины слизистой оболочки и кожи с беловатыми налетами, легко снимаемыми тампоном. Нередко на слизистой оболочке возникают мелкие тонкостенные пузырьки и эрозии. Слизистая оболочка влагалища обычно гиперемирована, отечна, с обильными творожистыми, легко удаляемыми пленками.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит характеризуется частыми (не менее 4 в течение года) рецидивами. Клинические проявления могут быть менее яркими по сравнению с острым заболеванием. У примерно половины больных выявляются воспалительные и гормонозависимые заболевания шейки матки и придатков, у 10–30% – эндокринные заболевания (сахарный диабет I и II типов, заболевания щитовидной железы). Кроме того, хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит часто сочетается с бактериальными, вирусными или протозойными инфекциями, передаваемыми половым путем.

У беременных женщин в связи с иммунологическими и эндокринными особенностями беременности частота кандидозного вульвовагинита достигает 30–35%, в отдельных группах (эндокринологические больные, ВИЧ-инфицированные) увеличивается до 60%.

Колонизация *Candida* spp. и кандидозный вульвовагинит чаще возникают в III триместре беременности. Характерна яркая клиническая картина заболевания, которая в большинстве случаев не сопровождается жалобами. Кандидозный вульвовагинит у беременных повышает риск ante- и интранатального инфицирования, особенно новорожденных с низкой массой тела.

Диагностика основана на выявлении псевдомицелия или почкующихся клеток *Candida* spp. в материале, взятом из пораженных участков слизистых оболочек. Вероятность выявления лабораторных признаков кандидозного вульвовагинита зависит от метода исследования. Чувствительность микроскопии нативного мазка составляет 40–60%, при использовании окраски по Граму – около 65%, 10% р-ра KOH – около 70%.

Необходимо различать кандидозный вульвовагинит и весьма распространенное генитальное кандидоносительство, которое не является показанием к антифунгальной терапии. О кандидоносительстве свидетельствует выявление единичных клеток *Candida* spp. при микроскопии или рост *Candida* spp. при посеве исследуемого материала при отсутствии клинических проявлений заболевания.

Дифференциальную диагностику проводят с бактериальными, протозойными и вирусными инфекциями (если pH вагинального содержимого 5,0 или выше, то необходимо исключить трихомониаз или бактериальный вагиноз), красным плоским лишаем, склеродермией, псориазом, контактным дерматитом, аллергическими реакциями, в т. ч. к противогрибковым препаратам. Нередко кандидозный вульвовагинит сочетается с указанными заболеваниями.

Кроме того, важно дифференцировать острый и хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, поскольку они различаются по лечению и прогнозу.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев материала из пораженных участков слизистых оболочек;
- pH-метрия вагинального содержимого.

Критерии диагностики:

- острый кандидозный вульвовагинит – клинические признаки вульвовагинита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек;
- хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит – не менее 4 обострений кандидозного вульвовагинита в течение года.

Лечение. При остром кандидозном вульвовагините применяют системные или интравагинальные антимикотики.

Препаратом выбора для лечения острого кандидозного вульвовагинита является флуконазол, который более эффективен, чем итраконазол или кетоконазол. Однократное применение флуконазола обычно быстро, в течение 1–2 дней, приводит к исчезновению клинических признаков заболевания.

Интравагинальные антимикотики тоже эффективны при остром кандидозном вульвовагините. Например, применение в течение 5 сут интравагинальных суппозиторий, содержащих 400 мг кетоконазола, было эффективно у 94% больных острым кандидозным вульвовагинитом, вызванным *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Интравагинальные препараты используют в течение 5–14 сут.

При неэффективности лечения или рецидивах заболевания антифунгальную терапию модифицируют с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Для лечения кандидозного вульвовагинита у беременных используют преимущественно неабсорбируемые полиеновые интравагинальные препараты. Системные антимикотики не применяют в связи с возможным неблагоприятным влиянием на плод.

При обострении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита проводят лечение азольными антимикотиками для перорального приема или интравагинальными препаратами с учетом вида и чувствительности возбудителя. Если вульвовагинит обусловлен *C. glabrata*, *C. krusei* и другими видами, малочувствительными к азольным антимикотикам, применяют интравагинальные полиеновые препараты (натамицин, нистатин).

Важным условием успешного лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция течения сахарного диабета, оптимизация антибактериальной терапии и пр.).

После купирования обострения проводят профилактику рецидива системными или интравагинальными противогрибковыми препаратами в течение 6 мес.

Профилактическое применение пероральных полиеновых препаратов (нистатина, натамицина), а также назначение антифунгальных препаратов половым партнерам неэффективно.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Выбор противогрибковых препаратов

Острый кандидозный вульвовагинит

Препарат выбора: флуконазол – 0,15 г однократно.

Альтернативные препараты:

- итраконазол по 0,4 г/сут – один день или 0,2 г/сут в течение 3 дней;
- кетоконазол по 400 мг/сут в течение 5–10 дней;
- препараты для интравагинального применения (кетоконазол, бутконазол, изоконазол, клотримазол, миконазол, омоконазол, эконазол, натамицин, нистатин) в течение 5–14 дней.

Кандидозный вульвовагинит у беременных

Препараты выбора: полиеновые препараты для интравагинального применения (натамицин, нистатин, леворин) в течение 6–14 дней – в любой срок беременности.

Альтернативные препараты: азольные препараты для интравагинального применения (кетоконазол, бутконазол, изоконазол, клотримазол, миконазол, омоконазол, эконазол) в течение 5–14 дней – начиная со II триместра беременности.

Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит

Препарат выбора: флуконазол – 0,15 г повторно через 72 ч.

Альтернативные препараты:

- итраконазол по 0,2 г/сут в течение 3 дней;
- кетоконазол по 0,4 г/сут в течение 5–10 дней;
- препараты для местного применения (кетоконазол, бутконазол, изоконазол, клотримазол, миконазол, омоконазол, эконазол, натамицин, нистатин) в течение 5–14 дней.

Профилактику рецидива проводят в течение 6 мес после купирования обострения.

Препарат выбора: флуконазол по 150 мг перорально еженедельно.

Альтернативные препараты:

- итраконазол 100 мг через день;
- кетоконазол по 100 мг ежедневно;
- ежедневное использование интравагинальных антифунгальных препаратов.

5.1.1.4. Кандидоз мочевыводящих путей

Кандидоз мочевыводящих путей (МВП) обычно возникает у больных с факторами риска, чаще как внутрибольничная инфекция. Кандидоз и колонизация МВП могут быть факторами риска развития инвазивного кандидоза.

Возбудители: *C. albicans*, у 18–46% больных выявляют другие *Candida* spp. (нередко 2 и более видов).

Свыше 90% возбудителей кандидоза МВП чувствительно к флуконазолу. Резистентность чаще определяют у ранее получавших азольные антимикотики больных и пациентов в ХОРИТ.

Факторы риска: сахарный диабет, катетеризация мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия.

Клинические проявления. При кандидозном цистите больных беспокоят частые болезненные мочеиспускания. Кандидозный пиелонефрит сопровождается болями в поясничной области, болью при мочеиспускании и повышением температуры тела.

Диагностика. Важно правильно оценивать клиническую значимость выявления *Candida* spp. в моче. У большинства больных возникает бессимптомная кандидурия, свидетельствующая о колонизации *Candida* spp. нижних отделов МВП и не требующая применения антимикотиков (достаточно устранения или коррекции действия факторов риска).

В то же время кандидоз МВП может быть источником, а кандидурия – проявлением острого диссеминированного кандидоза. Поэтому при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (действие факторов риска, клинические признаки) показано дополнительное обследование.

Методы диагностики:

- повторная (не менее 2) микроскопия и посев правильно собранной мочи;
- КТ или УЗИ почек (по показаниям);
- цистоскопия (по показаниям);
- определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии;
- при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза – дополнительное обследование (см. раздел «Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз»).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Показания к терапии:

- кандидурия – определение *Candida* spp. при повторных (не менее 2) микологических исследованиях правильно собранной мочи в сочетании с клиническими признаками инфекции МВП;
- бессимптомная кандидурия у пациента с высоким риском острого диссеминированного кандидоза: после трансплантации почки, перед урологическими манипуляциями, при выраженной нейтропении и у недоношенных детей с низкой массой тела.

Лечение: применение системных антимикотиков, удаление или замена мочевых катетеров. Промывание мочевого пузыря амфотерицином В (50–200 мкг/мл) обычно сопровождается временным прекращением кандидурии. Однако этот метод лечения неэффективен при поражении вышележащих отделов МВП.

При бессимптомной кандидурии у пациентов без факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза антимикотики не применяют. Показано устранение или уменьшение влияния факторов риска (удаление или замена мочевого катетера, оптимизация АМП, коррекция сахарного диабета и т. д.).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора флуконазол – 3 мг/кг/сут в течение 1–2 нед.

14

Альтернативные препараты:

- при неэффективности флуконазола – амфотерицин В по 0,3–0,6 мг/кг/сут в течение 1–7 дней;
- при возможном гематогенном поражении паренхимы почек – вориконазол в/в по 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения.

5.1.1.5. Кандидоз кожи

Кандидоз кожи (кандидозная опрелость, интертриго) возникает у новорожденных и взрослых с факторами риска. У недоношенных новорожденных распространенный кандидоз кожи является фактором риска развития инвазивного кандидоза.

Возбудители: *C. albicans*, значительно реже – другие *Candida* spp.

Большинство возбудителей кандидоза кожи чувствительно к азольным антимикотикам.

Факторы риска. Возникновению кандидозной опрелости у новорожденных способствуют кандидозный вульвовагинит у матери, у взрослых – сахарный диабет, повышенная влажность и температура окружающей среды, ношение тесной, сдавливающей одежды, несоблюдение правил гигиены. Межпальцевая опрелость кистей рук чаще развивается у работников кондитерского и плодоовощного производства, домашних хозяек.

Клинические проявления. Поражение обычно развивается в складках тела с повышенной влажностью и мацерацией кожи (опрелость, интертриго).

Кандидозная опрелость может возникать в любых складках кожи, но чаще развивается в пахово-бедренных, межъягодичных и подмышечных, под молочными железами у женщин, реже – за ушными раковинами, а также в межпальцевых складках стоп и кистей. Вне зависимости от локализации кандидозная опрелость характеризуется мацерацией кожи, образованием эрозий вишнево-красного цвета на соприкасающихся поверхностях складок.

Больных беспокоят зуд, жжение и болезненность кожи. Нередко кандидоз кожи может приобретать хроническое течение.

Диагностика основана на выявлении мицелия, псевдомицелия или почкующихся клеток *Candida* spp. при микроскопии материала из пораженных участков кожи. В ходе диагностики необходимо исключить кандидоносительство и микозы кожи, обусловленные дерматомицетами.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев материала из пораженных участков кожи.

Критерии диагностики: клинические признаки микотического поражения кожи в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия или почкующихся клеток *Candida* spp. при микроскопии кожных чешуек и (или) выделение *Candida* spp. при посеве материала из пораженных участков кожи (при отсутствии дерматомицетов).

Лечение. Антимикотики для местного или системного применения. Устранение или уменьшение действия факторов риска, гигиенические мероприятия.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора: антимикотики для местного применения (бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, оксиконазол, миконазол, эконазол, нистатин, натамицин, нафтифин, амфотерицин В, циклопирокс) в течение 1–2 нед.

Альтернативные препараты:

- флуконазол – 0,1–0,2 г/сут в течение 1–2 нед;
- итраконазол – 0,2 г/сут в течение 1–2 нед;
- кетоконазол – 0,4 г/сут в течение 1–2 нед.

5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия

Среди всех возбудителей онихомикозов *Candida* spp. составляют 5–10%. Кандидозная онихия и паронихия возникают у больных с факторами риска.

Возбудитель: преимущественно *C. albicans*.

Большинство возбудителей кандидозной онихии и паронихии чувствительно к азольным антимикотикам.

Факторы риска: сахарный диабет, СПИД, ятрогенная иммуносупрессия, повышенные влажность и температура окружающей среды, травмы ногтевых валиков и ногтей, нарушение правил гигиены.

Клинические проявления. Обычно одновременно поражаются ногтевые валики и ногтевые пластинки, их изолированное инфицирование развивается редко. Нередко заболевание сочетается с кандидозной опрелостью кистей. Пальцы кистей поражаются чаще, чем пальцы стоп.

У женщин заболевание возникает чаще, чем у мужчин. Как правило, кандидозная паронихия и онихия развиваются в тех же условиях, что и межпальцевая опрелость. Процесс начинается с заднего ногтевого валика, а затем распространяется на ногтевую пластинку. Валики становятся отечными, ярко-красными, резко болезненными. Из-под заднего валика при давлении может выделяться капля гноя. Постепенно прилегающая часть ногтевой пластинки мутнеет и выкрошивается, образуя лунку.

144

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. при исследовании материала из пораженных участков ногтя, отделяемого из-под ногтевого валика. В ходе диагностики необходимо исключить кандидоносительство и онихомикозы, обусловленные дерматомицетами.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев материала из пораженного ногтя, отделяемого из-под ногтевого валика;
- определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении и (или) резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Критерии диагностики:

- кандидозная паронихия — клинические ее признаки в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и (или) посеве отделяемого из-под ногтевого валика;
- кандидозный онихомикоз — клинические его признаки в сочетании с выявлением псевдомицелия, почкующихся клеток *Candida* spp. при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и (или) выделение возбудителя при посеве материала из пораженных участков ногтя (при отсутствии дерматомицетов).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Лечение. Дренирование и обработка очага поражения антисептиками, применение наружных или системных антимикотиков, устранение или снижение выраженности действия факторов риска.

Выбор противогрибкового препарата

Кандидозная паронихия

Препарат выбора: флуконазол – 0,15 г/нед в течение 2–4 нед.

Альтернативные препараты:

- итраконазол – 0,2 г/сут в течение 1–2 нед;
- кетоконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 2 нед.

Кандидозный онихомикоз

При ограниченном поражении (1–3 ногтя, $\leq 1/2$ площади ногтя, дистальном или латеральном процессе, отсутствии поражения матрикса) или **высоком риске нежелательных явлений системных препаратов.**

Препараты выбора: средства для наружного применения (аморолфин, циклопирокс).

145

При распространенном поражении (>3 ногтей, $>1/2$ площади ногтя, проксимальном процессе, поражении матрикса).

Препарат выбора: флуконазол – 0,15 г/нед в течение 3–6 мес.

Альтернативный препарат. итраконазол – 0,4 г/сут в течение недели, затем 2–4 повторных курса через 3 нед.

5.1.1.7. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек

Хронический кандидоз кожи и слизистых (ХККС) оболочек – группа сходных, генетически обусловленных синдромов, для которых характерен тяжелый рецидивирующий распространенный поверхностный кандидоз. В большинстве случаев ХККС сопровождается различными эндокринными расстройствами, которые значительно определяют тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов.

Возбудители: *C. albicans*, редко – *C. glabrata* и другие *Candida* spp.

Большинство возбудителей ХККС чувствительно к флуконазолу даже при длительном использовании антимикотиков.

Факторы риска: врожденная предрасположенность.

Клинические проявления. Заболевание начинается в детстве, нередко в течение первого года жизни. Первым проявлением часто бывает рецидивирующий псевдомембранозный кандидоз полости рта, затем появляются признаки ангулярного хейлита и кандидоза пищевода. Характерны персистирующие паронихии и онихии, поражение кожи лица, шеи, ушей, реже – волосистой части головы и промежности.

146 ХККС протекает хронически. При отсутствии лечения развиваются обезображивающие, так называемые гранулематозные поражения кожи. Кандидоз пищевода может осложниться развитием стриктуры. Несмотря на распространенный поверхностный кандидоз, гематогенная диссеминация с поражением внутренних органов не характерна.

При ХККС часто возникают различные эндокринные расстройства: гипопаратиреоз (80%), недостаточность функции коры надпочечников (70%) и яичников (60%), сахарный диабет (12%), гипотиреоз (10%). Типичен аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа.

Кроме того, характерно сочетание ХККС с такими аутоиммунными заболеваниями, как гепатит, гемолитическая и пернициозная анемия, витилиго и пр., а также некоторыми новообразованиями (тимом). Увеличена частота инфекций, обусловленных вирусами простого герпеса типов 1 и 2, опоясывающего лишая, стафилококками и стрептококками.

По мере прогрессирования ХККС качество жизни больного определяют эндокринные заболевания и патология внутренних органов.

Диагностика. Больные нуждаются в комплексном микологическом, эндокринологическом, иммунологическом и генетическом обследованиях. Кроме определения распространенности кандидоза и определения возбудителя, необходимо исключить эндокринные и аутоиммунные заболевания, новообразования. При ХККС часто выявляют различные нарушения функций Т-клеточного иммунитета.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Методы диагностики:

- микроскопия и посев материала из пораженных участков слизистых оболочек, кожи и ее придатков;
- определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам;
- выявление очагов поражения, в т. ч. фиброгастроскопия, рентгеноскопия пищевода;
- эндокринологическое обследование: тест на толерантность к глюкозе, определение концентрации гормонов щитовидной, паращитовидной и половых желез, надпочечников в сыворотке крови; определение концентрации калия, натрия, хлора, фосфора, кальция в плазме крови; УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников; рентгенография кистей и пр.;
- УЗИ печени, определение концентрации билирубина, активности АсАТ, АлАТ, ЛДГ и ГГТП в сыворотке крови;
- иммунологическое обследование с определением количественных и функциональных показателей нейтрофилов и лимфоцитов, уровней общих и специфических иммуноглобулинов;
- генетическая консультация, обследование родителей, кровных родственников.

147

Критерии диагностики:

- лабораторно подтвержденный рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек, кожи и ее придатков;
- начало заболевания в детском возрасте.

Лечение. Требуется повторные курсы противогрибковой терапии, длительность которой обычно составляет 2 – 6 мес. Препарат выбора – флуконазол. Применение наружных препаратов и пероральных неабсорбируемых антимикотиков (нистатин, натамицин) обычно неэффективно. При выявлении эндокринных и аутоиммунных заболеваний необходимо соответствующее лечение.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: флуконазол – 3,0 мг/кг/сут.

Альтернативный препарат: итраконазол – 3,0–6,0 мг/кг/сут.

5.1.2. Инвазивный кандидоз

Candida spp. являются наиболее распространенными возбудителями инвазивных микозов. В последние десятилетия отмечено значительное увеличение распространенности инвазивного кандидоза у различных контингентов больных. Частота инвазивного кандидоза в экономически развитых странах составляет 72–228 случаев на 1 млн населения в год.

Инвазивный кандидоз, как правило, возникает как внутрибольничная инфекция у больных с факторами риска, характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и высокой (10–49%) атрибутивной летальностью.

Наиболее распространенными вариантами инвазивного кандидоза являются кандидемия, острый диссеминированный кандидоз и кандидозный перитонит. Другие встречаются реже, обычно у пациентов со специфическими факторами риска.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.1. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз

Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) составляют 70–85% от числа всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК наиболее часто развиваются у пациентов ОРИТ, гематологических и онкологических отделений, недоношенных новорожденных и больных с распространенными ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитального лечения увеличивается в 2 раза, продолжительность лечения – на 3–30 дней, а стоимость лечения – в 1,5–2 раза.

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

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Например, у часто получающих антифунгальную профилактику гематологических больных и реципиентов ТКСК *C. albicans* составляет 15–35% возбудителей кандидемии и ОДК.

У новорожденных с низкой массой тела при рождении спектр возбудителей кандидемии и ОДК существенно отличается от такового у взрослых. Наиболее часто выявляют *C. albicans* (61–75%) и *C. parapsilosis* (7–35%), реже – *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii*.

Возбудители инвазивного кандидоза значительно чаще резистентны к антимикотикам, чем возбудители поверхностного кандидоза. Это связано со спектром возбудителей, поскольку *C. albicans* реже бывают устойчивыми к противогрибковым препаратам, чем другие (не *albicans*) *Candida* spp.

Кроме того, возможно развитие вторичной резистентности в результате профилактического или эмпирического применения противогрибковых препаратов. По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS, в нашей стране частота резистентных к флуконазолу штаммов возбудителей кандидемии и ОДК составляет 17%, а в некоторых стационарах превышает 30%.

C. albicans составляет более 90% возбудителей кандидоза слизистых оболочек и кожи и 15–60% – инвазивного кандидоза. В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза, особенно у больных, получающих антифунгальную профилактику

и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительно *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 5.1).

Источником возбудителя инвазивного кандидоза обычно является эндогенная микробиота, поскольку *C. albicans* – естественный обитатель слизистых оболочек и кожи человека. Однако возможно внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.

C. parapsilosis – второй по частоте возбудитель инвазивного кандидоза, составляет 5–40% от числа всех изолятов. Чаще выявляют у новорожденных, больных с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов.

C. parapsilosis входит в состав биопленки на поверхности внутрисосудистых катетеров и других неорганических медицинских устройств. Азольные антимикотики и амфотерицин В в отличие от каспофунгина неактивны против *Candida* spp. в составе биопленки. Поэтому при кандидемии и ОДК внутрисосудистые, перитонеальные и другие катетеры необходимо удалить. *C. parapsilosis* чаще других *Candida* spp. обнаруживают на руках медицинского персонала. *C. parapsilosis* чувствителен *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 5.1).

C. glabrata составляет 5–25% возбудителей инвазивного кандидоза, относительно редко выявляют у новорожденных и детей, чаще – у больных старше 65 лет. Кроме того, чаще выявляют у ранее получавших антимикотики пациентов. Отличается сниженной чувствительностью к флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу и амфотерицину В (табл. 5.1).

C. tropicalis составляет 5–15% возбудителей инвазивного кандидоза. Его часто выявляют у больных гемобластозами и реципиентов ТКСК. Выявление поверхностной колонизации *C. tropicalis* у больных нейтропенией свидетельствует о высокой (60–80%) вероятности инвазивного кандидоза. *C. tropicalis* обычно чувствителен *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 5.1).

C. krusei составляет 3–7% возбудителей инвазивного кандидоза, чаще выявляют у пациентов, ранее получавших флуконазол. *C. krusei* устойчив *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчив к амфотерицину В, чувствителен к каспофунгину, позаконазолу и вориконазолу (табл. 5.1). Обусловленные *C. krusei* кандидемия и ОДК отличаются очень высокой общей (70–80%) и атрибутивной (30–40%) летальностью.

Факторы риска. У взрослых: длительное пребывание в ОРИТ, распространенная (≥ 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida* spp., применение антибиотиков широкого спектра действия, стероидов или иммуносупрессоров, центральный венозный катетер, тяжесть состояния больного, перфорация или хирургическое лечение ЖКТ, инфицированный панкреонекроз,

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

полное парентеральное питание, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет и выраженная нейтропения.

У новорожденных: гестационный возраст менее 29 нед, масса тела при рождении менее 1500 г, низкий показатель по шкале Апгар, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек, колонизация *Candida* spp. слизистых оболочек ЖКТ.

Клинические проявления кандидемии неспецифичны (резистентная к лечению антибиотиками широкого спектра действия лихорадка выше 38°C у 98% больных, острая дыхательная недостаточность – у 21%, инфекционно-токсический шок – у 19% и пр.) и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Поэтому для своевременного выявления кандидемии всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками показаны обследование для выявления очагов диссеминации и повторные посевы крови и материала из выявленных очагов.

Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения *Candida* spp. в организме. Возбудители и факторы риска развития кандидемии и ОДК совпадают. Основными источниками инфекции являются ЖКТ больного и катетеры в центральных сосудах.

151

При ОДК могут поражаться практически все органы и ткани организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, кожа и подкожная клетчатка.

Поражение почек развивается у 5–20% пациентов с кандидемией и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. Возникают лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения результатов анализов мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5% пациентов с кандидемией.

Поражение органов зрения (кандидозный ретинит, эндофталмит) развивается у 3–10% больных ОДК и характеризуется выраженной болью, нарушением и потерей зрения. Кандидозный ретинит может быть поздним осложнением и развиваться после системных проявлений кандидемии. Поэтому всем таким больным показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и во время оценки эффективности лечения.

Поражение центральной нервной системы развивается у 5–15% больных ОДК. У взрослых чаще возникают абсцессы головного мозга, у новорожденных –

менингит. Клинические проявления неспецифичны (головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота и очаговые неврологические симптомы).

Кандидозный эндокардит развивается у 5–13% пациентов с кандидемией, миокардит или перикардит возникает реже. Дополнительными факторами риска являются протезы сердечных клапанов или сосудов, инъекционная наркомания. Чаще поражаются аортальный и митральный клапаны. Клинические проявления (лихорадка, сердцебиение, одышка и боли в области сердца) и ЭхоКГ-признаки неспецифичны, не отличаются от симптомов бактериального эндокардита.

Остеомиелит, артрит обычно возникают в результате гематогенной диссеминации, реже – вследствие прямой имплантации возбудителя. При ОДК могут поражаться практически любые кости, но чаще в процесс вовлекаются позвонки. При этом возникают боль, отек и покраснение кожи в области поражения, нарушение объема движений. Нередко клинические или рентгенологические признаки остеомиелита определяются через несколько дней или недель после выявления кандидемии.

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

Новорожденные с низкой массой тела при рождении. Частота кандидемии и ОДК варьирует от 2 до 6%, но у отдельных категорий может достигать 12–32%. У доношенных новорожденных с нормальной массой тела инвазивный кандидоз возникает очень редко.

В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз диагностируют с первых часов от рождения до 6 сут.

Врожденный кандидоз – результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Клинически врожденный и приобретенный кандидоз могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек, так и кандидемия, ОДК и инвазивный кандидоз различных органов.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек обычно диагностируют на второй неделе жизни (диапазон – от 6-го до 14-го дня) с частотой 6 – 8%. Кандидоз кожи клинически выглядит как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог, а поражение слизистых оболочек – как острый псевдомембранозный кандидоз полости рта.

Кандидемию обычно выявляют в период от 15 до 33 первых дней жизни. Клинические ее проявления неспецифичны и не отличаются от сепсиса другой этиологии. Характерна высокая частота кандидозного менингита (10–40%), реже поражаются почки, эндокард и органы зрения.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Прогноз. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитального лечения увеличивается в 2 раза. У взрослых общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 30–70%, атрибутивная летальность – 10–49%. При этом примерно половина больных умирает в первые 14 сут.

Прогностически неблагоприятные факторы: показатель APACHE II более 18, злокачественное новообразование, применение мочевого и артериального катетеров, глюкокортикостероидов, мужской пол. Кроме того, общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при удалении (замене) центральных венозных катетеров, ранней и продолжительной антифунгальной терапии.

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

Диагностика. У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК диагностические мероприятия должны проводиться немедленно. Диагностика основывается на выявлении *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах. Стандартизированные серологические методы диагностики не разработаны. Необходимо определение вида возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (см. раздел 5.1. Кандидоз). Очень важно определить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, поскольку это определяет характер лечения.

Методы диагностики:

- повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней;
- посев с дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;
- КТ или рентгенография легких;
- КТ или УЗИ органов брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- биопсия очагов поражения;
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала;
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики:

- кандидемия – однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции;
- острый диссеминированный кандидоз – кандидемия в сочетании с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и (или) посеве материала из глубоких тканей, включая подкожную клетчатку, или выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и (или) посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Лечение. В связи с тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью адекватность противогрибковой терапии инвазивного кандидоза имеет особо важное значение. При выявлении признаков инвазивного кандидоза антифунгальную терапию начинают безотлагательно. Назначение антимикотиков только после повторного выделения *Candida* spp. из крови и других субстратов увеличивает летальность.

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются каспофунгин, амфотерицин В, флуконазол и вориконазол. Кетоконазол и итраконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь и относительно небольшим опытом лечения.

154

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевых катетеров, шунтов, протезов и пр.). Важный компонент лечения – устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов, оптимизация применения антибактериальных препаратов, компенсация сахарного диабета и др.).

В связи с недостаточной эффективностью диагностики и высокой атрибутивной летальностью инвазивного кандидоза широко применяют эмпирическую антифунгальную терапию антимикотиками пациентам с высоким риском инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения.

В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию назначают пациентам с резистентной к антибиотикам нейтропенической лихорадкой, а также при высоком риске развития ОДК у некоторых категорий пациентов без нейтропении (см. раздел 5.1.2.9. Эмпирическая антифунгальная терапия кандидоза).

Выбор противогрибкового препарата зависит от вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым средствам, клинического состояния, возраста больного и наличия нейтропении (табл. 5.2).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Таблица 5.2. Выбор противогрибкового препарата для лечения кандидемии, острого диссеминированного кандидоза

Возбудители: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, флуконазол – 6,0 мг/кг/сут, амфотерицин В – 0,6 мг/кг/сут, вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения
Возбудитель: <i>C. glabrata</i>	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, амфотерицин В – 0,8–1,0 мг/кг/сут, позаконазол – 800 мг/сут
Возбудитель: <i>C. krusei</i>	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения
Возбудитель: <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. guilliermondii</i>	Флуконазол – 6,0 мг/кг/сут, каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения
Возбудитель не определен	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, амфотерицин В – 1,0 мг/кг/сут
Нейтропения	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, амфотерицин В – 0,6 мг/кг/сут, вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения, позаконазол – 800 мг/сут
Состояние пациента нестабильно (шок, полиорганная недостаточность и пр.)	Каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в, амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут
Новорожденные с очень низкой массой тела	Амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут, флуконазол – 5–12 мг/кг/сут

Каспофунгин фунгицидно действует против практически всех возбудителей кандидоза. Отличается очень низкой частотой нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Поэтому он является препаратом выбора в большинстве случаев кандидемии и ОДК.

Обычно каспофунгин назначают в начале лечения, когда вид возбудителя не определен или состояние больного нестабильно, а также при неэффективности или токсичности других антимикотиков.

Амфотерицин В назначают в основном в начале лечения, когда вид возбудителя не определен или состояние больного нестабильно. Камфотерицину В чувствительно большинство возбудителей кандидемии и ОДК, за исключением *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*, а также некоторых изолятов *C. krusei*.

Однако высокая частота нежелательных явлений, особенно дозозависимой нефротоксичности, не позволяет использовать этот препарат у многих больных, особенно при почечной и печеночной недостаточности, необходимости применения нефротоксичных препаратов (циклоспорин, ванкомицин и пр.). Поэтому после определения возбудителя и стабилизации состояния пациента назначают менее токсичные препараты, например флуконазол.

Флуконазол активен против большинства *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* и *C. guilliermondii*, отличается низкой частотой нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Вместе с тем увеличение частоты выявления резистентных к флуконазолу возбудителей не позволяет использовать этот препарат до определения вида возбудителя, а фунгистатический эффект – у клинически нестабильных больных.

Кроме того, флуконазол не применяют при кандидемии и ОДК, возникшей на фоне антифунгальной профилактики флуконазолом или итраконазолом. Флуконазол назначают после определения вида возбудителя и стабилизации состояния больного. В качестве препарата первой линии его назначают в отделениях с низкой частотой резистентных к препарату возбудителей инвазивного кандидоза.

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

Позаконазол активен против большинства возбудителей кандидоза. Его назначают при неэффективности начального лечения.

Липидный амфотерицин В в дозе 3,0 мг/кг/сут применяют при невозможности использования или неэффективности стандартного амфотерицина В, т. е. при почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови – более 220 мкмоль/л или клиренс креатинина менее 25 мл/мин), при неэффективности стандартного амфотерицина В после его применения в суммарной дозе 7,0 мг/кг, а также в случае его нефротоксичности (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 220 мкмоль/л у взрослых и свыше 133 мкмоль/л у детей) или выраженных инфузионных реакциях, не купируемых премедикацией.

При назначении антимикотиков следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. Если в лечебном учреждении или отделении высокая частота выявления не-*albicans Candida* spp., вначале назначают препарат широкого спектра действия, например каспофунгин или амфотерицин В, а после стабилизации состояния больного и определения возбудителя – флуконазол.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Кроме того, на выбор препарата влияет ранее проведенная антифунгальная профилактика или эмпирическая терапия. Если пациент до возникновения инвазивного кандидоза получал флуконазол или итраконазол, то назначают препараты других классов, т. е. амфотерицин В или каспофунгин.

Антифунгальную терапию продолжают не менее 2 нед после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в т. ч. ретинита, остеомиелита и пр.

При нейтропении повышена частота выявления возбудителей инвазивных микозов, резистентных к флуконазолу. Кроме того, значительная часть больных получает флуконазол или итраконазол профилактически. Поэтому препаратами первой линии являются каспофунгин, амфотерицин В и вориконазол. Антифунгальную терапию продолжают не менее 2 нед после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения, а также до завершения нейтропении.

У новорожденных большинство возбудителей чувствительно к амфотерицину В и флуконазолу, а нефротоксичность амфотерицина В ниже, чем у взрослых. Препаратами выбора являются амфотерицин В и флуконазол. При использовании последнего следует учитывать особенности фармакокинетики у недоношенных новорожденных (см. раздел 3.1.2. Азолы).

Флуконазол не назначают больным, ранее получавшим этот препарат профилактически. При неэффективности или токсичности амфотерицина В или флуконазола возможно применение каспофунгина. Длительность антифунгальной терапии: не менее 2–3 нед после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7-е сутки. Неэффективность лечения кандидемии и ОДК может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого катетеров, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, очагами диссеминации (эндокардита, флебита, абсцессов и пр.), требующими хирургического лечения. Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учетом вида и чувствительности возбудителя, повторно обследуют пациента для выявления очагов диссеминации, удаляют возможные источники инфекции, а при необходимости проводят хирургическое лечение.

5.1.2.2. Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Хронический диссеминированный кандидоз (ХДК) обычно развивается у больных острым лейкозом с длительной нейтропенией на фоне применения больших доз цитостатиков.

Возбудители: *C. albicans* и *C. tropicalis*, реже – другие *Candida* spp.

Факторы риска: длительный агранулоцитоз, выраженный постцитостатический мукозит.

Клинические проявления. Наиболее часто поражаются печень и селезенка. Возможна генерализация процесса с вовлечением других органов. ХДК характеризуется болями в животе и рефрактерной к антибактериальным препаратам лихорадкой, которые возникают после завершения периода нейтропении.

Важную роль в формировании клинических проявлений играет синдром воспалительного восстановления иммунитета.

158

Диагностика. При МРТ или КТ, или УЗИ печени и селезенки выявляются характерные признаки очагового их поражения, реже – почек. В крови определяются повышенная активность щелочной фосфатазы, быстрое нарастание нейтрофильного лейкоцитоза.

Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено в связи с частыми противопоказаниями к пункции печени и селезенки у больных гемобластозами и с низкой частотой выявления возбудителя при микологическом исследовании биоптатов.

Методы диагностики:

- МРТ, КТ или УЗИ печени и селезенки;
- эндоскопическая или чрескожная биопсия очагов поражения в печени и селезенке с микологическим исследованием биоптатов;
- определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации;
- повторные посевы крови;
- микологическое исследование других биосубстратов при симптомах локальной инфекции;
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики:

- «вероятный» ХДК (у больных с факторами риска) – персистирующая лихорадка после завершения периода нейтропении в сочетании с характерными УЗИ или КТ, или МРТ признаками поражения печени и (или) селезенки;
- «доказанный» ХДК – указанное выше в сочетании с высевом *Candida spp.* из крови до появления признаков поражения печени и (или) селезенки или с выявлением возбудителя при гистологическом исследовании и (или) посеве биопсийного материала из очагов поражения.

Лечение. ХДК отличается высокими летальностью и частотой рецидивов при последующей цитостатической терапии. Поэтому лечение показано не только при «доказанном», но и при «вероятном» ХДК.

Основой лечения является длительное, в течение 3–6 мес и более, применение антимикотиков с учетом вида возбудителя и его чувствительности. Для купирования синдрома воспалительного восстановления иммунитета применяют системные стероиды (преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 2–4 нед). После достижения ремиссии – обязательная антифунгальная профилактика рецидива во время каждого последующего курса цитостатической или иммуносупрессивной терапии.

159

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- флуконазол – 6,0 мг/кг/сут;
- амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут;
- амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут в течение 1–3 нед, затем флуконазол – 6,0 мг/кг/сут в течение 3–6 мес;
- каспифунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в.

Профилактика рецидива. Во время каждого последующего курса цитостатической или иммуносупрессивной терапии: флуконазол – 6,0 мг/кг/сут или амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут до завершения периода нейтропении или выраженной иммуносупрессии.

5.1.2.3. Кандидозный перитонит

Кандидозный перитонит составляет около 10% от числа всех случаев инвазивного кандидоза. Обычно развивается у больных в ХОРИТ или как осложнение перитонеального диализа.

Возбудители: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, редко – *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Частота резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу в некоторых стационарах превышает 30%.

Факторы риска: перфорация желудка или кишечника, абдоминальная хирургическая патология, перитонеальный диализ.

Клинические проявления не имеют специфических признаков, за исключением отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. У 90–100% больных отмечаются резистентные к антибиотикам повышение температуры тела и другие признаки системной воспалительной реакции, гнойное отделяемое из брюшной полости или помутнение диализата. Частота развития шока при кандидозном перитоните превышает 15%.

Характерна высокая частота кандидемии и гематогенной диссеминации с поражением различных органов и систем.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в перитонеальной жидкости. В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия перитонеальной жидкости;
- посев перитонеальной жидкости, крови, мочи;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- УЗИ, КТ органов брюшной полости;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики: клинические, эндоскопические или лабораторные признаки перитонита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии и (или) посеве перитонеальной жидкости

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 5.1.2.1. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз).

Необходимо учитывать высокую частоту резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу. Поэтому вначале назначают препараты

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

с низкой частотой резистентности (каспофунгин, амфотерицин В), а флуконазол применяют после определения вида возбудителя.

Интраперитонеальное введение амфотерицина В противопоказано в связи с высокой вероятностью развития химического перитонита. Обязательное условие успешного лечения – хирургическое вмешательство, дренирование брюшной полости, удаление катетера для перитонеального диализа.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в;
- амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут в течение 2–4 нед;
- флуконазол – 6,0 мг/кг/сут в течение 2–4 нед.

Альтернативные препараты: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения; позаконазол – 800 мг/сут.

5.1.2.4. Кандидозный менингит

Кандидозный менингит может быть проявлением ОДК или осложнением у больных с факторами риска. Обычно возникает как внутрибольничная инфекция.

Возбудитель. Основные возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Факторы риска. Кандидозный менингит развивается преимущественно у недоношенных и «маловесных» детей с факторами риска развития инвазивного кандидоза (кандидемия, острый диссеминированный кандидоз), а также у нейрохирургических больных с вентрикулоперитонеальными шунтами, «инъекционных» наркоманов и пр.

Клинические проявления. Течение обычно затяжное, преобладают признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома. Очаговая симптоматика появляется позже.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в СМЖ. Обязательно определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам. При общеклиническом исследовании ликвора выявляются умеренный плеоцитоз смешанного характера и белково-клеточная диссоциация. В ходе обследования необходимо исключить поражения вещества головного мозга и других органов и систем.

162

Методы диагностики:

- люмбальная пункция с определением давления СМЖ;
- общеклинический и биохимический анализы СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения;
- посев СМЖ, крови, мочи и материала из очагов поражения;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- МРТ или КТ головного мозга;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики: изменения результатов общеклинического и (или) биохимического анализов СМЖ, подтверждающие воспаление, в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии и (или) посеве ликвора.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. При выборе антимикотика следует учитывать вид возбудителя и его чувствительность

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

(см. раздел 5.1.2.1), состояние пациента, фармакокинетику и фармакодинамику препарата.

Флуконазол и вориконазол хорошо проходят через ГЭБ. Уровень флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга.

Итраконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в СМЖ.

Амфотерицин В плохо проходит через ГЭБ. Его эффективность при лечении грибковых менингитов объясняют высокой концентрацией в менингеальных оболочках и фунгицидным действием.

Липидный амфотерицин В создает низкую концентрацию в СМЖ и высокую – в веществе головного мозга.

Продолжительность применения антимикотиков – не менее 4 нед после исчезновения всех признаков инфекции. Обязательные условия успешного лечения – удаление катетеров, шунтов и т. п., коррекция внутричерепного давления.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- после стабилизации состояния пациента и при выявлении чувствительного возбудителя – флуконазол по 6,0–12 мг/кг/сут;
- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5.1.2.5. Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония, или инвазивный кандидоз легких – обычно возникает как проявление ОДК. Изолированный инвазивный кандидоз легких развивается очень редко (у больных с факторами риска).

Выявление *Candida* spp. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не считается диагностическим критерием инвазивного кандидоза легких, а свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки.

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже – *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Факторы риска: аспирация желудочного содержимого, длительный агранулоцитоз, другие факторы риска инвазивного кандидоза (кандидемия, острый диссеминированный кандидоз).

Инвазивный кандидоз легких развивается преимущественно у пациентов в ХОРИТ или при длительной нейтропении. Инвазивный кандидоз легких может быть первичным, например, образовавшимся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичным, возникшим в результате гематогенной диссеминации *Candida* spp. из другого источника.

164

Первичный инвазивный кандидоз легких возникает очень редко. Вторичное поражение легких выявляется у 15–40% больных ОДК.

Принципиально важно различать характеризующийся высокой летальностью инвазивный кандидоз легких и значительно более безопасный поверхностный кандидоз трахеи и бронхов, а также обычно не требующую лечения поверхностную колонизацию дыхательных путей. Вместе с тем поверхностный кандидоз и колонизацию дыхательных путей нередко выявляют у больных инвазивным кандидозом.

Клинические проявления. Наиболее частыми клиническими признаками инвазивного кандидоза легких являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра фебрильная температура тела, кашель, одышка, боли в грудной клетке и кровохарканье. Нередко кандидозная пневмония протекает без выраженных клинических проявлений, поскольку больные находятся в тяжелом состоянии или им проводят ИВЛ. С другой стороны, у таких больных нередко выявляют другие признаки ОДК, например перитонит, специфическое поражение кожи и подкожной клетчатки, ретинит, поражение почек и пр.

Прогноз. Летальность при инвазивном кандидозе легких у разных категорий больных варьирует от 30 до 70%.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Диагностика инвазивного кандидоза легких сложна. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

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%. При рентгенографии легких альвеолярная инфильтрация выявляется у 60–80% больных, очаги с нечеткими контурами – у 30–40%, симптом «воздушной бронхограммы» – у 5–10%. Несмотря на то, что КТ легких – более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, его использование часто затруднено из-за тяжести состояния больного.

Выявление *Candida* spp. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не считается диагностическим критерием инвазивного кандидоза легких, а обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки. Вместе с тем многофокусная поверхностная колонизация является фактором риска развития инвазивного кандидоза.

Диагноз устанавливают при обнаружении *Candida* spp. в биоптате из очага поражения. Однако биопсия легкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения. Второй критерий диагностики – КТ или рентгенографические признаки инвазивного микоза легких у больных кандидемией или ОДК. Серологические методы диагностики не разработаны.

165

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- биопсия очагов поражения (чресбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала, БАЛ с обработкой калькофлуором белым;
- посев биопсийного материала, крови, дистального фрагмента катетера, БАЛ;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и (или) посеве биоптата легкого;
- или выявление признаков кандидемии, ОДК в сочетании с КТ или рентгенографическими признаками микоза легких.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 5.1.2.1).

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза легких являются каспофунгин, вориконазол, амфотерицин В и флуконазол. Роль других системных азольных препаратов (итраконазол и кетоконазол) менее значима в связи с вариабельной биодоступностью при пероральном приеме. Длительность терапии – не менее 2 нед после исчезновения признаков инфекции.

Важное условие успешного лечения – устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.).

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации. При возникновении повторных эпизодов иммуносупрессии, например, при цитостатической терапии или ТКСК, показана антифунгальная профилактика рецидива.

Выбор противогрибкового препарата

Первичный кандидоз легких

Препараты выбора:

166

- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- флуконазол – 6,0 мг/кг/сут;
- липидный амфотерицин В – 3,0 – 5,0 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

Вторичный кандидоз легких вследствие гематогенной диссеминации

Лечить как ОДК (см. раздел 5.1.2.1).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.6. Кандидозный остеомиелит и артрит

Кандидозный остеомиелит и артрит – обычно возникает как проявление ОДК. Изолированный кандидозный остеомиелит или артрит развивается редко (у больных с факторами риска).

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже выделяют *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Факторы риска: внутрисуставное введение медикаментов, другие факторы риска инвазивного кандидоза (кандидемия, острый диссеминированный кандидоз).

Клинические проявления не имеют типичных черт, за исключением торпидности течения и отсутствия эффекта от антибактериальной терапии.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в суставной жидкости или материале из очага остеомиелита. В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия материала из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения, крови, мочи;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- КТ или рентгенография пораженных областей;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики

Остеомиелит: рентгенологические или КТ-признаки остеомиелита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии и (или) посеве аспирата или биопсийного материала.

Артрит. клинические и рентгенологические или эндоскопические признаки артрита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии и (или) посеве аспирата или биопсийного материала.

Лечение проводят в стационаре. После стабилизации состояния больного возможна амбулаторная терапия. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 5.1.2.1).

Важное условие успешного лечения – длительное, в течение 6–12 мес и более, применение антимикотиков и хирургическое иссечение пораженных тканей, удаление протеза, адекватное дренирование пораженного сустава.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 6–10 нед (внутрисуставное введение амфотерицина В не показано!);
- флуконазол – 6,0 мг/кг/сут в течение 6–12 мес;
- амфотерицин В – 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 2–3 нед, затем флуконазол – 6,0 мг/кг/сут в течение 6–12 мес.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин – 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в–4 мг/кг каждые 12 ч или перорально – 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- позаконазол – 800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.7. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит

Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит обычно являются проявлением ОДК. Изолированный кандидозный эндокардит, перикардит и флебит развиваются редко (у больных с факторами риска).

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже выявляются *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Факторы риска: кардиальная хирургия, внутривенная наркомания, другие факторы риска инвазивного кандидоза (кандидемия, острый диссеминированный кандидоз).

Клинические проявления при эндокардите сходны с эндокардитом бактериальной этиологии: появляются аускультативная картина поражения клапанов, нарастающая сердечная недостаточность, резистентная к антибиотикам лихорадка, при ЭхоКГ – признаки бородавчатого эндокардита.

Перикардит и флебит встречаются редко, не имеют клинических особенностей, за исключением отсутствия эффекта от антибактериальной терапии.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и пр. Кроме того, диагноз устанавливают при выявлении характерных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у больных кандидемией и ОДК. В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия материала из очага поражения;
- посев материала из очага поражения, биоптата, крови;
- гистологическое исследование биоптата;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- ЭхоКГ, КТ органов грудной полости;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики: клинические и инструментальные (ЭхоКГ и пр.) признаки эндокардита, перикардита или флебита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при посеве крови, перикардиальной жидкости или при гистологическом исследовании и посеве биоптата.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. После устойчивой стабилизации состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного. Липидный амфотерицин В назначают при показаниях (см. раздел 5.1.2.1).

Продолжительность применения антимикотиков – от 2 до 12 мес.

Кроме адекватной антифунгальной терапии необходимы хирургическое удаление инфицированных клапанов сердца, резекция пораженных участков периферических вен и перикарда. При невозможности удаления пораженных клапанов – пожизненная профилактика рецидива флуконазолом по 3 мг/кг/сут. После завершения лечения показано наблюдение за больными не менее 1 года.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в;
- флуконазол – 10–12 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3–5 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.8. Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит – обусловленное *Candida* spp. воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса в стекловидном теле. Кандидозный эндофтальмит обычно являются проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированный кандидозный эндофтальмит развивается редко, например, при длительном внутривенном применении медикаментов или инъекционной наркомании.

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Реже – *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Возбудители кандидозного эндофтальмита чувствительны к каспофунгину, могут быть резистентны к флуконазолу, реже – к вориконазолу и амфотерицину В (табл. 5.1).

Факторы риска (см. раздел 5.1.2.1. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз): длительное внутривенное применение медикаментов, инъекционная наркомания.

Клинические проявления. Кандидозный эндофтальмит обычно развивается как осложнение у 2–10% больных острым диссеминированным кандидозом. Основные жалобы: снижение остроты зрения, боль в глазу, умеренные отеки век и конъюнктивы. При осмотре выявляют отек роговицы, гипопион или фибринозный экссудат в передней камере, бело-желтые очаги с нечеткими краями на сетчатке, очаговое или диффузное помутнение стекловидного тела. Прогрессирование может привести к панофтальмиту, потере глаза, поражению ЦНС.

171

Диагноз обычно устанавливают при выявлении характерных изменений при офтальмоскопии у больных с кандидемией и ОДК. Реже выявляют изолированное поражение органов зрения. В этих случаях показано обследование для выявления очагов диссеминации в других органах.

Серологические методы диагностики не разработаны.

Методы диагностики:

- микроскопия материала из стекловидного тела;
- посев материала из очага поражения, крови;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические и офтальмоскопические признаки эндофтальмита в сочетании с выявлением *Candida spp.* из стекловидного тела, крови или других очагов диссеминации.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. После устойчивой стабилизации состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно.

Основу лечения составляет длительное применение антимикотиков, при поражении стекловидного тела эффективно хирургическое лечение. Продолжительность применения антимикотиков обычно составляет 6–12 нед.

Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного. Липидный амфотерицин В назначают при показаниях (см. раздел 5.1.2.1).

Эффективность введения противогрибковых средств внутрь стекловидного тела не определена.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- амфотерицин В – 0,8–1,0 мг/кг/сут;
- флуконазол – 6–12 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3–5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.9. Эмпирическая антифунгальная терапия

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения. Обоснованием эмпирического применения антимикотиков являются очень высокая летальность при инвазивном кандидозе, относительно низкая эффективность и значительная продолжительность диагностики.

В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией и высоким риском развития инвазивного кандидоза у некоторых больных без нейтропении.

Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков при низком риске инвазивного кандидоза сопровождается НЯ, лекарственными взаимодействиями, способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida* spp., увеличивает стоимость лечения.

5.1.2.9.1. Эмпирическая антифунгальная терапия больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией

Эффективность эмпирической антифунгальной терапии пациентов с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией установлена в контролируемых клинических исследованиях. У таких больных адекватная эмпирическая терапия является важным методом снижения летальности при инвазивных микозах. Обычно используют препараты широкого спектра действия. Время применения антибиотика и выбор препарата зависят от нескольких факторов («фоновые» заболевания и состояние больного, 1-й или повторный эпизод фебрильной нейтропении, применение антифунгальной профилактики клинических проявлений, а также наличие доказанной бактериальной инфекции).

Длительность терапии составляет не менее 7 дней после нормализации температуры тела и завершения периода нейтропении (увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Показания к проведению терапии

Сочетание следующих признаков:

- агранулоцитоз (число палочко- и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- лихорадка неясной этиологии, резистентная к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 3–7 сут.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в;
- липидный амфотерицин В – 3,0 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения;
- амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут.

Альтернативный препарат: флуконазол по 6,0 мг/кг/сут – только при отсутствии клинических и рентгенологических признаков инфекции, которая может быть обусловлена мицелиальными возбудителями (пневмония или синусит).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.9.2. Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении

У больных без нейтропении эффективность эмпирической антифунгальной терапии не установлена в контролируемых клинических исследованиях. Тем не менее антимикотики часто назначают эмпирически больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза.

Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 5.1.2.1. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз).

Длительность терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

Показания к терапии

Сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 3–7 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия;
- распространенная (от 2 и более локализаций) колонизация *Candida* spp.;
- наличия 2 и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, абдоминальные операции, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов).

175

Выбор противогрибкового препарата:

- каспофунгин в/в – 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни – 50 мг/сут в/в;
- амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут;
- флуконазол – 6,0 мг/кг/сут.

5.1.2.10. Антифунгальная профилактика

Применение антимикотиков для первичной профилактики показано только пациентам с высоким (не менее 8–10%) риском возникновения инвазивных микозов. Установлено, что частоту инвазивных микозов снижает только профилактическое применение системных антимикотиков в адекватных дозах (например, позаконазола или флуконазола), а назначение неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатина, натамицина, леворина) неэффективно.

В настоящее время в контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность профилактического применения позаконазола при длительной нейтропении и аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток, а также флуконазола при трансплантации печени, у новорожденных с массой тела менее 1500 г, а также у некоторых категорий хирургических пациентов в ОРИТ.

Профилактическое применение малых доз антимикотиков, а также антифунгальная профилактика в группах больных с низким риском инвазивного кандидоза не только бесполезны, но и вредны, поскольку приводят к нежелательным явлениям и лекарственным взаимодействиям, способствуют селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida spp.*, а также увеличивают стоимость лечения.

Кроме применения антимикотиков, важными условиями снижения частоты инвазивного кандидоза являются строгое соблюдение правил асептики, в т. ч. тщательное мытье рук; оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами; а также адекватное применение антибактериальных препаратов.

Вторичную (противорецидивную) профилактику инвазивного кандидоза проводят во время каждого последующего курса цитостатической или иммуносупрессивной терапии (см. 5.1.2.2. Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз).

Первичная профилактика поверхностного кандидоза не показана. Вторичную профилактику проводят при хроническом рецидивирующем течении заболевания (см. 5.1.1.3. Кандидозный вульвовагинит).

5.1.2.10.1. Антифунгальная профилактика у пациентов с длительной нейтропенией

Эффективность антифунгальной профилактики у пациентов с длительной нейтропенией установлена в контролируемых клинических исследованиях. Доказано, что профилактическое применение позаконазола у таких пациентов снижает общую и атрибутивную летальность достоверно эффективнее, чем флуконазол или итраконазол. Для предотвращения одного летального исхода необходимо применение позаконазола у 14 больных, одного случая инвазивного микоза – у 16 пациентов.

Антифунгальную профилактику назначают при проведении высокодозной цитостатической терапии (например, индукции или консолидации ремиссии острых миелоидных микозов), аутологичной ТКСК у больных гемобластозами с

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

риском продолжительного агранулоцитоза и/или мукозита, а также у больных тяжелой апластической анемией. Антимикотики назначают с первого дня цитостатической терапии (необходимо учитывать лекарственные взаимодействия с алколоидами барвинка и циклофосфамидом), а у больных апластической анемией – с первого дня применения преднизолона.

У больных ОМЛ и реципиентов ауто-ТКСК антифунгальную профилактику прекращают при отсутствии признаков инфекции и необходимости применения антибактериальных препаратов после увеличения количества нейтрофильных гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, у больных апластической анемией – через 10 дней после окончания введения антилимфоцитарного глобулина.

Показания к проведению профилактики

- высокодозная цитостатическая терапия, аутологичная ТКСК или лечение апластической анемии с риском агранулоцитоза (число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) продолжительностью более 10 суток.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- позаконазол 600 мг/сут.

Альтернативные препараты:

- флуконазол по 400 мг/сут;
- итраконазол раствор для приема внутрь 5–7 мг/кг/сут.

5.1.2.10.2. Антифунгальная профилактика у реципиентов аллогенных трансплантатов кроветворных стволовых клеток

Эффективность антифунгальной профилактики у реципиентов алло-ТКСК установлена в контролируемых клинических исследованиях. Показано, что антифунгальная профилактика снижает общую и атрибутивную летальность. Установлено, что у реципиентов алло-ТКСК с выраженной реакцией «трансплантат против хозяина» применение позаконазола достоверно эффективнее, чем использование флуконазола.

Антифунгальную профилактику продолжают в течение 3–6 мес после трансплантации, до завершения выраженной реакции «трансплантат против хозяина» и ятрогенной иммуносупрессии.

Показания к проведению профилактики

- аллогенная ТКСК; аутологичная ТКСК у больных гемобластозами, с риском продолжительного агрануцитоза и/или мукозита, а также у получавших флударабин или 2-хлордеоксиаденозин.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- позаконазол 600 мг/сут.

Альтернативные препараты:

- флуконазол по 400 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.10.3. Антифунгальная профилактика у реципиентов трансплантатов печени

Эффективность антифунгальной профилактики у реципиентов трансплантатов печени установлена в контролируемых клинических исследованиях.

Профилактику проводят при наличии у реципиента трансплантата печени факторов риска. Продолжительность применения липосомального амфотерицина В – 5 дней, флуконазола – 10 нед или до купирования действия факторов риска.

Показания к проведению профилактики

Наличие 2 и более указанных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени:

- повторная трансплантация печени;
- уровень креатинина более 2,0 мг% (176,8 ммоль/л);
- холедохоеюностомия;
- применение более 40 единиц компонентов крови во время операции;
- выявление поверхностной колонизации *Candida* spp. в течение 2 дней до и 3 дней после операции.

Выбор противогрибкового препарата:

- флуконазол – 400 мг/сут;
- липосомальный амфотерицин В – 1 мг/кг/сут.

5.1.2.10.4. Антифунгальная профилактика после хирургических операций

Антифунгальная профилактика в ХОРИТ не должна быть рутинной. Ее следует проводить в отделениях с высокой, несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных препаратов, частотой инвазивного кандидоза.

Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только у больных с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например, у пациентов с повторной перфорацией органов ЖКТ. Кроме того, для определения больных с риском инвазивного кандидоза более 10% используют представленные ниже комбинации факторов риска.

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики в ХОРИТ является флуконазол в дозе 200–400 мг/сут, который применяют до стабилизации состояния больного и прекращения действия факторов риска развития инвазивного кандидоза.

Применение малых доз флуконазола, других азолов (кетоконазола, итраконазола) или полиенов (нистатина и пр.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida spp.*

Показания к проведению профилактики:

180

- повторные перфорации желудка или кишечника;
- инфицированный панкреонекроз;
- наличие 2 и более факторов риска инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение системных стероидов в течение 3 дней до госпитализации в ХОРИТ и иммуносупрессоров в течение 7 сут до перевода в ХОРИТ) в сочетании с распространенной (2 и более несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida spp.*;
- пребывание в ХОРИТ более 3 дней, наличие 3 факторов риска инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более 3 дней) в сочетании с одним из следующих факторов риска: абдоминальная хирургическая операция, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов в течение 3 сут до госпитализации в ХОРИТ и иммуносупрессоров в течение 7 сут до перевода в ХОРИТ.

Выбор противогрибкового препарата: флуконазол по 400 мг/сут – до стойкой стабилизации состояния больного.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.1.2.10.5. Профилактика инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Эффективность антифунгальной профилактики у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении установлена в контролируемых клинических исследованиях. Установлено, что у таких больных профилактическое применение флуконазола приводит к снижению летальности при инвазивном кандидозе.

Антифунгальную профилактику проводят в ОРИТ с высокой (несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных препаратов) частотой инвазивного кандидоза.

Частота введения флуконазола зависит от возраста ребенка.

Антифунгальную профилактику продолжают в течение всего периода нахождения ребенка в ОРИТ.

Показания к проведению профилактики: новорожденные со сроком гестации менее 32 нед и массой тела менее 1500 г при рождении.

Выбор противогрибкового препарата: флуконазол по 3 мг/кг, 1–2-я недели жизни – каждые 72 ч, 3–4-я недели – каждые 48 ч, с 5-й недели – каждые 24 ч.

5.2. Криптококкоз

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. В экономически развитых странах его частота составляет 30–66 случаев на 1 млн населения в год.

Возбудители: *C. neoformans*, очень редко – *C. albidus* и *C. laurentii*.

У более чем 95% больных возбудителями являются *C. neoformans* var. *neoformans* и *C. neoformans* var. *grubii* (варианты A, D), которые распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, испражнениях птиц и на некоторых растениях.

Инфекции, обусловленные *C. neoformans* var. *gattii*, встречаются преимущественно в эндемичных субтропических и тропических регионах, обычно у иммунокомпетентных людей.

Характерная особенность *C. neoformans* – наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. К другим факторам патогенности *C. neoformans* относятся способность к росту при температуре 37°C, продукция защищающего от окислительного разрушения меланина и участвующих в деструкции тканей протеиназ и фосфолипаз.

C. neoformans чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу и флукитозину. Возможно развитие вторичной резистентности к флукитозину, при длительном применении – к азольным антимикотикам. Поэтому для определения причины рецидива все возбудители криптококкоза следует сохранять в течение года. *C. neoformans* устойчив к каспифунгину.

182

Факторы риска: СПИД, длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома, хронический лимфолейкоз), декомпенсированный сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность, саркоидоз, коллагенозы.

Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Например, частота криптококкоза у больных СПИДом без проведения ВААРТ составляет 4–30% и значительно снижается при эффективной антиретровирусной терапии. У 10–15% больных криптококкозом указанные факторы риска не выявляются. У женщин криптококкоз возникает реже, чем у мужчин, у детей – реже, чем у взрослых.

Клинические проявления. Заражение происходит ингаляционным путем, значительно реже – при травматической имплантации возбудителя. После более или менее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические его проявления зависят от характера и выраженности иммунодефицита.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д. У других категорий пациентов, как правило, выявляются криптококковый менингоэнцефалит. Диссеминированная инфекция не характерна.

Клинические проявления криптококкоза легких определяются степенью иммунодефицита и варьируют от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на то что заболевание передается ингаляционным путем, поражение легких у многих больных протекает субклинически.

У больных СПИДом основными клиническими признаками острого криптококкоза легких являются фебрильная температура тела (81%), кашель (63%), одышка (50%), снижение массы тела (47%), редко – боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммуноскомпрометированных больных без СПИДа – фебрильная температура тела (63%), общее недомогание (61%), боли в грудной клетке (44%), снижение массы тела (37%), одышка (27%), кашель (17%) и кровохарканье (7%). У иммунокомпетентных пациентов – кашель (54%), боли в грудной клетке (46%), снижение массы тела (26%), фебрильная температура тела (26%) и кровохарканье (18%).

Криптококковый менингоэнцефалит развивается в 70–90% случаев криптококкоза. Проявляется головной болью (75–90%), тошнотой и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), очаговыми неврологическими симптомами, нарушениями психики и сознания (10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы не характерны. Их выявляют у 30–45% больных.

Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, например при СПИДе, возможно острое начало заболевания. Кроме того, у больных СПИДом во время выявления менингоэнцефалита чаще обнаруживаются поражение легких и очаги диссеминации, а также другие оппортунистические инфекции (например, *Toxoplasma gondii*) и новообразования ЦНС.

Для криптококкового менингоэнцефалита характерно подострое прогрессирующее течение с периодическими обострениями. У иммунокомпетентных пациентов криптококковый менингоэнцефалит развивается медленно. Его часто расценивают как идиопатическую гидроцефалию и диагностируют поздно.

Характерный признак криптококкового менингоэнцефалита – высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИДом повышение давления СМЖ более 250 мм вод. ст. выявляется в 75% случаев. Высокое внутричерепное давление, сопровождающееся отеком зрительного нерва, нарушениями зрения и слуха, сознания, сильной головной болью и патологическими рефлексам, является основной причиной ранней летальности.

Поражение кожи и подкожной клетчатки обычно возникает в результате гематогенной диссеминации, может быть первым проявлением инфекции. Клинические симптомы полиморфны: везикулы, пузыри, герпетиформные изменения, папулы, в т. ч. напоминающие контагиозный моллюск, абсцессы, язвы, а также распространенное поражение подкожной клетчатки (целлюлит).

Изолированное поражение кожи возникает в результате травмы чаще – у иммунокомпетентных больных. Обычно поражаются руки, развивается панариций с поражением мягких тканей, реже – абсцесс, некроз или папулы с изъязвлениями. Для изолированного поражения кожи не характерны высокая температура тела и поражение других органов.

Диссеминированный криптококкоз с поражением кожи, простаты, органов зрения, костей, почек, других органов и систем возникает у 10–20% больных. Предстательная железа является характерной локализацией рецидива криптококкоза у мужчин. При подозрении на развитие рецидива необходимо УЗИ, а также исследование простатической жидкости и мочи после массажа предстательной железы.

Прогноз. Без лечения летальность при криптококковом менингоэнцефалите у ВИЧ-положительных больных достигает 100%. В период начального лечения умирает 10–25% больных, еще 30–60% – в течение первых 12 мес после лечения. Предикторами летального исхода являются неконтролируемый СПИД, тяжелое нарушение сознания (ступор, кома) и высокое (>250 мм вод. ст.) давление СМЖ.

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

Диагностика. Ранняя диагностика – важное условие успешного лечения криптококкоза. Основной метод диагностики – выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ, крови и других субстратов, а также биоптата материала из очагов поражения.

Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%, у ВИЧ-положительных больных вероятность выявления криптококка при микроскопии СМЖ выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. На стандартных микологических средах колонии *C. neoformans* обычно выявляются через 3–10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50–70%.

В отличие от *Aspergillus* spp. возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде и не является естественным обитателем организма человека как *Candida* spp. Поэтому выявление *C. neoformans* в любом клиническом материале с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции.

Важное диагностическое значение также имеет определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови. Показатели

специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, *Pastorex Crypto-Plus*, Bio-Rad) превышают 90%. Поэтому при подозрении на криптококкоз любой локализации всем больным показано определение криптококкового антигена в СМЖ, сыворотке крови или моче. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко. Они возможны при наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании, а также при 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.

Люмбальную пункцию с определением давления СМЖ следует выполнять при любой локализации криптококковой инфекции.

При криптококковом менингоэнцефалите обязательна КТ или МРТ. У 50% больных СПИДом не определяют патологические изменения, у 34% выявляют атрофию коркового слоя, у 11% – поражения вещества головного мозга, у 9% – гидроцефалию. У 50% иммуноскомпрометированных больных без СПИДа патологические изменения не определяются, у 25% выявляются гидроцефалия, у 15–25% – поражения вещества головного мозга.

МРТ – более эффективный метод диагностики при криптококкозе ЦНС, чем КТ.

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

Криптококкоз легких диагностируют при выявлении у больного рентгенографических или КТ-признаков микоза легких и возбудителя в любых респираторных субстратах или биоптате легкого. Основными радиологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИДом являются: интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, у иммуноскомпрометированных больных без СПИДа – 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 СПИДом необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, у больных без СПИДа – *Mycobacterium tuberculosis*.

Изолированное криптококковое поражение кожи диагностируют при выделении *C. neoformans* из очага поражения. Из крови возбудитель обычно не высевают, тест на криптококковый антиген отрицательный.

Методы диагностики:

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

Критерии диагностики:

- менингит – выявление *C. neoformans* при микроскопии или посеве СМЖ, или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ;
- пневмония – КТ или рентгенографические признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в крови.
- криптококкоз другой локализации – клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

186

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. После стабилизации состояния больных лечение продолжают амбулаторно. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия (достижение ремиссии и профилактика рецидива), коррекция внутричерепного давления, купирование или снижение выраженности факторов риска.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием больного и локализацией процесса, фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата. Флуконазол и вориконазол хорошо проходят через ГЭБ. Уровень флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, в веществе головного мозга создается высокая концентрация вориконазола. Итраконазол плохо проходит через ГЭБ, создавая очень низкие концентрации в СМЖ. Амфотерицин В плохо проходит через ГЭБ. Его эффективность при лечении криптококкового менингита объясняют высокой концентрацией в менингеальных оболочках и фунгицидным действием.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Липидный амфотерицин В создает низкую концентрацию в СМЖ и высокую – в веществе головного мозга.

Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови даже при успешном лечении.

У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращают после эффективной (в течение 6 мес) ВААРТ (количество $CD4^+$ -Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл./мкл). При последующей неэффективности ВААРТ применение антимикотиков следует возобновить.

Продолжительность антифунгальной терапии у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности заболевания и степени иммуносупрессии и обычно варьирует от 3 до 12 мес. При возобновлении иммуносупрессии, например, при ТКСК, необходима антифунгальная профилактика рецидива.

Коррекция внутричерепного давления – обязательное условие снижения ранней летальности. Больным с давлением СМЖ более 250 мм вод. ст. удаляют ликвор до снижения давления менее 200 мм вод. ст., затем назначают ежедневные пункции до стойкой нормализации давления. При неэффективности этих мероприятий и устойчиво повышенном давлении СМЖ проводят дренаж, вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование.

187

Эффективность применения кортикостероидов, маннитола, диакарба у таких больных не доказана. При давлении СМЖ менее 250 мм вод. ст. проводят антифунгальную терапию с повторной спинномозговой пункцией, определением давления и микологическим исследованием СМЖ через 2 нед.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например, отмена или снижение дозы стероидов и иммуносупрессоров, а также ВААРТ у больных СПИДом – необходимое условие успешного лечения криптококкоза любой локализации. Обычно ВААРТ у ВИЧ-позитивных больных начинают после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии.

Синдром воспалительного восстановления иммунитета – асептическая реакция на сохраняющиеся антигены возбудителя может осложнять проведение ВААРТ или отмену ятрогенной иммуносупрессии у перенесших криптококкоз больных. Частота синдрома воспалительного восстановления иммунитета при ВААРТ у перенесших криптококковый менингоэнцефалит ВИЧ-позитивных

больных достигает 30%, медиана появления признаков синдрома после начала антиретровирусной терапии – 30 дней.

Синдром воспалительного восстановления иммунитета после криптококкового менингоэнцефалита обычно проявляется клиническими признаками менингита, повышением давления СМЖ, содержания в СМЖ лейкоцитов и белка при отсутствии *C. neoformans*. У некоторых больных локализация воспалительной реакции отличается от места первичной инфекции. Для диагностики синдрома воспалительного восстановления иммунитета необходимо исключить рецидив инфекции. Для лечения может потребоваться иммуносупрессия с применением стероидов (преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут).

Первичную антифунгальную профилактику криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных обычно не проводят. Ее применение (флуконазол – по 100–200 мг/л) возможно при высоком риске развития инфекции, например, при содержании CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови менее 50 кл./мкл.

Выбор противогрибкового препарата

Пневмония у пациентов без нарушений иммунитета

Препарат выбора: флуконазол – 0,4 г/сут в течение 3–12 мес*.

Альтернативные препараты:

- итраконазол – 0,4 г/сут;
- амфотерицин В – 0,5–1,0 мг/кг/сут;
- вориконазол – 400 мг/сут.

Пневмония у больных СПИДом

Препарат выбора: флуконазол – 0,4 г/сут длительно**.

Альтернативные препараты:

- итраконазол – 0,4 г/сут длительно**;
- вориконазол – 800 мг/сут.

Внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Препарат выбора: флуконазол – 0,4 г/сут.

* Продолжительность лечения зависит от выраженности заболевания и степени иммуносупрессии.

** Антифунгальная терапия может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВААРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 100–200 кл./мкл).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В – 0,3–0,6 мг/кг/сут;
- итраконазол – 0,4 г/сут;
- вориконазол – 400 мг/сут.

Менингит у пациентов без нарушений иммунитета

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 2 нед (возможно сочетание амфотерицина В с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки), затем флуконазол – 0,4 г/сут в течение не менее 10 нед;
- амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 6–10 нед;
- флуконазол – 0,8–0,4 г/сут в течение 10–12 нед.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–6,0 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

Менингит у больных СПИДом

189

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 2 нед (возможно сочетание с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки), затем флуконазол – 0,4 г/сут в течение не менее 10 нед;
- липидный амфотерицин В – 5,0 мг/кг/сут в течение 2 нед (возможно сочетание с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки), затем флуконазол – 0,4 г/сут в течение не менее 10 нед;
- амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 6–10 нед;
- флуконазол – 0,8 г/сут в течение не менее 10 нед.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3–6 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- итраконазол – 0,4 г/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

Профилактика рецидива – проводится после достижения ремиссии. Может быть прекращена при эффективной в течение 6 мес ВААПТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 100–200 кл/мкл).

Препарат выбора. флуконазол – 0,2 г/сут.

Альтернативные препараты:

- итраконазол – 0,4 г/сут;
- амфотерицин В – 1,0 мг/кг/сут 1–3 раза в нед.

5.3. Редкие инвазивные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами

К этой группе относят инвазивные микозы, обусловленные *Geotrichum*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* и *Trichosporon* spp. Эти грибы широко распространены в природе, могут обитать на слизистых оболочках и коже человека. *Malassezia* и *Trichosporon* spp. у иммунокомпетентных пациентов могут вызывать поверхностное поражение кожи и волос.

Длительное время *Geotrichum*, *Rhodotorula* и *Saccharomyces* spp. считали непатогенными, но в последние годы их все чаще выявляют как возбудителей инвазивных микозов у различных категорий иммунокомпрометированных больных.

5.3.1. *Geotrichum* spp.

Возбудители: *Geotrichum capitatum* (прошлые названия – *Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon capitatum*). Распространен повсеместно, обитает на коже человека. *G. capitatum* чувствителен к вориконазолу и амфотерицину В, устойчив к флуконазолу.

Факторы риска: продолжительный агранулоцитоз, длительное применение внутрисосудистых катетеров. В 30–50% случаев заболевание возникает на фоне профилактического или эмпирического применения противогрибковых препаратов.

Клинические проявления. Основным клиническим вариантом является фунгемия, при которой в отличие от кандидемии признаки поражения внутренних органов определяются у 60–80% пациентов. При инвазивных микозах, обусловленных *G. capitatum*, фунгемию выявляют у 70–80% больных, поражение легких – у 40–70%, печени – у 20–50%, селезенки – у 8–50%, кожи и подкожной клетчатки – у 15–40%, ЦНС – у 10–30%. Чаше возникает менингит, чем при инвазивных микозах, вызываемых *Candida* и *Trichosporon* spp. Нередко развивается тромбоцитопения.

У пациентов с длительным агранулоцитозом и выраженным мукозитом вследствие интенсивной цитостатической терапии *G. capitatum* может вызывать инфекцию, сходную с ХДК (гепатолиенальным). Летальность в течение 30 сут с момента появления клинических признаков инвазивного микоза, обусловленного *G. capitatum*, составляет 40–80%, частота рецидивов после успешного начального лечения – до 25%.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из крови или другого стерильного в норме субстрата. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- посев крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биопсийного материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *G. capitatum* при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *G. capitatum* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела больше 38 °С, или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Необходимо удалять внутрисосудистые катетеры. Важное условие успешного лечения – устранение или снижение выраженности факторов риска (нейтропении, иммуносупрессии и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

Альтернативный препарат: липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут.

5.3.2. *Malassezia* spp.

Возбудители: *Malassezia furfur*, *M. pachydermatidis* и *M. sympodialis* – липофильные микромицеты. Распространены повсеместно, обитают на коже человека. Чувствительность *Malassezia* spp. к азольным антимикотикам и амфотерицину В может быть снижена. У иммунокомпетентных больных *Malassezia* spp. вызывают отрубевидный лишай, при умеренной иммуносупрессии – фолликулит.

Факторы риска: длительное парентеральное питание с применением липидных препаратов, преждевременное рождение с очень малой массой тела, продолжительная нейтропения.

Клинические проявления. Инвазивный микоз, обусловленный *Malassezia furfur*, *M. pachydermatidis* и *M. sympodialis*. Чаще возникает у больных в ХОРИТ и недоношенных новорожденных, реже – у гематологических пациентов.

При инвазивном микозе обычно возникают фунгемия и поражение легких с возможным развитием респираторного дистресс-синдрома. В отличие от диссеминированных инфекций, обусловленных *Candida* spp. и другими дрожжевыми микромицетами, реже выявляют поражение кожи и подкожной клетчатки, головного мозга, почек, печени и органов зрения.

Основные клинические признаки – резистентная к антибиотикам лихорадка, дыхательная недостаточность. При обследовании выявляют инфильтаты в легких, фунгемию, тромбоцитопению. Летальность при обусловленном *Malassezia* spp. инвазивном микозе достигает 30–40%.

Диагностика основана на выявлении *Malassezia* spp. из крови или другого стерильного в норме субстрата. При посеве необходимо использовать содержащие липиды питательные среды. Идентификация возбудителя имеет важное значение в связи с его возможной низкой чувствительностью к антимикотикам. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- микроскопия окрашенных мазков крови, посев крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, материала из очагов поражения на обогащенную липидами питательную среду;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Malassezia* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения и крови;
- фунгемия – однократное выделение *Malassezia* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38 °С, или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Обязательно удаление внутрисосудистых катетеров и прекращение парентерального питания с применением липидных препаратов. У иммунокомпрометированных пациентов необходима отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут.

Альтернативный препарат: липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут.

5.3.3. *Rhodotorula* spp.

Возбудители: *R. rubra* и другие грибы этого рода, например *R. glutinis* (выявляют редко). Распространены повсеместно, обитают в почве, воде, их часто выявляют в молочных продуктах, на медицинской аппаратуре. Входят в состав микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека.

Rhodotorula spp. характеризуются низкой чувствительностью к эхинокандинам и азольным антимикотикам, в т. ч. к флуконазолу и вориконазолу. Чувствительны к амфотерицину В.

Факторы риска: длительное применение внутрисосудистых катетеров, полное парентеральное питание, СПИД, выраженные агранулоцитоз и мукозит.

Клинические проявления. *Rhodotorula* spp. могут быть причиной фунгемии, поражения внутренних органов, кожи и подкожной клетчатки, а также диссеминированной инфекции. Инвазивный микоз возникает у недоношенных новорожденных и иммуносупрессированных больных. Воротами инфекции обычно являются внутрисосудистые катетеры и ЖКТ.

Инвазивный микоз может развиваться на фоне профилактического или эмпирического применения флуконазола. Наиболее частыми клиническими признаками являются рефрактерная к антибактериальным препаратам лихорадка, реже – диссеминированное поражение кожи, пневмония, перитонит, хориоретинит и эндофтальмит, почечная недостаточность. Летальность при обусловленном *Rhodotorula* spp. инвазивном микозе достигает 30–40%.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из крови или другого стерильного в норме субстрата. Возбудитель обычно выделяют при посеве крови или дистального фрагмента внутрисосудистого катетера.

Идентификация возбудителя имеет важное значение в связи с его чувствительностью к амфотерицину В и резистентностью к азолам и эхинокандинам. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- посев крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биопсийного материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Rhodotorula* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *Rhodotorula* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38 °С, или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Необходимо удалять внутрисосудистые катетеры и другие возможные источники возбудителя. Важное условие успешного лечения – устранение или снижение выраженности факторов риска (нейтропении и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут.

Альтернативный препарат: липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут.

5.3.4. *Saccharomyces* spp.

Возбудители: *Saccharomyces cerevisiae*, *S. boulardii*. Распространены повсеместно, обитают в почве, на растениях, могут колонизировать кожу и слизистые оболочки ЖКТ.

S. cerevisiae используют как «дрожжи пекарские» и компонент диетического питания, *S. boulardii* входит в состав лекарственных препаратов для лечения диареи. *S. cerevisiae* и *S. boulardii* стали известны как возбудители инвазивных микозов в последние десятилетия. Могут быть резистентны к флуконазолу и амфотерицину В *in vitro*.

Факторы риска: длительное применение внутрисосудистых катетеров, антибиотики широкого спектра действия, терапия глюкокортикостероидами, агранулоцитоз, мукозит, абдоминальные хирургические операции, СПИД, применение содержащих *S. boulardii* лекарственных средств.

Клинические проявления. *Saccharomyces* spp. могут быть причиной фунгемии, поражения внутренних органов, органов зрения, кожи и подкожной клетчатки, а также диссеминированной инфекции. Источниками возбудителя обычно являются ЖКТ и внутрисосудистые катетеры. По клиническим признакам инфекции, обусловленные *Saccharomyces* spp., неотличимы от инвазивного кандидоза (см. раздел «Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз»).

Возбудитель, как правило, выделяют при посеве крови. По сравнению с *S. cerevisiae* вызываемые *S. boulardii* инфекции чаще возникают у иммунокомпетентных пациентов. В 40% случаев они связаны с приемом содержащих этот грибок лекарственных средств. Летальность при обусловленных *Saccharomyces* spp. инвазивных микозах достигает 40%.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из крови или другого стерильного в норме субстрата. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- посев крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биопсийного материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Saccharomyces* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *Saccharomyces* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38 °С, или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Необходимо удалить (заменить) внутрисосудистые катетеры. Важное условие успешного лечения – устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена или снижение дозы глюкокортикоидов и пр.).

Выбор противогрибкового препарата:

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- флуконазол – 6–10 мг/кг/сут;
- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут.

5.3.5. *Trichosporon* spp.

Возбудители: *Trichosporon asahii*, *T. mucoides*, реже – *T. pullulans*, *T. domesticum*. Распространены повсеместно, обитают в почве, воде. Входят в состав микробиоты кожи и слизистых оболочек полости рта человека. Из 17 известных видов этого рода *T. ovoides* и *T. inkin* у иммунокомпетентных больных вызывают белую пьедру – поражение дистальной части волос, *T. asteroides* и *T. cutaneum* – поверхностное поражение кожи. В то же время *T. asahii* и *T. mucoides* являются основными возбудителями инвазивных микозов у пациентов с факторами риска.

Trichosporon spp. чувствительны к вориконазолу, активность флуконазола может быть снижена. Чувствительность к амфотерицину В варьирует, препарат действует фунгистатически, но не фунгицидно.

Факторы риска: длительный агранулоцитоз, выраженный мукозит, высокие дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, длительное применение внутрисосудистых катетеров.

Клинические проявления. Основными вариантами инвазивных микозов, вызываемых *T. asahii* и *T. mucoides*, являются фунгемия, острая и хроническая диссеминированная инфекция с поражением внутренних органов, кожи и подкожной клетчатки. Наиболее часто эти инвазивные микозы возникают у гематологических больных и реципиентов трансплантатов.

200

Воротами инфекции обычно являются ЖКТ и внутрисосудистые катетеры. Возможен и ингаляционный путь заражения. Трихоспороноз может развиваться на фоне профилактического или эмпирического применения флуконазола или амфотерицина В.

Наиболее частыми клиническими признаками острого диссеминированного трихоспороноза являются распространенное поражение кожи, пневмония, хориоретинит, эндофталмит и почечная недостаточность. Возбудитель часто выделяют при посеве крови. У больных с длительным агранулоцитозом и выраженным мукозитом *Trichosporon* spp. могут вызывать хроническое поражение печени и селезенки, сходное с ХДК (гепатолиенальным) кандидозом. Летальность при инвазивном трихоспоронозе достигает 60–80%.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из крови или другого стерильного в норме субстрата. Идентификация возбудителя имеет важное значение в связи с его низкой чувствительностью к амфотерицину В. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации. Инвазивный трихоспороноз может быть причиной ложноположительного результата теста для определения криптококкового антигена.

Методы диагностики:

- посев крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биопсийного материала из очагов поражения;

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

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

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Trichosporon* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемиа – однократное выделение *Trichosporon* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела $> 38^{\circ}\text{C}$, или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Обязательно удаление (замена) внутрисосудистых катетеров. Важное условие успешного лечения – устранение или снижение выраженности факторов риска (нейтропении и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

201

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- флуконазол – 0,8–1,2 г/сут.

5.4. Аспергиллез

Аспергиллез – наиболее распространенный вариант микоза легких. Возбудители – *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus*) и пр. – распространены повсеместно. *Aspergillus* spp. растут в почве. Часто встречаются на строительных материалах, в системе вентиляции зданий и на некоторых пищевых продуктах, органических отбросах, гниющих растениях и пр.

Aspergillus spp. могут вызывать различные заболевания легких: инвазивный аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллезный трахеобронхит, аспергиллез плевры, аспергиллому и аллергический бронхолегочный аспергиллез. Они отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу, возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий.

Следует отметить, что клинический вариант и тяжесть клинического течения заболевания определяются преимущественно состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

5.4.1. Инвазивный аспергиллез

Внедрение в практику новых медицинских технологий (трансплантация органов и тканей, высокодозная цитостатическая и иммуносупрессивная терапия и пр.) привело к увеличению частоты инвазивного аспергиллеза у иммунокомпрометированных больных. Частота инвазивного аспергиллеза в экономически развитых странах варьирует от 12 до 34 случаев на 1 млн населения в год.

Возбудители. Известно 17 *Aspergillus* spp., вызывающих заболевания у людей. Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (≈70–90%), *A. flavus* (≈10–15%) и *A. niger* (≈2–6%), другие – *A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus*) и пр. – встречаются реже. При этом соотношение различных видов возбудителей зависит от популяции пациентов. Например, у реципиентов аллотКСК *A. fumigatus* составляет лишь 56% возбудителей инвазивного аспергиллеза, в то время как *A. flavus* – 18%, *A. terreus* – 16%, *A. niger* – 8%, *A. versicolor* – 1%.

Идентификация вида возбудителя аспергиллеза имеет клиническое значение в связи с их различной чувствительностью к антимикотикам. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, описана при длительном применении итраконазола.

Факторы патогенности *Aspergillus* spp.: способность к росту при температуре 37°C, наличие ферментов (протеаз, фосфолипаз), токсинов (афлатоксина, фумагиллина и пр.) и ингибиторов функций компонентов иммунной системы (например, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов глиотоксина), а также выраженная ангиоинвазивность.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно. *Aspergillus* spp. выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, строительных компонентах зданий (ремонт в больнице может сопровождаться вспышками инвазивного аспергиллеза), системе вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (в специях, кофе, чае, фруктах и пр.), на домашних растениях и цветах, мягких игрушках, медицинских инструментах (ИВЛ, небулайзеры и пр.).

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

Человеческий организм очень хорошо защищен от возбудителей оппортунистических микозов, поэтому, несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus* spp., у иммунокомпетентных людей инвазивный аспергиллез обычно не возникает. Цилиарный клиренс препятствует попаданию конидий *Aspergillus* spp. в альвеолы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожать их. После герминации конидий и формирования гиф уничтожение возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-клеток и системы комплемента.

Факторы риска:

- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови менее 500 клеток/мм³ 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное (более 3 нед.) использование системных глюкокортикоидов (преднизолон – более 0,3 мг/кг/сут) в течение 60 дней перед диагностикой;
- недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоsporин, такролимус, сиролимус и пр.);
- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов аллотКСК;
- СПИД;
- первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь, тяжелый комбинированный иммунодефицит и пр.);
- контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus* spp.

Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов аллотКСМ при развитии РТПХ и цитомегаловирусной инфекции, пациентов с хронической гранулематозной болезнью, а также больных, длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры. В последние годы увеличилась частота инвазивного аспергиллеза у больных без типичных факторов риска, например, в хирургических и терапевтических ОРИТ.

У пациентов с нейтропенией инвазивный аспергиллез является частым осложнением. Например, у больных острыми лейкозами частота инвазивного аспергиллеза составляет 5–24%. Вероятность развития инвазивного аспергиллеза определяется не только продолжительностью и выраженностью нейтропении, но и влиянием некоторых других факторов: возрастом, применением кортикостероидов, предшествующими заболеваниями легких, большим количеством конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде.

При продолжительности нейтропении менее 10 дней инвазивный аспергиллез возникает редко, более 30 сут – очень часто (до 70%). У детей с нейтропенией инвазивный аспергиллез возникает несколько реже, чем у взрослых. Выраженная нейтропения не только является фактором риска развития инвазивного аспергиллеза, но и в значительной степени определяет исход заболевания. При сохраняющейся выраженной нейтропении успех даже агрессивной антифунгальной терапии маловероятен.

У реципиентов аллогенных ТКСК частота инвазивного аспергиллеза варьирует от 5 до 26%, у реципиентов аутологичных ТКСК – менее 5%. Возбудители: *A. fumigatus* – 56%, *A. flavus* – 18%, *A. terreus* – 16%, *A. niger* – 8% и *A. versicolor* – 1%. Для реципиентов аллоТКСК характерно бимодальное распределение развития инвазивного аспергиллеза. У части больных инвазивный аспергиллез возникает в период постцитостатической аплазии кроветворения, особенно при отсутствии палат с высокoeffективной очисткой воздуха.

Более распространенным является развитие аспергиллеза во время выраженной иммуносупрессии, обусловленной РТПХ и применением стероидов и иммуносупрессоров. Медиана этих двух периодов высокого риска развития инвазивного аспергиллеза, по данным разных исследователей, варьирует от 25 до 67 дней и от 100 до 136 дней после трансплантации.

Дополнительные факторы риска у реципиентов аллоТКСК:

- длительная миелосупрессия вследствие позднего приживления трансплантата или малого количества ($<3 \times 10^6/\text{кг}$) трансплантируемых стволовых клеток;
- иммуносупрессия в связи с применением трансплантатов с селекцией CD34⁺-клеток или делецией Т-клеток, острая и хроническая РТПХ при использовании неродственных или частично совместимых трансплантатов (иммуносупрессивное лечение РТПХ);
- применение немиелоаблятивных режимов кондиционирования;
- цитомегаловирусная инфекция.

Летальность в течение 3 мес после развития инвазивного аспергиллеза варьирует от 48 до 57%, у реципиентов аутоТКСК – от 40 до 92%.

У реципиентов трансплантатов легких частота инвазивного аспергиллеза очень велика и составляет 4 – 27%. Высокий риск обусловлен не только выраженной и длительной иммуносупрессией, но и нарушением локальной противомикробной защиты в пересаженном легком.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Основной возбудитель – *A. fumigatus*, реже встречаются *A. flavus* и *A. terreus*. Кроме типичного инвазивного поражения легких, у реципиентов трансплантатов легких нередко развивается специфический вариант аспергиллеза – язвенный трахеобронхит, обычно с поражением зоны анастомоза. У этих пациентов язвенный трахеобронхит составляет 58% от числа всех случаев аспергиллеза и является более распространенным вариантом, чем инвазивный аспергиллез легких.

Риск развития разных вариантов аспергиллеза после трансплантации легких зависит от основного заболевания пациентов. Например, у больных муковисцидозом риск развития аспергиллезного трахеобронхита составляет 25%, что связано с высокой частотой колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. и длительным применением стероидов. Поэтому больным муковисцидозом при трансплантации легких показаны первичная антифунгальная профилактика и регулярная бронхоскопия с осмотром зоны анастомоза. При трансплантации одного легкого следует помнить о возможном развитии инвазивного аспергиллеза собственного легкого, который возникает относительно поздно (медиана – 5,2 мес после трансплантации) и характеризуется высокой летальностью.

Дополнительные факторы риска развития у реципиентов трансплантатов легких: цитомегаловирусная инфекция, применение высоких доз стероидов и анти-Т-клеточной иммунотерапии, хроническое отторжение трансплантата (облитерирующий бронхиолит).

205

При трансплантации печени частота развития инвазивного аспергиллеза составляет, по данным разных авторов, 4–42%. *A. fumigatus* составляет 69% возбудителей инвазивного аспергиллеза у этих больных, другие *Aspergillus* spp. встречаются реже. Как и для аллотрансплантации стволовых кроветворных клеток, для трансплантации печени характерны два пика развития инвазивного аспергиллеза – на 17-е и 100-е сутки. Дополнительные факторы риска при трансплантации печени: отторжение трансплантата, повторная трансплантация, применение диализа в ранний посттрансплантационный период, цитомегаловирусная инфекция.

У реципиентов трансплантатов сердца аспергиллез является самым распространенным инвазивным микозом. Его частота составляет 3–14%. У этих больных инвазивный аспергиллез является относительно ранним осложнением. Медиана его развития после трансплантации сердца составляет, по данным разных авторов, 36 и 63 дня. Факторами риска являются выраженная иммуносупрессия, отторжение трансплантата, бактериальная или цитомегаловирусная инфекция, высокие дозы циклоспорина А, особенно в сочетании со стероидами, повышенное количество конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде.

При трансплантации почек инвазивный аспергиллез развивается реже, чем при трансплантации других соидных органов. Частота его составляет 2,2–2,4%.

Возбудители: *A. fumigatus* – 60–70%, *A. flavus* – 15–20%, реже – другие *Aspergillus* spp. Обычно инвазивный аспергиллез возникает в первые 6 мес после трансплантации, но при отторжении трансплантата может развиваться и позже.

Дополнительные факторы риска: высокие дозы стероидов и антилимфоцитарного глобулина, нейтропения, цитомегаловирусная инфекция, а также связанное с ремонтом помещений увеличение количества конидий *Aspergillus* spp. в воздухе.

У больных хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) отмечена очень высокая частота инвазивного аспергиллеза. В течение жизни он развивается у 25–40% пациентов. Для этого врожденного иммунодефицита характерно нарушение внутриклеточного киллинга возбудителей инфекции.

При ХГБ развиваются тяжелые рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции. Характерны формирование гранулем, обструкция мочевыводящих путей и плохое заживление ран. Частота ХГБ в популяции составляет примерно 1 случай заболевания на 200 000 человек. Наследование ХГБ может быть связано с хромосомой X или аутосомно-рецессивным.

Инвазивный аспергиллез возникает чаще у больных со связанным с хромосомой X наследованием ХГБ по сравнению с аутосомно-рецессивным. У больных ХГБ инвазивный аспергиллез является одной из основных причин летальных исходов. Инвазивный аспергиллез может быть первым проявлением ХГБ. Обычно он возникает в первые 20 лет жизни больных. Описано его развитие у новорожденных с первичным иммунодефицитом.

Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза при ХГБ являются *A. fumigatus* и *A. nidulans* (*A. nidulellus*). Последний редко встречается у других категорий больных. Идентификация возбудителя имеет важное значение, поскольку *A. nidulans* (*A. nidulellus*) отличается низкой чувствительностью к амфотерицину В. Кроме того, при обусловленном *A. nidulans* (*A. nidulellus*) инвазивном аспергиллезе у больных ХГБ выше летальность, а также частота гематогенной диссеминации и поражения костей, чем при вызванной *A. fumigatus* инфекции.

У ВИЧ-инфицированных больных средняя частота развития инвазивного аспергиллеза составляет 4%. Инвазивный аспергиллез легких составляет 70% от числа всех случаев аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных. Другие его варианты, например, аспергиллезный трахеобронхит, обсуждаются ниже.

На ранних этапах течения СПИДа инвазивный аспергиллез встречается редко, на поздней стадии частота его может достигать 12%. *A. fumigatus* составляет 84% возбудителей инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных, *A. flavus* – 8%, *A. niger* – 5%, *A. terreus* – 3%. Дополнительные факторы риска: нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень CD4^+ -клеток менее $50/\text{мм}^3$, применение стероидов, а также сопутствующие хронические заболевания легких. Значение применения антибиотиков, пневмонии, обусловленной бактериями, ЦМВ или *Pneumocystis jiroveci*, не определено.

Следует отметить, что инвазивный аспергиллез может возникать у больных и без влияния указанных факторов риска. Например, частота инвазивного аспергиллеза у пациентов в ОРИТ составляет 2–4%. Описано развитие инвазивного аспергиллеза в ОРИТ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, респираторным дистресс-синдромом, острой печеночной недостаточностью, распространенными ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией и пр. Фактором риска у таких пациентов является применение системных стероидов.

A. fumigatus составляет 96% возбудителей инвазивного аспергиллеза у больных в ОРИТ, *A. flavus* и *A. niger* встречаются редко. Летальность при инвазивном аспергиллезе у иммунокомпетентных больных в ОРИТ составляет 80–97% и достоверно не отличается от таковой у пациентов в ОРИТ с известными факторами риска, например нейтропенией.

Кроме того, вспышки внутрибольничного инвазивного аспергиллеза у иммунокомпетентных больных в других отделениях могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами систем вентиляции, водоснабжения и пр.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих пациентов поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа выявляют до госпитализации и ятрогенной иммуносупрессии. При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких выявляют у 80–90% больных, придаточных пазух носа – у 5–10%.

207

Aspergillus spp. ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (≈3–30%), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек и пр.

Следует подчеркнуть, что у иммунокомпрометированных больных выраженность симптомов не отражает тяжести течения болезни. Поэтому у пациентов с факторами риска обязательными являются раннее выявление клинических признаков и немедленное проведение диагностических мероприятий.

При нейтропении наиболее частыми клиническими признаками инвазивного аспергиллеза являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38°C длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка.

Клинические признаки обычно появляются после 10–12 дней агранулоцитоза. У 10–15% больных повышение температуры тела не отмечают. Иногда проявления инвазивного аспергиллеза напоминают признаки

тромбоза ветвей легочной артерии: внезапно возникшие боли в груди и одышка. Летальность при инвазивном аспергиллезе при нейтропении составляет 35–60% и зависит от времени начала лечения и восстановления нейтрофилопоза.

Особенностями клинических проявлений инвазивного аспергиллеза у реципиентов аллогенных ТКСК по сравнению с таковыми у больных нейтропенией являются развитие их в поздние сроки после трансплантации, очень быстрое прогрессирование, нередко отсутствие лихорадки у получающих стероиды больных, а также очень высокая (>50%) частота поражения экстрапульмональных органов, особенно ЦНС. Кроме того, летальность при инвазивном аспергиллезе у реципиентов аллоТКСК существенно выше, чем у больных нейтропенией, и составляет 80 – 90%.

У реципиентов трансплантатов легких аспергиллезный трахеобронхит обычно развивается в первые 3 мес после трансплантации. Возможно развитие не только язвенного трахеобронхита, но и некротизирующего поражения дыхательных путей с формированием бронхоплеврального свища. Обычно в процесс вовлекается анастомоз. Повышение температуры тела не характерно.

Следует отметить, что при аспергиллезном трахеобронхите возможна также гематогенная диссеминация с поражением ЦНС и внутренних органов. Инвазивный аспергиллез легких развивается обычно позднее, чем язвенный трахеобронхит, в среднем через 6 мес после трансплантации. В отличие от реципиентов трансплантатов других солидных органов у данных пациентов инвазивный аспергиллез может развиваться более чем через год после трансплантации.

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких неспецифичны: лихорадка, кашель, боли в груди, дыхательная недостаточность. Частота гематогенной диссеминации составляет 22%. Наиболее часто поражается ЦНС. Инвазивный аспергиллез легких – значительно более тяжелое осложнение, чем аспергиллезный трахеобронхит. Эффективность лечения инвазивного аспергиллеза после трансплантации легких составляет 26–41%, аспергиллезного трахеобронхита – 71–82%.

После трансплантации сердца наиболее часто поражаются легкие (76%), при диссеминации (24%) чаще всего вовлекается ЦНС, реже – почки, сердце, щитовидная железа, желудок, кожа и пр. Респираторные симптомы (кашель, плевральные боли, кровохарканье, одышка) отмечены у 88% больных, дыхательная недостаточность с необходимостью проведения ИВЛ возникает у 41%. Различные неврологические симптомы отмечались у 24% больных. Специфический медиастинит развивается редко. При диссеминации инвазивного аспергиллеза большинство реципиентов трансплантатов сердца умирает.

Для реципиентов трансплантатов печени характерна очень высокая частота экстрапульмональной диссеминации (≈50%). Описаны

интраабдоминальные варианты инфекции. Летальность при инвазивном аспергиллезе у реципиентов трансплантатов печени достигает 90%.

При ХГБ типичные проявления локального и системного воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. При инвазивном аспергиллезе клинические проявления инфекции не выявляют у 30% больных ХГБ. Лихорадку отмечают только у 20%. Нередко единственным проявлением заболевания являются изменения на рентгенограмме. Примерно у половины больных не определяется лейкоцитоз или увеличение СОЭ.

При ХГБ часто встречается сочетание инвазивного аспергиллеза с бактериальными инфекциями, в т. ч. нокардиозом, поэтому идентификация возбудителя имеет важное значение. Для инвазивного аспергиллеза, обусловленного *A. nidulans* (*A. nidulellus*), характерна манифестация после успешного лечения бактериальной инфекции. В отличие от пациентов с нейтропенией у больных ХГБ инвазивный аспергиллез часто протекает не остро, а хронически. Чаще возникает локальное, а не гематогенное распространение процесса. Характерно поражение костей и мягких тканей, хотя в патологический процесс могут вовлекаться ЦНС, внутренние органы и кожа.

При СПИДе инвазивный аспергиллез сопровождается поражением легких у 85% больных, двух и более органов – у 16%, экстрапульмональными проявлениями инфекции – у 25%. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка (85–95%), кашель (70–97%), одышка (66–80%), плевральные боли (20–27%), кровохарканье (15–17%), а также анорексия и снижение массы тела (13%). Кровохарканье более характерно для кавернозных вариантов аспергиллеза легких.

209

У больных в ОРВИ клинические признаки инвазивного аспергиллеза чрезвычайно неспецифичны. Рефрактерная к антибиотикам лихорадка отмечается лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируется поздно, нередко посмертно.

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет около 5–10% от числа всех случаев инвазивного аспергиллеза. Основным возбудителем острого инвазивного риносинусита является *A. flavus* в отличие от пульмонального или диссеминированного аспергиллеза, где преобладает *A. fumigatus*. Кроме *Aspergillus* spp., возбудителями микотического риносинусита могут быть зигомикеты, *Fusarium* и *Scedosporium* spp. Этот вариант аспергиллеза развивается преимущественно у больных гемобластозами с длительной постцитостатической нейтропенией и апластической анемией, а также у реципиентов аллотКСК. У других категорий иммуносупрессированных больных этот вариант инфекции

возникает редко, чаще развивается хронический инвазивный аспергиллезный риносинусит.

Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны. Их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпьев. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки, нарушается сознание.

Гематогенная диссеминация – частое осложнение прогрессирующего аспергиллеза у больных с тяжелой иммуносупрессией, в т. ч. с длительным агранулоцитозом, РТПХ III–IV ст., высокодозной терапией стероидами и пр. У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро. При этом могут поражаться все органы и ткани (наиболее часто головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр.). Летальность при диссеминированном аспергиллезе достигает 90%.

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (50–99%) и нередко выявляется лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации и распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС широко варьирует (3–30%) у разных категорий больных и зависит от степени иммуносупрессии.

Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга. Менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны.

Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных инвазивным аспергиллезом другой локализации. Дифференциальную диагностику следует проводить с бактериальными абсцессами, туберкулезом, токсоплазмозом, лимфомой, а также с другими микотическими поражениями ЦНС.

Диссеминация с поражением кожи (5–20%) проявляется быстро увеличивающимися макулопапулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре.

При поражении щитовидной железы (3–15%) обычно возникают локализованные абсцессы либо диффузное увеличение органа.

Аспергиллезный остеомиелит может возникать вследствие гематогенной диссеминации (позвонки, череп, длинные кости), а также распространения инфекции из придаточной пазухи (мастоидит, поражение орбиты). Аспергиллезный остеомиелит относительно часто развивается при ХГБ. Клинические проявления неспецифичны и неотличимы от бактериального остеомиелита.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Аспергиллезный перикардит может возникать при распространении инфекции из легкого, а также вследствие гематогенной диссеминации. У большинства больных развиваются симптомы инфекционного перикардита, у 30% – тампонада перикарда. Аспергиллезный перикардит обычно заканчивается летальным исходом. Диагноз подтверждается выявлением возбудителя или специфического антигена при исследовании перикардиальной жидкости.

Язвенное поражение ЖКТ обычно появляется в терминальный период инвазивного аспергиллеза у больных гемобластозами, апластической анемией и реципиентов аллотКСК. Основным проявлением являются тяжелые кровотечения, обычно с летальным исходом.

Прогноз. Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом. Адекватная терапия позволяет спасти примерно 50% больных. Летальность зависит от «фонового» заболевания или состояния, распространенности или локализации заболевания. Например, летальность реципиентов аллотКСК составляет 87%, больных острым лейкозом – 50%, при изолированном поражении легких – 60%, диссеминации или поражении ЦНС – 88%. Прогностически неблагоприятными факторами являются применение высоких доз глюкокортикостероидов перед выявлением аспергиллеза, сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

211

Диагностика. Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза – ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Клинические признаки заболевания неспецифичны, радиологические – недостаточно специфичны. Получение материала для микробиологического подтверждения диагноза часто затруднено в связи с тяжестью состояния больных и высоким риском возникновения тяжелых кровотечений.

Основные методы диагностики: выявление очагов поражения (КТ), микробиологическое подтверждение диагноза (микроскопия и посев респираторных субстратов), серологическая диагностика (определение галактоманнана в сыворотке крови).

Методы диагностики:

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

Основным методом радиологической диагностики инвазивного аспергиллеза легких является КТ в режиме высокого разрешения. В отличие от КТ результаты рентгенографии легких при инвазивном аспергиллезе обычно неспецифичны. Раннее выявление признаков заболевания с помощью этого метода часто невозможно.

Установлено, что систематическое применение КТ у больных с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии факторов риска и предполагаемых клинических признаков у иммунокомпрометированного больного показана КТ органов грудной полости в режиме высокого разрешения в течение 48 ч.

У гематологических пациентов с длительной нейтропенией возникновение рефрактерной к антибиотикам широкого спектра лихорадки продолжительностью более 96 ч или появление новых инфильтративных изменений на рентгенограмме свидетельствует о высокой вероятности инвазивного аспергиллеза.

«Ранними» КТ-признаками инвазивного аспергиллеза легких являются: мелкие (<2 см), связанные с сосудами округлые очаги, расположенные субплеврально, симптом «ореола», уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре.

По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют «поздние» признаки: очаги деструкции, полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Признаки плеврита обычно не определяют.

212

Симптом «ореола», характерный признак инвазивного аспергиллеза, является изображением зоны кровоизлияния и некроза вокруг очага микотического поражения легких. Обычно он возникает в течение первых 3–7 дней инвазивного аспергиллеза у больных агранулоцитозом. Следует отметить, что симптом «ореола» нельзя расценивать как патогномоничный признак инвазивного аспергиллеза. Он описан при поражениях легких, вызванных другими микотическими (*Fusarium*, *Pseudoallescheria* spp., зигомикетами) или бактериальными (*Pseudomonas* spp.) патогенами.

Наиболее часто симптом «ореола» выявляют у больных агранулоцитозом, реже – у других категорий иммунокомпрометированных пациентов, например реципиентов аллотКСК. Симптом «полумесяца» или «погремушки» считается проявлением образования полости в легких. У гематологических пациентов этот симптом обычно выявляют после завершения периода нейтропении. Симптом «полумесяца» также не является патогномоничным, но у больных нейтропенией он с высокой вероятностью свидетельствует об инвазивном аспергиллезе.

Частота выявления указанных симптомов различна. Например, одиночные фокусы поражения с симптомом «ореола» определяют у 30–60% больных инвазивным аспергиллезом легких, связь изменений с сосудами – у 25–50%, симптом «полумесяца» – у 6–10%, а неспецифические признаки (субплевральные очаги с нечеткими контурами, округлые фокусы уплотнения легочной ткани, альвеолярную инфильтрацию, изменения по типу «матового стекла») – у 50–80%.

Кроме того, следует учитывать динамику КТ-признаков инвазивного аспергиллеза. Наиболее характерный признак – симптом «ореола» – обычно выявляют в первую неделю болезни, «неспецифические» изменения – во вторую, симптом «полумесяца» – в третью. Поэтому КТ-исследование следует проводить рано, в течение 12–48 ч после появления первых признаков инвазивного аспергиллеза.

Эффективность КТ в диагностике инвазивного аспергиллеза легких весьма велика. Например, у реципиентов трансплантатов ТКСК прогностическое значение отрицательного результата КТ легких с высоким разрешением составляет 97%, т. е. отсутствие КТ-признаков практически исключает возможность инвазивного аспергиллеза легких у данных пациентов.

Если же у больных с высоким риском инвазивного аспергиллеза сохраняются необъясненные признаки инфекции, то показано повторное КТ легких через 5–7 дней. С другой стороны, у иммунокомпетентных больных без типичных факторов риска, например у пациентов в ОРИТ, симптомы «ореола» и «полумесяца» при КТ обычно не выявляют, а отмечают «неспецифические» изменения.

При *аспергиллезе придаточных пазух носа* обычная рентгенография неэффективна и не позволяет провести дифференциальную диагностику с бактериальным синуситом. При КТ обычно определяют локальную деструкцию костей придаточных пазух носа и вовлечение в патологический процесс мягких тканей.

21

КТ-признаками *аспергиллезного поражения головного мозга* являются единичные или множественные абсцессы, окруженные зоной отека и усиливаемые при контрастировании. Обычно церебральный аспергиллез развивается вследствие гематогенной диссеминации, значительно реже – в результате прямого распространения при поражении синусов, глаза и пр. Менингит возникает редко, поражение спинного мозга – чрезвычайно редко.

Важный метод ранней диагностики инвазивного аспергиллеза – определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad составляют 70–90%. Диагностическим является выявление галактоманна при повторном исследовании. Частота ложноположительных результатов при использовании *Platelia Aspergillus* у больных без инвазивного аспергиллеза составляет 1–18%. Ложноположительные результаты чаще выявляют в первые 10 дней после цитостатической химиотерапии и 30 дней после трансплантации костного мозга. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых.

Развитие ложноположительных реакций связывают с эмпирической антифунгальной терапией, применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием

галактоманнана в продуктах питания (крупа, макароны), перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий и других микромицетов. Диагностическая эффективность определения галактоманнана повышается при скрининге 2–3 раза в неделю во время высокого риска развития инвазивного аспергиллеза. При этом у большинства больных галактоманнан методом *Platelia Aspergillus* выявляют на 4–8 дней ранее первых клинических и рентгенографических признаков заболевания.

Определение специфических антител в сыворотке крови для диагностики острого инвазивного аспергиллеза не применяют в связи с нарушением их продукции у данной категории больных. Однако этот метод имеет диагностическое значение при хроническом некротизирующем аспергиллезе и аспергилломе.

Характерным признаком инвазивного аспергиллеза является выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным инвазивным аспергиллезом легких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у большинства таких пациентов невозможно. Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает у больного инвазивного аспергиллеза. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлуором белым. Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

214

При гистологическом исследовании материала от больных аспергиллезной пневмонией обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты. *Aspergillus* spp. в тканях хорошо окрашиваются гематоксилином и эозином. Гифы *Aspergillus* spp., 2–3 мкм в диаметре, разрастаются радиально от центрального фокуса в виде «кустарника». Характерно дихотомическое ветвление под углом 45°. В отличие от возбудителей зигомикозов мицелий *Aspergillus* spp. септированный. С другой стороны, *Aspergillus* spp. в гистологических препаратах иногда трудно отличить от возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* spp. и др.). Поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Все *Aspergillus* spp., выделенные в культуре из любых биосубстратов от иммунокомпromетированных больных, должны быть определены до вида. Выделение у больного с факторами риска, характерными клиническими и КТ-признаками с высокой вероятностью свидетельствует об инвазивном аспергиллезе. С другой стороны, выделение *A. niger* из респираторных биосубстратов часто свидетельствует не об инвазивном процессе, а о колонизации дыхательных путей. *A. terreus* у разных категорий больных составляет 3–16% возбудителей инвазивного аспергиллеза и отличается устойчивостью к амфотерицину В.

Кроме того, сниженная чувствительность к амфотерицину В характерна для *A. nidulans* (*A. nidulellus*), который часто выявляют у больных ХГБ. При длительной антифунгальной терапии следует учитывать возможность развития вторичной резистентности *A. fumigatus* к итраконазолу.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

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

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

Инвазивный аспергиллез легких: КТ- и рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением *Aspergillus* spp. при микроскопии, гистологическом исследовании и (или) посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ или выявлением антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа: КТ- и рентгенографические признаки инвазивного микоза придаточных пазух носа в сочетании с выявлением *Aspergillus* spp. при микроскопии, гистологическом исследовании и (или) посеве отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух.

Особенности диагностики инвазивного аспергиллеза у разных категорий больных

У пациентов с нейтропенией важными условиями ранней диагностики инвазивного аспергиллеза легких являются КТ в режиме высокого разрешения и определение галактоманнана в сыворотке крови, которое в период высокого риска заболевания следует проводить 2 раза в неделю. У некоторых пациентов на раннем этапе инвазивного аспергиллеза клинические проявления, в т. ч. высокая температура тела, могут отсутствовать, у других отмечают частичный ответ на антибактериальную терапию.

При выявлении галактоманнана показаны КТ легких и проведение других диагностических мероприятий, повторение теста *Platelia Aspergillus*. Диагностическая чувствительность теста *Platelia Aspergillus* при нейтропении высока – 85–90%, ложноположительные реакции чаще отмечают у маленьких детей, при использовании пиперациллина/тазобактама и некоторых продуктов питания, например макарон, лапши и пр.

У реципиентов ТКСК основными методами диагностики инвазивного аспергиллеза легких являются КТ в режиме высокого разрешения и систематическое определение галактоманнана в сыворотке крови. Диагностическое значение определения галактоманнана в других биосубстратах (БАЛ, СМЖ и

пр.) изучается. Выявление *Aspergillus* spp. в любых респираторных субстратах (мокрота, БАЛ и пр.) реципиентов ТКСК с высокой вероятностью свидетельствует об инвазивном аспергиллезе.

У реципиентов трансплантатов легких диагностика инвазивного аспергиллеза затруднена в связи с высокой частотой сопутствующих патологических процессов (бактериальные инфекции, отторжение трансплантата), неспецифичностью клинических проявлений и распространенностью микотической колонизации дыхательных путей после трансплантации. Основой диагностики аспергиллезного трахеобронхита является выявление при бронхоскопии специфических изменений (эритема, изъязвление, псевдомембранозные изменения) и возбудителя в БАЛ.

Диагноз инвазивного аспергиллеза легких устанавливают на основании клинических и радиологических признаков в сочетании с выявлением возбудителя из респираторных субстратов.

Диагностическое значение определения галактоманна в сыворотке крови у этих больных не определено. Исследователи отмечают высокую частоту ложноположительных реакций в ранние сроки после трансплантации. При рентгенографии признаки уплотнения легочной ткани выявляют в 40% случаев, кавернозные изменения – в 30%, очаговые поражения – в 30%. Диагностическая эффективность КТ легких выше, чем рентгенографии, но при аспергиллезном трахеобронхите специфические изменения обычно не выявляют. Диагностическая чувствительность бронхоскопии с микроскопией и посевом БАЛ невысока и составляет 17–58%.

У реципиентов трансплантатов сердца инвазивный аспергиллез следует исключить при любой пульмональной инфекции. Частота прижизненной диагностики инвазивного аспергиллеза у них составляет 78%, медиана продолжительности диагностики после появления первых клинических признаков – 6 дней. При рентгенографии двустороннее поражение легких выявляют в 51% случаев, инфильтрацию легочной ткани – в 76%, кавернозные изменения – в 46%, узелковые – в 41%, признаки плеврита – в 34%.

Диагностическое значение определения галактоманна в сыворотке крови у этих больных изучено недостаточно. Основными методами подтверждения диагноза являются микроскопия и посев БАЛ и биоптатов из очагов поражения. Чувствительность исследования БАЛ составляет 85%, трансторакальной биопсии – 50%, открытой биопсии – 50%, мокроты – 45%.

У реципиентов трансплантатов печени особенностью диагностики инвазивного аспергиллеза является низкая диагностическая чувствительность определения галактоманна в сыворотке крови, составляющая 50–55%. Поэтому, как и у других реципиентов трансплантатов солидных органов, основными методами подтверждения диагноза являются микроскопия и посев БАЛ, мокроты и пр.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

У больных СПИДом рентгенологические проявления инвазивного аспергиллеза разнообразны. Наиболее часто отмечают локализованные или диффузные инфильтративные изменения (73%), полости (34%), узелки (14%), увеличение лимфатических узлов (11%) и жидкость в плевральной полости (7%). Инфильтративные изменения в легких обычно локализованные, диффузные встречаются реже и требуют исключения пневмонии, обусловленной *Pneumocystis jiroveci* и CMV. Полости чаще толстостенные, располагаются в верхних отделах легких.

Образование полостей у ВИЧ-инфицированных больных может быть вызвано различными бактериальными патогенами, микромицетами и микобактериями, а также возникать вследствие новообразования или васкулита. Однако у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза (например, при содержании CD4⁺-лимфоцитов в крови менее 50 клеток/мм³) возникновение полостей в легких редко бывает обусловлено микобактериями, поскольку кавернозный туберкулез характерен для более ранних стадий СПИДа.

Особенностью микробиологической диагностики инвазивного аспергиллеза у этих больных является высокая частота микотической колонизации дыхательных путей. Исследование мокроты не является чувствительным или специфичным методом диагностики. Например, выявление *Aspergillus* spp. в мокроте отмечали у 4% ВИЧ-инфицированных больных, при этом инвазивный аспергиллез выявили у 10% пациентов, а колонизацию – у 90%. Поэтому важное значение имеют исследование биоптатов и БАЛ, наличие у больных факторов риска, например, выраженной нейтропении.

Вместе с тем выявление *Aspergillus* spp. в мокроте ВИЧ-инфицированных детей с высокой вероятностью свидетельствует об инвазивном аспергиллезе. Диагностическое значение определения галактоманна в сыворотке крови у этих больных изучено недостаточно. В связи с относительно медленным течением инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных необходимо микробиологическое подтверждение диагноза. Эмпирическую антифунгальную терапию в отличие от пациентов с нейтропенией и реципиентов ТКСК не проводят.

У иммунокомпетентных больных в ОРИТ инвазивный аспергиллез диагностируют в большинстве случаев поздно, нередко посмертно. Клинические и рентгенологические признаки заболевания неспецифичны. При КТ легких симптом «ореола» отмечают у менее четверти больных. Примерно у половины пациентов выявляют очаги деструкции и полости в легких, но специфичность этих признаков невелика. Есть данные о диагностической эффективности выявления галактоманна методом *Platelia Aspergillus*, хотя его специфичность и чувствительность у этих больных пока не определены.

Прогноз. При инвазивном аспергиллезе легких летальность без лечения достигает 100%. При лечении она составила в 1960–1995 гг. 86%, в настоящее время – около 50%. Кроме раннего адекватного лечения, важное значение имеет заболевание или состояние, на фоне которого развился инвазивный аспергиллез. Например, эффективность лечения остается низкой – менее 20% у реципиентов аллотКСК и печени, а также у больных СПИДом.

Важные условия успешного лечения – завершение периода нейтропении и устранение (снижение выраженности) ятрогенной иммуносупрессии. Наконец, летальность значительно увеличивается при гематогенной диссеминации, особенно с поражением ЦНС.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа является тяжелым заболеванием. Летальность при нем варьирует от 20% у больных с ремиссией острого лейкоза до 70–90% у пациентов с рецидивом острого лейкоза и реципиентов аллотКСК.

Лечение инвазивного аспергиллеза легких состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического вмешательства. При выявлении диагностических признаков инвазивного аспергиллеза (см. подраздел «Критерии диагностики») лечение должно быть начато как можно быстрее.

Кроме лечения установленного заболевания, возможно назначение эмпирической (высокий риск инвазивного аспергиллеза, есть предполагаемые клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной (высокий риск инвазивного аспергиллеза, есть предполагаемые лабораторные признаки, но нет клинических признаков) терапии, а также первичной и вторичной профилактики.

Выбор противогрибкового препарата

Инвазивный аспергиллез легких

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

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг/сут до стабилизации состояния больного, затем итраконазол по 400 мг/сут в течение 2–6 мес;
- липидный амфотерицин В по 3–5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут;
- у клинически стабильных больных – итраконазол (раствор для приема внутрь) по 600 мг/сут – 4 дня, затем по 400 мг/сут в течение 2–6 мес.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Комбинированная терапия: каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В.

Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза является вориконазол, альтернативными – каспофунгин, стандартный или липидный амфотерицин В. При неэффективности начальной терапии возможно применение каспофунгина в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В. Комбинированную терапию в качестве лечения первой линии используют у больных с очень плохим прогнозом, например при аллоТКСК или тяжелой апластической анемии. Итраконазол обычно назначают после стабилизации состояния больного.

Обычно начинают с внутривенного введения вориконазола. При стабильном состоянии пациента возможно применение таблетированной формы препарата. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий (см. раздел 3.1.2). Например, не следует назначать вориконазол больным, получающим рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Каспофунгин назначают как в качестве монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом или липидным амфотерицином В.

Применение амфотерицина В ограничивают дозозависимая нефротоксичность, инфузионные реакции и недостаточная эффективность. В настоящее время амфотерицин В уступил свое место более эффективным и безопасным препаратам – вориконазолу и каспофунгину.

При лечении инвазивного аспергиллеза стартовая доза амфотерицина В у больных, не получающих циклоспорин А, обычно составляет 1,0 мг/кг/с. При прогрессировании заболевания и хорошей переносимости препарата возможно повышение его дозы до 1,5 мг/кг/с. У получающих циклоспорин А пациентов рекомендуют применение других альтернативных препаратов, в т. ч. каспофунгина или липидных амфотерицинов В. При необходимости использования амфотерицина В у таких больных его стартовая доза составляет 0,8 мг/кг/с с последующим повышением до 1,0 мг/кг/с. В этом случае показано тщательное мониторирование функции почек и уровня циклоспорина в сыворотке крови.

Для снижения нефротоксичности применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отмену других нефротоксичных препаратов. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют. Однако при хроническом гемодиализе амфотерицин В применяют в обычной дозе – 1–1,5 мг/кг/с.

Липидный комплекс амфотерицина В назначают вместо обычного амфотерицина В при почечной недостаточности, неэффективности стандартного амфотерицина В, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакций на внутривенную инфузию.

Позаконазол используется при неэффективной начальной терапии.

Итраконазол обычно назначают при стабилизации состояния больного после начального применения вориконазола, амфотерицина В или каспофунгина. В связи с вариабельной биодоступностью капсул итраконазола рекомендуют применение раствора этого препарата для перорального приема.

Кроме того, итраконазол назначают при стабильном состоянии больного и отсутствии предикторов летального исхода в момент диагностики инвазивного аспергиллеза.

При назначении итраконазола необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Например, одновременное применение рифампицина и других индукторов ферментов цитохрома Р-450 резко снижает концентрацию итраконазола в плазме и тканях. Дозу циклоsporина А при назначении итраконазола следует уменьшить вдвое, а затем тщательно мониторировать уровень циклоsporина А в плазме (см. раздел 3.1.2).

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

220 Положительные особенности *комбинированной антифунгальной терапии* – возможное повышение эффективности, обусловленное различными механизмами действия препаратов, различиями в фармакокинетике и фармакодинамике, уменьшение токсичности антимикотиков, продолжительности лечения, риска развития резистентности возбудителей, увеличение спектра действия при эмпирической терапии. Вместе с тем эффективность комбинированной терапии не доказана в контролируемых исследованиях, а одновременное применение новых антимикотиков значительно увеличивает стоимость лечения.

В ретроспективных исследованиях показано, что при рефрактерном к липосомальному амфотерицину В инвазивном аспергиллезе эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным амфотерицином В составила 46 – 60%. В другом ретроспективном исследовании комбинированная терапия вориконазолом и каспофунгином у больных с рефрактерным при начальной терапии инвазивным аспергиллезом приводила к достоверному повышению выживаемости больных и снижению атрибутивной летальности.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков и завершения периода нейтропении. Обычная продолжительность антифунгальной терапии – не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией, например при РТПХ у реципиентов аллоТКСК, необходимо более длительное лечение.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Устранение или снижение выраженности действия факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией нейтропении, отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров. Описаны случаи эффективного применения гамма-интерферона.

Хирургическое лечение. Основными показаниями к хирургическому лечению, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого являются высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Кроме того, удаление одиночных очагов поражения легких показано для снижения риска развития рецидива инвазивного аспергиллеза во время высокодозной цитостатической терапии или аллоТКСК. Наконец, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза.

Массивное легочное кровотечение является непосредственной причиной летального исхода у 10–15% умерших иммуноскомпрометированных больных с инвазивным аспергиллезом. Основной причиной легочных кровотечений при инвазивном аспергиллезе считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus spp.* поражение сосудов.

Легочные кровотечения обычно возникают при завершении периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах аспергиллезной инфекции. Если такие очаги расположены вблизи легочной артерии и ее ветвей, то перфорация стенки сосуда может вызвать тяжелое кровотечение. Поэтому при выявлении аспергиллезных очагов вблизи крупных сосудов показана хирургическая операция до завершения периода нейтропении. Установлено, что частота осложнений при оперативном вмешательстве, например при лобэктомии, во время нейтропении невелика. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжить применение антимикотиков.

Установлено, что удаление одиночных очагов поражения легких совместно с вторичной антифунгальной профилактикой снижает риск рецидива инвазивного аспергиллеза во время последующей высокодозной цитостатической терапии или аллоТКСК. В этих случаях хирургическое вмешательство проводят после завершения периода нейтропении и стабилизации состояния больного на фоне антифунгальной терапии.

Наконец, получение материала из периферически расположенного очага поражения может способствовать установлению диагноза, особенно при неэффективности других диагностических мероприятий. Обычно проводят торакоскопическую резекцию очага.

При микозах легких, обусловленных резистентными к антимикотикам возбудителями, например при зигомикозе, удаление очага поражения является важнейшим условием успешного лечения.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа. Лечение состоит из антифунгальной терапии, хирургического вмешательства и уменьшения иммуносупрессии. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Обычно сначала используют вориконазол или липидный амфотерицин В, в качестве альтернативы – каспофунгин и амфотерицин В, а после стабилизации состояния больного – итраконазол. При неэффективности начального лечения используют сочетание вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина. Продолжительность применения антимикотиков зависит от клинической ситуации и обычно превышает 3 мес. При подостром или хроническом течении аспергиллеза придаточных пазух носа антифунгальную терапию можно начинать с назначения итраконазола.

Показано хирургическое удаление некротизированных тканей, хотя радикальное хирургическое вмешательство может сопровождаться тяжелыми осложнениями и не повышает общую эффективность лечения. Исход аспергиллезного синусита значительно зависит от завершения нейтропении и иммуносупрессии. Без адекватной антифунгальной терапии, купирования нейтропении и иммуносупрессии распространенность поражения увеличивается, в процесс вовлекаются орбита и головной мозг, после чего вероятность излечения невелика.

Выбор противогрибкового препарата

222

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- липидный амфотерицин В – 3–5 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут;
- комбинированная терапия – сочетания каспофунгина и вориконазола или каспофунгина и липосомального амфотерицина В;
- у клинически стабильных больных или при хроническом течении заболевания – итраконазол (раствор для перорального приема) по 600 мг/сут 4 дня, затем по 400 мг/сут;
- хирургическое лечение;
- устранение или снижение выраженности действия факторов риска.

Аспергиллез головного мозга. Лечение остается малоэффективным. Большинство больных умирает. Церебральный аспергиллез обычно является манифестацией диссеминированного заболевания, характеризуется неспецифическими симптомами и поздней диагностикой. Кроме того,

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

поступление антимикотиков в очаг поражения часто затруднено в связи с низкой пенетрацией некоторых препаратов через ГЭБ и окклюзией сосудов ангиоинвазивными *Aspergillus spp.*

При лечении аспергиллеза ЦНС необходимо учитывать особенности фармакокинетики антимикотиков. Амфотерицин В плохо проникает в СМЖ и ткань головного мозга. Липосомальный амфотерицин В плохо проникает в ликвор, но при использовании в больших дозах может создавать высокие концентрации в ткани головного мозга. Липофильный итраконазол также плохо проникает в СМЖ, создает низкие концентрации в тканях головного мозга. Высокомолекулярный каспофунгин также плохо проникает в СМЖ, создает низкие концентрации в тканях головного мозга. Только вориконазол создает высокие концентрации как в СМЖ, так и в тканях головного мозга.

Эффективность применения вориконазола при аспергиллезе ЦНС зависит от основного заболевания и варьирует от 16% у реципиентов аллотКСК до 54% у больных гемобластозами.

Препаратом выбора является вориконазол, альтернативными – липосомальный амфотерицин В в высоких дозах и каспофунгин. При неэффективности вориконазола используют сочетания вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина.

Итраконазол назначают после стабилизации состояния больных.

Лечение продолжают до стойкой стабилизации неврологического статуса и размеров очагов поражения, выявленных при КТ или МРТ головного мозга (отсутствие редукции размеров очагов в течение 3 мес терапии). Обычная продолжительность антифунгальной терапии – не менее 6–12 мес.

Открытое или стереотаксическое хирургическое вмешательство с удалением очага поражения или дренированием абсцесса является важным компонентом успешного лечения аспергиллеза ЦНС. Вместе с тем возможность его проведения определяется тяжестью состояния больного, количеством и локализацией очагов поражения и пр.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

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

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В по 5–15 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут;
- каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

- комбинированная терапия – сочетания вориконазола и липосомального амфотерицина В или вориконазола и каспофунгина;
- хирургическое лечение;
- устранение или снижение выраженности факторов риска.

Аспергиллезный остеомиелит. Важным условием успешного лечения является хирургическое удаление пораженных тканей. Кроме того, хирургическое вмешательство позволяет верифицировать диагноз.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- итраконазол – раствор для перорального приема по 400 мг/сут;
- вориконазол – 400 мг/сут.

Альтернативный препарат. амфотерицин В по 0,8–1,0 мг/кг/сут в течение 2–4 нед, затем по 0,5 мг/кг/сут или по 1 мг/кг через день.

224

Препаратом выбора для антифунгальной терапии аспергиллезного остеомиелита является итраконазол, концентрация которого в костях в 2–3 раза выше, чем в плазме. Амфотерицин В не так хорошо проникает в кости, его применяют как альтернативный препарат. Роль новых антимикотиков (вориконазол, каспофунгин) и липидных амфотерицинов В в лечении аспергиллезного остеомиелита недостаточно определена. Антифунгальная терапия должна быть длительной. Обычно она длится 6–18 мес.

Особенности лечения инвазивного аспергиллеза у разных категорий больных

У реципиентов аллотКСК эффективность лечения инвазивного аспергиллеза остается неудовлетворительной. При использовании амфотерицина В общая летальность составляет 90%, при лечении более 2 нед – 77%. По другим данным, при использовании амфотерицина В выживаемость в течение года у реципиентов аллотКСК с инвазивным аспергиллезом составила 7%, без аспергиллеза – 54%.

Предикторами летального исхода являются прогрессирующая РТПХ, высокие дозы стероидов (преднизолон $\leq 2,0$ мг/кг/с) и выраженная моноцитопения ($\geq 0,12 \times 10^9/\text{л}$) во время выявления аспергиллеза. Применение амфотерицина В у этих пациентов не рекомендуется. Показаны назначение вориконазола, а при его неэффективности в течение 4–7 сут – комбинированная терапия. Применение антимикотиков следует продолжать до завершения выраженной иммуносупрессии, т. е. до купирования прогрессирующей РТПХ, прекращения использования высоких доз стероидов и пр.

У реципиентов трансплантатов легких лечение аспергиллеза зависит от варианта инфекции. При аспергиллезном трахеобронхите эффективны

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

вориконазол, ингаляции обычного амфотерицина В или липидного амфотерицина В и хирургическое удаление некротизированных тканей в зоне поражения. Продолжительность лечения такого комбинированного лечения обычно составляет около 3 мес, но может потребоваться более продолжительная терапия.

При инвазивном аспергиллезе проводится длительная интенсивная антифунгальная терапия. Препаратом выбора является вориконазол, альтернативными препаратами – каспофунгин и липидный амфотерицин В.

После успешной терапии обычно назначают антифунгальную профилактику рецидива. Колонизация дыхательных путей (выявление *Aspergillus* spp. в мокроте или БАЛ при отсутствии клинических, радиологических и эндоскопических признаков инфекции) свидетельствует о высоком риске развития инвазивного аспергиллеза. Поэтому больных с колонизацией дыхательных путей обычно лечат вориконазолом или итраконазолом в сочетании с ингаляцией обычного или липидного амфотерицина В в течение 3 мес с последующим повторным обследованием.

У реципиентов трансплантатов печени показанием к началу антифунгальной терапии считается выявление септированного мицелия или *Aspergillus* spp. не только в мокроте и БАЛ, но и в других субстратах, например в отделяемом из дренажей.

Амфотерицин В не применяют в связи с использованием циклоспорина А или такролимуса, частым нарушением функции почек и печени. Основными препаратами являются вориконазол, каспофунгин и липидный амфотерицин В. Следует учесть, что при нарушении функции печени необходима модификация дозы каспофунгина. Кроме того, может потребоваться определение уровня вориконазола в плазме крови.

225

Эффективность лечения инвазивного аспергиллеза после трансплантации сердца составляет в среднем 50% (по разным сведениям – от 11 до 78%). Важным предиктором летального исхода является диссеминация процесса. Как и у реципиентов других солидных органов, может потребоваться длительная антифунгальная терапия в связи с риском развития рецидива.

Важная особенность лечения инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки – предотвращение нефротоксичности лечения. При использовании вориконазола следует учитывать необходимость уменьшения дозы циклоспорина А и преднизолона (см. раздел 3.1.2). Кроме того, при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 30–50 мл/мин) следует использовать вориконазол для перорального приема.

При назначении итраконазола также следует на 50% уменьшить дозу циклоспорина А и мониторировать его уровень в плазме. Каспофунгин

можно применять у больных с почечной недостаточностью без модификации дозы. Применение амфотерицина В не рекомендуют из-за нефротоксичности препарата. Использование липидного амфотерицина В также может сопровождаться нефротоксичностью. Как и у других реципиентов трансплантатов, при возможности следует уменьшить выраженность иммуносупрессии, особенно снизить дозу глюкокортикостероидов.

У больных ХГБ препаратом выбора при лечении инвазивного аспергиллеза является вориконазол, альтернативными – каспофунгин и амфотерицин В. Обычно необходима длительная многомесячная антифунгальная терапия. Для успешного лечения инвазивного аспергиллеза у больных ХГБ важное значение имеет определение вида возбудителя. *A. nidulans* отличается низкой чувствительностью к амфотерицину В. При инфекции, обусловленной *A. nidulans*, необходимо более продолжительное применение антимикотиков и чаще требуется хирургическое лечение.

У ВИЧ-инфицированных больных летальность при остром инвазивном аспергиллезе составляет 72–81%, медиана выживаемости после установления диагноза – 10 мес. Основными факторами, влияющими на исход заболевания, являются раннее лечение и эффективная ВААРТ.

Антифунгальную терапию начинают с вориконазола. После стабилизации состояния больного возможно применение раствора итраконазола для приема внутрь. Итраконазол в качестве начальной терапии используют только у больных с умеренной иммуносупрессией. Обычный и липидный амфотерицин В, каспофунгин являются альтернативными препаратами.

При неэффективности вориконазола используют каспофунгин или комбинированную терапию. Поскольку такие пациенты обычно используют несколько лекарственных средств, следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия (см. раздел 3.1.2).

Применение антимикотиков должно быть длительным. Безопасная отмена препаратов возможна после 6 мес эффективной ВААРТ, которая является обязательным условием успешного лечения инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных больных. Если ВААРТ начинают после достижения ремиссии инвазивного аспергиллеза, то необходимо учитывать возможность развития синдрома воспалительного восстановления иммунитета.

Важные условия снижения летальности при инвазивном аспергиллезе – эмпирическая и превентивная антифунгальная терапия, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза и предполагаемыми его клиническими признаками до получения лабораторного подтверждения. Установлена эффективность эмпирической антифунгальной терапии при рефрактерной к антибиотикам фебрильной нейтропении. В других случаях эффективность такого применения антимикотиков не определена.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

При принятии решения важное значение имеет определение риска развития инвазивного микоза у конкретного больного. Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков при низком риске развития инвазивных микозов может сопровождаться побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями, повышает стоимость лечения и способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам возбудителей.

У пациентов с нейтропенией показанием к эмпирической антифунгальной терапии является сочетание агранулоцитоза (количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и рефрактерной к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия лихорадки неясной этиологии продолжительностью более 4 сут.

В настоящее время препаратом для эмпирической антифунгальной терапии при фебрильной нейтропении является каспофунгин. Продолжительность эмпирической антифунгальной терапии должна составлять не менее 7 дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут.

227

Альтернативные препараты:

- липосомальный амфотерицин В – 1–3 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- амфотерицин В – 0,6–0,7 мг/кг/сут

Превентивную антифунгальную терапию проводят больным с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза при выявлении предполагаемых лабораторных и инструментальных признаков, например, аспергиллезного антигена в сыворотке крови и симптома «ореола» на КТ легких, еще до появления клинических признаков (лихорадки, кашля и пр.). Несмотря на то что превентивная антифунгальная терапия активно применяется в различных центрах, ее эффективность не доказана в контролируемых исследованиях. Препарат выбора не определен. Обычно используют применяемые в центре схемы лечения инвазивного аспергиллеза.

Превентивную антифунгальную терапию продолжают до исчезновения лабораторных и инструментальных признаков аспергиллеза и до завершения периода высокого риска развития аспергиллеза, например агранулоцитоза.

Следует отметить, что неоправданное превентивное применение антимикотиков при низком риске развития инвазивных микозов может сопровождаться побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями, повышает стоимость лечения и способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам возбудителей.

Препараты выбора:

- вориконазол в/в по 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем в/венно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или по 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;
- липосомальный амфотерицин В по 1–3 мг/кг/сут;
- амфотерицин В по 0,6–0,7 мг/кг/сут.

Профилактика рецидива. Основными методам предотвращения рецидива инвазивного аспергиллеза при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии, проведении ТКСК или сохранении выраженной иммуносупрессии являются применение антимикотиков и хирургическое удаление очагов поражения.

У гематологических и онкологических больных профилактику рецидива следует проводить после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, сопровождающейся нейтропенией или выраженной иммуносупрессией. Обычно используют вориконазол, итраконазол или каспофунгин. Применение азолов начинают после завершения применения цитостатиков, каспофунгина – после развития нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении ($>1,0 \times 10^9/\text{л}$) или выраженной иммуносупрессии.

Если прогнозируется длительная нейтропения, то используют гранулоцитарный (филграстим, ленограстим) или гранулоцитарно-макрофагальный (молграмостим) колониестимулирующие факторы. В период высокого риска целесообразно 2 раза в неделю определять галактоманнан в сыворотке крови. При положительном тесте проводят полное обследование, в т. ч. КТ легких, с последующей модификацией антифунгальной терапии.

Успешная ТКСК у перенесших инвазивный аспергиллез возможна только при длительном профилактическом применении антимикотиков. Частота рецидива инвазивного аспергиллеза без адекватной антифунгальной терапии превышает 50%. Кроме того, перед ТКСК показано хирургическое удаление одиночных очагов инфекции.

Основными препаратами являются вориконазол и раствор итраконазола для перорально приема. Амфотерицин В обычно применяют в период нейтропении. Длительное его использование затруднительно в связи с нефротоксичностью. Продолжительность вторичной профилактики определяется выраженностью РТПХ, применением стероидов и иммуносупрессоров, цитомегаловирусной инфекцией и т. п. Обычно она составляет около 12 мес.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

в период высокого риска целесообразно проводить регулярное, 2 раза в неделю, определение галактоманнана в сыворотке крови.

При СПИДе антифунгальную профилактику рецидива обычно проводят раствором итраконазола в дозе 400 мг/сут. Считается, что антифунгальная профилактика рецидива может быть безопасно прекращена при эффективной в течение 6 мес ВААРТ (количество $CD4^+$ -Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл./мкл).

Большим ХГБ после достижения ремиссии инвазивного аспергиллеза показана длительная (пожизненная) профилактика рецидива с помощью гамма-интерферона и раствора итраконазола по 5 мг/кг/сут.

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- амфотерицин В по 1,0 мг/кг через день;
- итраконазол – раствор для перорального приема по 5–7 мг/кг/сут;
- при длительной нейтропении: гранулоцитарный (филграстим, ленограстим) или гранулоцитарно-макрофагальный (молграмостим) колониестимулирующие факторы;
- при хронической гранулематозной болезни – гамма-интерферон по 50 мкг/м² подкожно 3 раза в нед.

229

Возможности первичной профилактики инвазивного аспергиллеза продолжают интенсивно изучать. Установлена эффективность первичной антифунгальной профилактики лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития инвазивного аспергиллеза: с длительной нейтропенией, например, при индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), реципиентов ТКСК и трансплантатов легких, больных ХГБ. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики инвазивного аспергиллеза не разработаны.

Важный компонент первичной профилактики инвазивного аспергиллеза у больных с длительной нейтропенией и реципиентов аллоТКСК – предотвращение контакта с возбудителем (использование палат с HEPA-фильтрами, обследование больничных помещений и системы вентиляции с последующим устранением источников возбудителя, изоляция больных с факторами риска в период косметического ремонта и пр.).

Единственным препаратом с доказанной эффективностью является позаконазол. Профилактическое применение полиенов (пероральное –

амфотерицина В, нистатина, внутривенное – амфотерицина В, ингаляционное – обычного и липидного амфотерицина В) неэффективно. Применение раствора итраконазола для перорального приема по 5–7 мг/кг/сут при высоком риске возникновения инвазивных микозов снижает частоту их развития и атрибутивную летальность, однако частые нежелательные явления и лекарственные взаимодействия затрудняют длительное использование этого препарата.

Эффективность и безопасность профилактического применения вориконазола и эхинокандинов изучаются. Эффективность же профилактического назначения стимуляторов кроветворения не доказана. Продолжительность использования антимикотиков при нейтропении определяется длительностью миелосупрессии. Для реципиентов аллоТКСК характерно позднее развитие инвазивного аспергиллеза, поэтому продолжительность антифунгальной профилактики должна быть значительно больше – от 3 до 9 мес.

Для первичной профилактики аспергиллеза у *реципиентов трансплантатов легких* используют ингаляции обычного амфотерицина В (первые 4 дня после трансплантации ежедневно, затем 25 мг в неделю) или липидного комплекса амфотерицина В (первые 4 дня после трансплантации ежедневно, затем 50 мг в неделю) в течение 3 мес. Другой режим первичной профилактики: ингаляции амфотерицина В с небулайзером (6 мл раствора по 1 мг/мл) 3 раза в день в течение 3 мес, затем 1 раз в день пожизненно.

Особое внимание следует обращать на больных муковисцидозом и пациентов с предшествующей трансплантации колонизацией *Aspergillus* spp. дыхательных путей. Альтернативным вариантом профилактики является применение вориконазола в таблетках по 200 мг/сут 2 раза в день или раствора итраконазола для приема внутрь по 5 мг/кг/сут. Системные антимикотики обычно продолжают использовать в течение 3–6 мес. Назначая азольные антимикотики, важно учитывать возможные лекарственные взаимодействия, в т. ч. с циклоспорином и такролимусом.

Установлено, что у *больных ХГБ* профилактическое применение гамма-интерферона (50 мкг/м² подкожно 3 раза в неделю) снижает частоту тяжелых инфекций на 70%. Кроме того, в контролируемых клинических исследованиях подтверждена эффективность профилактического применения итраконазола. Поэтому всем пациентам с ХГБ рекомендуют длительную первичную профилактику инвазивного аспергиллеза гамма-интерфероном и итраконазолом.

Методы первичной профилактики инвазивного аспергиллеза с доказанной эффективностью *при трансплантации печени* не разработаны. Применение обычного и липосомального амфотерицина В неэффективно. В центрах с высокой частотой инвазивного аспергиллеза, а также при наличии факторов риска (отторжение трансплантата, повторная трансплантация, применение диализа в ранний посттрансплантационный период, цитомегаловирусная инфекция) применяют вориконазол или раствор итраконазола.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

При трансплантации сердца рутинная первичная профилактика не показана. В центрах с высокой частотой инвазивного аспергиллеза применяют итраконазол в течение первых месяцев после трансплантации или в период выраженной иммуносупрессии.

Несмотря на то что рутинная антифунгальная профилактика у ВИЧ-инфицированных больных не показана, ее применение возможно при высоком риске развития инвазивного аспергиллеза, например при сочетании выраженной $CD4^+$ -лимфоцитопении и колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей.

5.4.2. Аспергиллез бронхов

Изолированный аспергиллез бронхов встречается редко, как правило, у ВИЧ-инфицированных больных и реципиентов трансплантатов легких. у онкогематологических пациентов развивается редко.

Возбудители: *A. fumigatus*, реже – *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и пр.

Факторы риска: СПИД, трансплантация легких, ятрогенная иммуносупрессия.

Клинические проявления. Выраженность и течение болезни зависят от степени иммуносупрессии, при нарастании которой возможно ее прогрессирование с развитием хронического некротизирующего аспергиллеза легких или гематогенной диссеминации и поражением головного мозга и внутренних органов. Клинические проявления неспецифичны: повышение температуры тела, кашель со скудной мокротой, в которой могут быть темные включения, и пр.

Обструктивный аспергиллез бронхов. Этот редкий вариант аспергиллеза обычно выявляют у ВИЧ-инфицированных больных. Для обструктивного аспергиллеза бронхов характерно минимальное поражение ткани дыхательных путей. Однако без лечения болезнь прогрессирует с развитием псевдомембранозного или язвенного трахеобронхита. Клиническими признаками обструктивного аспергиллеза бронхов являются повышение температуры тела, кашель, одышка, реже – кровохарканье.

На рентгенограммах выявляют ателектазы в нижних долях легких. Характерный признак заболевания – наличие в мокроте крупных мукоидных пробок, содержащих мицелий гриба рода *Aspergillus*. Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии, выявления характерной эндоскопической картины и *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве БАЛ.

Псевдомембранозный и язвенный трахеобронхит. Эти варианты аспергиллеза бронхов обычно развиваются у ВИЧ-инфицированных больных или реципиентов трансплантатов легких. У последних чаще поражается зона анастомоза. Клинические проявления неспецифичны: рефрактерное к антибиотикам повышение температуры тела, кашель, одышка и кровохарканье.

Диагностика. Рентгенография и КТ позволяют исключить инвазивное поражение легких, частота сочетания которого с аспергиллезным бронхитом может достигать 15–50%. Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии, при сочетании характерной эндоскопической картины (некротическое изъязвление, псевдомембранозные изменения) и выявления в БАЛ *Aspergillus* spp.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты и биопсийного материала.

Критерии диагноза – сочетание признаков:

- характерные изменения при бронхоскопии;
- наличие мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты.

Лечение. Для лечения аспергиллеза бронхов обычно применяют итраконазол (раствор для приема внутрь), вориконазол и амфотерицин В. Продолжительность применения антимикотиков зависит от степени иммуносупрессии. Обычно лечение проводят в течение 3–6 мес. Описаны рецидивы аспергиллеза бронхов после эффективной начальной терапии. Эффективность ингаляций обычного или липидного амфотерицина В изучена недостаточно.

У реципиентов трансплантатов легких обычно проводят хирургическое удаление пораженных тканей в зоне анастомоза. Кроме того, хирургическое лечение применяют при неэффективности антифунгальной терапии. Важное условие успешного лечения – отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, эффективное лечение СПИДа и пр.

233

Препараты выбора

- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в 1 день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- итраконазол – раствор для приема внутрь по 200–400 мг/сут;
- амфотерицин В – 0,5–0,6 мг/кг.

5.4.3. Хронический некротизирующий аспергиллез легких

Хронический некротизирующий аспергиллез легких (ХНАЛ) – относительно редкое заболевание, составляющее примерно 5% от числа всех случаев аспергиллеза легких. Для обозначения этого заболевания в прошлом использовали различные названия: полуинвазивный аспергиллез легких, хронический инвазивный аспергиллез легких, симптоматическая аспергиллома легких и пр.

Возбудители: *A. fumigatus*, реже – *A. flavus*, *A. terreus* и пр.

Факторы риска: СПИД, хроническая гранулематозная болезнь, сахарный диабет, алкоголизм, а также применение глюкокортикостероидов при ХОБЛ, повышенное количество конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде.

Этот вариант аспергиллеза легких развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток. Кроме того, возможно его возникновение у иммунокомпетентных пациентов. Вероятно также развитие ХНАЛ на фоне других инфекционных болезней, например туберкулеза.

Роль пожилого возраста, бронхиальной астмы, применения антибактериальных препаратов в развитии болезни не определены. ХНАЛ обычно возникает у людей среднего возраста. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Клинические проявления ХНАЛ достаточно характерны, но неспецифичны. Обычно развивается хронический продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела нехарактерно, может быть субфебрилитет. Часто развивается общая слабость и снижается масса тела. Боли в груди нехарактерны.

Выраженность и течение болезни зависят от степени иммуносупрессии. Наиболее часто этот вариант аспергиллеза протекает хронически с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции легких вследствие развития фиброза.

Осложнениями являются распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т. д., а также легочное кровотечение, требующее хирургического вмешательства. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование болезни с развитием типичного инвазивного аспергиллеза легких, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов.

Диагностика. На рентгенограмме легких почти всегда выявляют полость, часто содержащую аспергиллomu, окруженную зоной воспаления. Чаще поражаются верхние доли. Зона воспаления может быть распространенной

и занимать долю или все легкое. Эти признаки изменяются медленно. В отличие от обычной аспергилломы утолщение плевры нехарактерно, но возможно развитие специфического плеврита. Выявление связанных с сосудами узелковых образований может свидетельствовать о гематогенной диссеминации процесса.

При хронической гранулематозной болезни наличие полости нехарактерно, чаще выявляют двусторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей легочной стенки.

КТ позволяет обнаружить изменения, не определяемые на рентгенограмме. При КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергилломы, окруженных зоной воспаления.

Чувствительность определения специфического IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХНАЛ составляет около 90%. Однако эти антитела могут определяться при аспергилломе и аллергическом бронхолегочном аспергиллезе. Для последнего характерны наличие в сыворотке крови специфических IgE, очень высокий уровень общего IgE, выраженная эозинофилия. Содержание общего IgE может быть умеренно повышенным (200 – 2000 ед./л), иногда определяют специфический IgE.

При микроскопии и посеве мокроты, БАЛ обычно выявляют *Aspergillus* spp.

При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления, а также (необязательно) гифы *Aspergillus* spp., вероятность выявления которых обратно пропорциональна выраженности воспалительной реакции.

Основное назначение биопсии очага поражения при ХНАЛ – исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* spp. в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХНАЛ при наличии других критериев диагностики.

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

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- определение специфического IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови.

Критерии диагностики. Сочетание признаков:

- хроническое (более 1 мес) течение болезни;
- КТ- или рентгенографические признаки ХНАЛ;
- характерные изменения при бронхоскопии;
- выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты, или выявление специфического IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови.

Лечение. Большинство больных ХНАЛ отвечает на начальную терапию антимикотиками. С учетом хронического рецидивирующего течения заболевания необходимо длительное повторное применение противогрибковых препаратов.

Наиболее часто применяют раствор итраконазола для приема внутрь или амфотерицин В. Однако длительное использование последнего часто невозможно из-за нефротоксичности. Описаны случаи эффективного применения вориконазола. При назначении азольных антимикотиков необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий (см. раздел 3.1.2). Например, одновременное применение индукторов ферментов цитохрома Р-450 (рифампицина, фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина) резко снижает концентрации итраконазола и вориконазола в плазме и тканях.

236

Основное показание к хирургическому лечению – высокий риск возникновения легочного кровотечения, реже – наличие одиночного очага, рефрактерного к антифунгальной терапии. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания, например ВААРТ при ВИЧ-инфекции, а также снижением дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров. Описаны единичные случаи успешного длительного (6–12 мес) применения гамма-интерферона.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в 1 день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Альтернативные препараты:

- раствор итраконазола для приема внутрь по 400 мг/сут в течение 3–6 мес с повторными курсами лечения в дальнейшем;
- амфотерицин В по 0,6–1,0 мг/кг до суммарной дозы 1,5–2,5 г с повторными курсами лечения в дальнейшем.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.4.4. Аспергиллезный плеврит

Аспергиллезный плеврит встречается реже других вариантов инвазивного аспергиллеза легких.

Возбудители: *Aspergillus fumigatus*, описаны единичные случаи плеврита, обусловленного *A. flavus*.

Факторы риска Как правило, аспергиллезный плеврит развивается у больных с бронхоплевральной фистулой, возникшей в результате туберкулеза легких, спонтанного или лечебного пневмоторакса, а также хирургического вмешательства. Реже аспергиллезный плеврит возникает как осложнение оперативного лечения инвазивного аспергиллеза легких или аспергилломы, а также при попадании конидий *Aspergillus* spp. в плевральную полость в ходе оперативного вмешательства или инвазивной диагностической процедуры. Наконец, плеврит может развиваться при прогрессировании инвазивного аспергиллеза легких.

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

237

Диагностика. Диагноз устанавливают на основе выявления *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве плевральной жидкости. В ходе диагностики необходимо исключить или подтвердить инвазивный аспергиллез легких.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев плевральной жидкости.

Критерии диагностики. Сочетание признаков:

- КТ или рентгенографические признаки плеврита;
- выявление мицелия *Aspergillus* spp. при микроскопии и (или) выделение *Aspergillus* spp. при посеве плевральной жидкости.

Лечение. Обычно используют комбинированное медикаментозное и хирургическое лечение. Применение антимикотиков длительное (месяцы, годы). Некоторые больные нуждаются в пожизненной антифунгальной терапии. Оптимальный препарат не определен, выбор антимикотика зависит от состояния больного, переносимости, лекарственных взаимодействий и пр. Наиболее часто применяют вориконазол или амфотерицин В.

Показанием к оперативному вмешательству является неэффективность консервативного лечения. Описано несколько вариантов хирургического лечения аспергиллезного плеврита: плеврэктомия, декортикация, торакопластика и пр. Общепринят индивидуальный подход, поскольку у многих больных выявляют выраженное нарушение функции легких, тяжелую сопутствующую патологию и пр. Обязательно применение системных антимикотиков до, во время и после операции.

Описано применение повторных внутриплевральных инфузий амфотерицина В, растворенного в 5% растворе глюкозы. Дозы варьируют от 5 до 25 мг/сут. Эффективность данного метода не определена. В настоящее время его применяют у больных, которым невозможно проведение системной антифунгальной терапии и хирургического лечения.

Следует отметить, что внутриполостное введение даже небольших доз амфотерицина В может сопровождаться развитием химического ожога.

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в 1 день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
- итраконазол – раствор для приема внутрь по 400 мг/сут;
- амфотерицин В в/в по 0,6 мг/кг;
- амфотерицин В – в плевральную полость по 0,6 мг/кг.

5.4.5. Аспергиллома

Аспергиллома, или «грибной шар», представляет собой массу мицелия *Aspergillus* spp., разрастающегося в ранее возникших полостях легких, например, вследствие туберкулеза, опухоли и пр. Она может возникать не только в легких, но и в придаточных пазухах носа.

Возбудители: *Aspergillus fumigatus*, реже – *A. flavus*. Кроме *Aspergillus* spp., заполнять полости легких и придаточных пазух носа могут и другие микромицеты, например *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) или возбудители зигомикоза, а также некоторые бактерии, например, *Actinomyces* spp.

Факторы риска. Туберкулез является причиной образования полости при аспергилломе в 50–90% случаев, опухоли – в 15–30%, ХОБЛ – в 10–20%, деструктивной пневмонии – в 5–10%. Вероятность развития аспергилломы в каверне легких размером ≥ 2 см в течение нескольких лет составляет 15–20%.

Клинические проявления. Вначале клиническое течение аспергилломы обычно бывает бессимптомным, но по мере ее прорессирования начинает беспокоить кашель. У части больных возникают кровохарканье и субфебрилитет, снижается масса тела. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. В большинстве случаев аспергиллома возникает в правой верхней доле, реже – в левой верхней, редко – в других долях.

Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы купируются спонтанно, без лечения. У большинства больных по крайней мере один раз в течение болезни возникает кровохарканье, у 20% – легочное кровотечение. Осложнениями аспергилломы являются легочное кровотечение и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием ХНАЛ или специфического плеврита. Вероятность развития хронического некротизирующего аспергиллеза повышена при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных стероидов и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергилломах.

У ВИЧ-инфицированных больных аспергиллома может возникать в полостях легких, обусловленных пневмоцистной пневмонией. При СПИДе аспергиллома часто, до 50%, осложняется развитием инвазивного аспергиллеза легких. Основным фактором риска развития инвазивного аспергиллеза является содержание CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл.

Кроме того, у больных СПИДом значительно чаще, чем у иммунокомпетентных больных, развивается выраженное кровохарканье. Соответственно

летальность при аспергилломе у больных СПИДом существенно выше, чем у других категорий больных.

Диагностика. Основными методами диагностики аспергилломы являются КТ или рентгенография легких. Дифференциальную диагностику проводят с ХНАЛ, новообразованием, туберкулезом, гематомой и абсцессом.

При рентгенографии или КТ выявляют полость, заполненную содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа») и исключают признаки инвазивного поражения легких, характерного для ХНАЛ. Выявление у больных специфических IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови (у 90%) и *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве мокроты и БАЛ (у 50%) помогает провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом. Определение вида *Aspergillus* spp. имеет практическое значение при назначении антимикотиков.

Методы диагностики

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

240

Клиническая диагностика

- КТ или рентгенографические признаки аспергилломы в сочетании с выявлением специфического IgG к грибам рода *Aspergillus* в сыворотке крови.

Лечение. проводят при развитии или высоком риске возникновения осложнений (повторное кровохарканье, легочное кровотечение, иммуносупрессия и пр.). При бессимптомной аспергилломе показано наблюдение.

Основной метод лечения – хирургическое удаление пораженного участка легкого. Для снижения вероятности инфицирования тканей до и после оперативного лечения проводят антифунгальную терапию итраконазолом или амфотерицином В. Проведению хирургического лечения могут препятствовать тяжесть состояния больного, выраженная дыхательная недостаточность, множественные аспергилломы.

Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%. Альтернативными методами лечения являются длительное применение итраконазола и многократное внутриспиральное введение амфотерицина В. Эмболизация сосудов для снижения вероятности возникновения тяжелого легочного кровотечения эффективна у 50–70% больных. Однако примерно в половине случаев в дальнейшем возникает рецидив кровохарканья.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора итраконазол – раствор для приема внутрь по 400 мг/сут или амфотерицин В по 0,5–0,7 мг/кг/сут до и после удаления аспергилломы (7–14 сут).

Альтернативные препараты:

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

5.4.6. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. При АБЛА инвазивного поражения тканей легких не происходит, характерно хроническое рецидивирующее течение заболевания с возникновением проксимальных бронхоэктазов и фиброза легких, прогрессирующей дыхательной недостаточности. Повышенная частота развития АБЛА отмечена у больных бронхиальной астмой и муковисцидозом. По данным разных исследователей, частота АБЛА у больных бронхиальной астмой варьирует от 1 до 8%, у больных муковисцидозом – от 2 до 25%.

Возбудители: *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. clavatus*, реже – другие *Aspergillus* spp.

Факторы риска: врожденная предрасположенность, муковисцидоз, бронхиальная астма.

АБЛА развивается у больных со связанной с антигенами HLA DR2/DR5 и DR4/DR7 и мутацией гена *CFTR* врожденной предрасположенностью, для которой характерно повышение количества и/или активности специфических Th2 CD4+ клеток. Кроме того, развитию АБЛА способствует повышенное количество антигенов *Aspergillus* spp. во вдыхаемом воздухе. При муковисцидозе АБЛА развивается преимущественно у детей старше 6 лет, при бронхиальной астме – у взрослых среднего возраста. Для данного заболевания характерна хроническая колонизация дыхательных путей грибами рода *Aspergillus*. В ходе аллергической реакции в бронхах возникают содержащие *Aspergillus* spp. мукоидные пробки, что способствует развитию 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 эозинофильной пневмонии и постепенным развитием дыхательной недостаточности.

Выделяют пять стадий АБЛА: I – острую, II – ремиссии, III – рецидива, IV – стероидо-зависимой астмы, V – фиброза легких (табл. 5.3).

Основными клиническими признаками острой стадии или рецидива АБЛА являются приступы удушья, рефрактерные к применению антибактериальных препаратов; повышение температуры тела; общее недомогание, 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*. Следует отметить, что возможно атипичное течение заболевания без характерных клинических проявлений, особенно у больных муковисцидозом.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Таблица 5.3. Классификация аллергического бронхолегочного аспергиллеза (по T. Patterson, 1982)

Стадия	Признаки				
	Общий IgE	Эозинофилия	Рентген-признаки	IgE- <i>Aspergillus</i>	IgG- <i>Aspergillus</i>
I – острая	+++	+	+	+	+
II – ремиссия	+	-	-	±	±
III – обострения	+++	+	+	+	+
IV – стероидо-зависимая астма	++	±	±	±	±
V – фиброз	+	-	+	±	±

При длительном течении АБЛА возникает зависимость от системных стероидов, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности. Обычно фиброз легких развивается в течение 5–11 лет от начала заболевания. У части больных бронхоэктазы не возникают.

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 двухсторонние инфильтраты, исчезающие после применения системных стероидов; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симтом «кольца»). Позднее выявляют двухсторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы; фиброз и утолщение плевры. КТ является более чувствительным методом 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 в периферической крови более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ выявляют в острой стадии и рецидиве заболевания, а во время ремиссии и на стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно более 1000 мкг/л. Во время ремиссии на поздних стадиях АБЛА содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак рецидива АБЛА, который появляется до клинических проявлений заболевания.

Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют в острой стадии или рецидиве заболевания.

Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или бронхиальной астмой без АБЛА.

Генетическое обследование с выявлением антигенов HLA DR2/DR5 и DR4/DR7 позволяет выявить группу больных с высоким риском развития АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий, необходимо обследование жилых и производственных помещений для исключения их контаминации грибами рода *Aspergillus*.

Методы диагностики:

- рентгенография или КТ легких;
- определение функции внешнего дыхания;
- общий анализ крови с определением абсолютного количества эозинофилов;
- микроскопия и посев мокроты или БАЛ;
- определение общего IgE в сыворотке крови;
- определение специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- генетическое обследование.

244

Поскольку патогномичных признаков АБЛА нет, диагноз устанавливают при наличии у больного в момент обследования или в анамнезе не менее шести из представленных критериев диагностики.

Критерии диагностики:

- бронхообструктивный синдром;
- «летучие» инфильтраты на рентгенограмме или КТ легких;
- проксимальные бронхоэктазы
- увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови ($>1.0 \times 10^9/\text{л}$);
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
- выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

У больных муковисцидозом минимальными диагностическими критериями АБЛА являются:

- наличие бронхообструктивного синдрома;
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* или выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

- резистентные к антибактериальным препаратам инфильтративные изменения на рентгенограмме или КТ, или выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Лечение. Своевременно начатое адекватное лечение препятствует прогрессированию заболевания, формированию бронхоэктазов, фиброза легких и дыхательной недостаточности. Лечение зависит от стадии АБЛА. В острой (II) стадии АБЛА основой лечения является применение системных стероидов. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких преднизолон назначают по 0,5–2,0 мг/кг/сут в течение 7–14 дней. Противопоказанием является выраженная токсичность стероидов. Эффект оценивают на основании купирования клинических признаков, исчезновения эозинофильных инфильтратов и снижения уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта начинают снижение дозы препарата на 5–10 мг каждые две недели, затем применение через день в течение 3–6 мес.

Критериями ремиссии (стадия II) являются отсутствие инфильтратов в легких в течение 6 мес, а также устойчивое снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. Продолжительность ремиссии широко варьирует в зависимости от фонового заболевания, активности АБЛА и антигенной нагрузки. Во время ремиссии больные обычно не нуждаются в специфической терапии, проводят лечение фонового заболевания и мониторинг активности АБЛА с помощью определения уровня общего IgE в сыворотке крови.

245

Появление эозинофильных инфильтратов на рентгенограмме легких, увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови на 100% свидетельствуют о возникновении рецидива (стадия III). Эти изменения могут возникать бессимптомно или сопровождаться клиническими признаками (лихорадкой, бронхообструкцией, увеличением количества мокроты и пр.). При рецидиве вновь применяют преднизолон как в I стадии АБЛА, а после снижения активности заболевания назначают итраконазол по 200–400 мг/сут в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА, показанием к назначению итраконазола является зависимость от глюкокортикостероидов, их недостаточная эффективность и выраженная токсичность.

В контролируемых исследованиях было показано, что применение итраконазола у таких больных позволяет достоверно снизить применение системных стероидов, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. При использовании итраконазола необходимо мониторировать показатели функции печени. Кроме того, следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в т. ч. увеличение вероятности развития недостаточности коры надпочечников при одновременном применении итраконазола и глюкокортикостероидов. При непереносимости или токсичности итраконазола возможно применение вориконазола.

Во время IV стадии АБЛА отмена глюкокортикостероидов невозможна в связи с увеличением активности заболевания и ухудшением состояния

больного. Обычно пациенты вынуждены ежедневно получать системные глюкокортикостероиды, соответствующие 10–40 мг преднизолона.

V стадия АБЛА характеризуется развитием фиброза легких, необратимыми рестриктивными и обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания. В большинстве случаев пациенты вынуждены принимать системные глюкокортикостероиды.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов и бронходилататоров позволяет в некоторых случаях уменьшить дозу системных стероидов, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения антагонистов лейкотриена D4 изучена недостаточно.

Удаление *Aspergillus* spp. из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания. Пациентам следует избегать мест с возможным повышенным содержанием *Aspergillus* spp. (заплесневелых помещений, помоек, компостных куч и пр.).

Выбор препаратов:

- преднизолон по 0,5 мг/кг/сут до купирования бронхообструктивного синдрома и исчезновения инфильтративных изменений на рентгенограмме легких, затем снижение дозы и прием препарата через день в течение 3–6 мес;
- после купирования бронхообструктивного синдрома – итраконазол по 200–400 мг/сут или вориконазол перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг) в течение 2–4 мес;
- ингаляционные стероиды, бронходилататоры.

5.5. Зигомикоз

Зигомикоз – инвазивный микоз, обусловленный зигомицетами, низшими грибами, которые относятся к классу *Zygomycetes*. В последние десятилетия частота зигомикоза существенно увеличилась. По данным аутопсий, в стационарах многопрофильных лечебных учреждений экономически развитых стран зигомикоз выявляют в 1–5 случаях на 10 000 вскрытий. У больных с факторами риска частота этого инвазивного микоза существенно выше. Например, у реципиентов аллогенной ТКСК частота возникновения зигомикоза достигает 2–3%. В США частота зигомикоза составляет 1,7 случая на 1 млн человек в год. Зигомикоз характеризуется чрезвычайно тяжелым течением. Без раннего хирургического лечения и активной антифунгальной терапии обычно он заканчивается летальным исходом.

Возбудители: *Rhizopus* spp. (*R. oryzae*, *R. microsporus*, *R. stolonifer*), *Mucor* spp. (*M. circinelloides*, *M. hiemalis*, *M. indicus*, *M. racemosus*, *M. ramosissimus*), *Cunninghamella* spp. (*C. bertholletiae*), *Apophysomyces* и *Absidia* spp. (*A. corymbifera*, *A. coerulea*), *Rhizomucor* spp. (*R. pusillus*), *Cokeromyces* и *Sacsenaea* spp.

Наиболее частый возбудитель зигомикоза – *Rhizopus oryzae*, реже выявляют *R. microsporus*, *M. indicus*, *M. circinelloides*, *C. bertholletiae*, *A. corymbifera* и пр.

Зигомицеты распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются в гниющих растительных отходах, некоторых пищевых продуктах.

Возбудители зигомикоза резистентны к применяемым в клинике азолам (кроме позаконазола) и эхинокандинам. Обычно чувствительны к амфотерицину *B in vitro*. Некоторые зигомицеты, например *Cunninghamella bertholletiae*, могут быть резистентны к амфотерицину *B*.

Факторы риска: сахарный диабет, гемобластозы, выраженная нейтропения, трансплантация органов и тканей, длительное применение высоких доз глюкокортикостероидов, недоношенность при рождении, СПИД, травма кожи и инвазивные процедуры, распространенные глубокие ожоги, длительное внутривенное введение медикаментов, лечение дефероксамином.

Наиболее распространенный фактор риска – сахарный диабет, который обнаруживают у 40% больных зигомикозом. У пациентов чаще выявляют сахарный диабет II типа. Примерно в 40% случаев зигомикоз возникает на фоне диабетического кетоацидоза. Зигомикоз может быть первым проявлением сахарного диабета.

В отличие от некоторых других оппортунистических инвазивных микозов зигомикоз может развиваться у иммунокомпетентных пациентов, например, при

травме кожи и подкожной клетчатки, проведении инвазивных процедур или внутривенном введении медикаментов.

Уникальным фактором риска является длительное применение дефероксамина – препарата для лечения перегрузки железом при повторных гемотрансфузиях или алюминием при гемодиализе. Дефероксамин связывается с железом организма и становится сидерофором для зигомикетов.

Клинические проявления. Зигомикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией и с последующим развитием тромбозов, инфарктов (некрозов) тканей. Инфицирование обычно происходит при вдыхании возбудителя или его травматической имплантации через кожу, реже – через ЖКТ при употреблении в пищу контаминированных продуктов.

Зигомикоз может развиваться на фоне профилактического или эмпирического применения флуконазола, итраконазола, вориконазола и амфотерицина В.

При зигомикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются придаточные пазухи носа, легкие, кожа, подкожная клетчатка и ЖКТ. Локализация поражения зависит от влияния факторов риска. Например, у больных сахарным диабетом чаще возникает поражение придаточных пазух носа, у пациентов с гемобластозами и реципиентов трансплантатов ТКСК – легких и диссеминированный процесс. Инвазивный зигомикоз характеризуется быстро прогрессирующим течением. Без лечения обычно заканчивается летальным исходом в течение нескольких дней с момента появления клинических признаков.

Основными клиническими вариантами зигомикозов являются: риноцеребральный, легочный, с поражением кожи и подкожной клетчатки, диссеминированный.

Риноцеребральный зигомикоз составляет 40–50% от числа всех случаев зигомикоза. Наиболее часто развивается у больных сахарным диабетом, реже – у пациентов с длительной нейтропенией или после трансплантации органов и тканей. Для этой наиболее распространенной формы зигомикоза характерны быстрое вовлечение в процесс тканей орбиты, лица, твердого неба и головного мозга, тромбоз кавернозного синуса и внутренней сонной артерии.

Начальными клиническими признаками являются повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа. В этот период больные редко получают специализированное микологическое обследование и лечение. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпьев.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки, нарушается сознание. Изменения СМЖ у таких больных неспецифичны и не имеют диагностического значения. При КТ или МРТ придаточных пазух носа выявляют утолщение слизистой оболочки и глазодвигательных мышц, позднее – изменение костей. Летальность при риноцеребральном зигомикозе легких – 40–50%.

Зигомикоз легких составляет 15–25% от числа всех его случаев. Наиболее часто развивается у больных нейтропенией на фоне высокодозной цитостатической терапии, реже – у больных сахарным диабетом. Возбудитель попадает в легкие при вдыхании спор, реже – в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации.

Прогрессирование процесса может привести к поражению различных органов, включая головной мозг. Клинически зигомикоз легких обычно проявляется повышением температуры тела более 38°C, которая не снижается на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, кашлем, болями в груди, обильным кровохарканьем или легочным кровотечением.

Рентгенологические признаки неспецифичны. Наиболее часто определяются очаги и фокусы в одной или нескольких долях легких, с центральной зоной некроза, в 40% случаев – образование полостей и симптом «полумесяца», реже – лимфаденопатия, плеврит, а у пациентов с агранулоцитозом – симптом «ореола».

КТ легких – более эффективный метод диагностики зигомикоза легких, чем рентгенография. Даже при распространенном зигомикозе легких возбудитель редко выделяют при исследовании мокроты или БАЛ. Летальность при зигомикозе легких – 70–80%.

Зигомикоз кожи и подкожной клетчатки составляет 10–20% от числа всех его случаев. Может развиваться при травмах и мацерации кожи, инвазивных процедурах и хирургических вмешательствах, глубоких ожогах, применении загрязненных перевязочных материалов, реже – при диабетическом кетоацидозе или выраженной иммуносупрессии. Характеризуется отеком, гиперемией и болью в очаге поражения, в котором быстро развиваются некротические язвы с черным струпом. В дальнейшем поражаются окружающие ткани с формированием очагов некроза и отдаленной гематогенной диссеминацией.

Летальность при зигомикозе кожи и подкожной клетчатки – 30%.

Зигомикоз ЖКТ составляет 2–7% от числа всех случаев зигомикоза. Развивается у недоношенных новорожденных, гематологических больных

и реципиентов ТКСК, при абдоминальной хирургии, использовании в пищу контаминированных продуктов. Чаще поражаются желудок, толстая кишка, реже – тонкая кишка и пищевод.

Клинические признаки определяются локализацией пораженных органов. Обычно развиваются боли в животе, лихорадка и кровотечение из прямой кишки. Появление некротических язв, перфорация стенки желудка и кишечника приводят к развитию перитонита.

Летальность при зигомикозе ЖКТ составляет 85%. При жизни больного этот вариант зигомикоза диагностируют редко.

Диссеминированный зигомикоз развивается у 2–23% разных категорий больных инвазивным зигомикозом. Чаще возникает при выраженной иммуносупрессии, длительном агранулоцитозе, аллогенной ТКСК, длительном внутривенном введении медикаментов, применении дефероксамина, у недоношенных новорожденных. Возможно поражение любых органов и тканей, чаще – головного мозга, сердца, почек, печени и селезенки.

Диссеминация в кожу и подкожную клетчатку возникает относительно редко. Клинические проявления неспецифичны, определяются локализацией патологического процесса.

Летальность при диссеминированном зигомикозе – 95%.

Прогноз. Летальность при инвазивном зигомикозе зависит от локализации и распространенности процесса, заболевания или состояния, на фоне которого развился микоз, возбудителя, а также лечения. Например, летальность при инвазивном зигомикозе у пациентов с гемобластозами составляет 60–70%, у больных сахарным диабетом – 40–50%. Неблагоприятными прогностическими факторами являются диссеминированный зигомикоз, сахарный диабет I типа, почечная недостаточность, СПИД, возбудитель – *Cunninghamella* spp., а также поздняя диагностика и отсутствие лечения. Антифунгальная терапия в сочетании с хирургическим удалением пораженных тканей позволяют снизить летальность до 30%. Без лечения умирают 97% больных.

Диагностика зигомикоза сложна. Нередко заболевание выявляют при аутопсии. Зигомикоз необходимо исключить у больных с атипично протекающим синуситом, пневмонией или лихорадкой неясного генеза на фоне декомпенсированного сахарного диабета, выраженной нейтропении и иммуносупрессии.

Зигомикоз характеризуется очень высокой летальностью. Поэтому его диагностика должна быть немедленной, однако этому препятствуют неспецифичность клинических и рентгенографических признаков и очень быстрое развитие болезни.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очагов поражения. Серологические методы диагностики не разработаны.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Зигомицеты чаще определяют при микроскопии исследуемых субстратов, чем при посеве. Возбудитель очень редко выделяется при посеве крови даже при диссеминированном зигомикозе.

Следует отметить, что хранение материала в холодильнике, гомогенизация его перед посевом и т. д. также могут уменьшить вероятность выделения зигомицетов в культуре. Поэтому именно микроскопия материала из очагов поражения с окраской калькофлуором белым или специфическими методами является основой ранней диагностики зигомикоза. При этом выявляют характерный широкий, 10–50 мкм, несептированный или редкосептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом. Однако в связи с низкой диагностической чувствительностью микроскопии и посева аспирата из носа, мокроты и БАЛ нередко требуется повторное исследование.

Помимо микологических методов важными компонентами успешной диагностики являются КТ и МРТ, позволяющие не только выявить очаги поражения, но и определить объем хирургического вмешательства – основного метода лечения инвазивных зигомикозов.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- МРТ или КТ, рентгенография придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике – МРТ или КТ головного мозга;
- получение материала из очагов поражения;
- микроскопия и посев материала из очагов поражения, отделяемого из придаточных пазух, мокроты, БАЛ, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

251

Критерии диагностики клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением возбудителя зигомикозов при микроскопии, гистологическом исследовании и (или) посеве материала из очага поражения.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Лечение следует начинать как можно раньше. Основными препаратами для лечения зигомикоза являются позаконазол и липидный амфотерицин В. Применение стандартного амфотерицина В обычно недостаточно эффективно и сопровождается выраженной токсичностью.

Важнейшее условие успеха – активное хирургическое удаление всех пораженных тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (компенсация сахарного диабета, коррекция нейтропении, отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, дефероксамина и пр.).

Эффективность применения гипербарической оксигенации в лечении зигомикоза не установлена.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

Альтернативный препарат: амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6. Микозы, обусловленные гиалогифомицетами

Микозы, обусловленные гиалогифомицетами (гиалогифомикозы) – группа заболеваний, вызваемых светлоокрашенными септированными мицелиальными грибами *Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces* и *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*.

Гиалогифомицеты широко распространены в природе. Многие из них являются патогенами растений. У иммунокомпетентных пациентов эти возбудители вызывают локальные поражения, у иммуноскомпрометированных – сходные с инвазивным аспергиллезом заболевания, характеризующиеся очень высокой летальностью.

Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у этой категории больных, так и с низкой по сравнению с *Aspergillus* spp. чувствительностью гиалогифомицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиально важное значение.

5.6.1. *Fusarium* spp.

Возбудители: *Fusarium solani*, *F. oxysporum* и *F. moliniforme*. Распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях, зернах злаков. *Fusarium* spp. – распространенные возбудители заболеваний растений.

Fusarium spp. считают вторыми по частоте мицелиальными возбудителями инвазивных микозов после *Aspergillus* spp.

Fusarium spp. отличаются низкой чувствительностью ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам, за исключением вориконазола, позаконазола.

Факторы риска: для локального фузариоза – травма, системного – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, распространенные глубокие ожоги, РТПХ у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток.

Клинические проявления. *Fusarium* spp. вызывают поражения ногтей, кожи и подкожной клетчатки, ожоговых ран, придаточных пазух носа, легких, внутренних органов, фунгемию и диссеминированный фузариоз, инфицируют роговицу глаза (см. раздел 5.1.2.8). Возбудитель может попасть в организм больного при нарушении целостности кожи и роговицы глаза, ингаляционным путем через легкие или придаточные пазухи носа, а также через внутрисосудистый катетер.

Fusarium spp. ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией.

Локальное поражение кожи и подкожной клетчатки, составляющее примерно 60% от числа всех случаев фузариоза, характеризуется развитием болезненных гиперемизированных уплотнений, превращающихся в длительно незаживающие некротические язвы с дном, покрытым черным струпом. При прогрессировании возможны распространенное поражение подкожной клетчатки и развитие гангрены.

Инвазивный диссеминированный фузариоз развивается преимущественно у больных с длительной нейтропенией, иммуносупрессией и у реципиентов аллогенной ТКСК, значительно реже – у больных с распространенными глубокими ожогами. Возбудитель попадает в организм ингаляционным путем, реже – через поврежденную кожу.

Кроме того, источником возбудителя могут быть пораженные *Fusarium* spp. ногти. Поэтому необходимо исключить специфический онихомикоз у гематологических больных и реципиентов трансплантатов. Инвазивный фузариоз может развиваться на фоне профилактического или эмпирического применения флуконазола, итраконазола и амфотерицина В.

При ингаляционном заражении заболевание обычно начинается как пневмония или синусит, при прогрессировании развивается гематогенная

диссеминация с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. Клиническая картина определяется локализацией процесса. Общим признаком является повышение температуры тела более 38°C, устойчивое к антибиотикам широкого спектра действия. Клинические и рентгенографические проявления поражения легких сходны с инвазивным аспергиллезом.

В отличие от *Aspergillus* spp. возбудители фузариоза могут образовывать конидии в тканях. Поэтому для инвазивного фузариоза характерна высокая частота фунгемии и гематогенной диссеминации с поражением кожи и других органов. Специфическое поражение кожи и подкожной клетчатки развивается у 54–71% больных и проявляется болезненными эритематозными папулами или подкожными узелками с последующим образованием очага некроза в центре.

Прогноз при инвазивном диссеминированном фузариозе неблагоприятный. У различных категорий пациентов летальность составляет 52–89% (при персистирующем агранулоцитозе или иммуносупрессии – до 100%), а медиана выживаемости – 13–32 дня.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очагов поражения, крови. Серологические методы диагностики не разработаны. Патоморфология инфекций, вызываемых гиалогифомицетами (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* и *Scedosporium* spp., *S. brevicaulis* и др.), в целом сходна. В тканях грибы в виде мицелия выявить трудно. Для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре.

255

В отличие от инвазивного аспергиллеза частота выделения *Fusarium* spp. при посеве крови больных инвазивным диссеминированным фузариозом составляет 40–60%. В ходе обследования необходимо активно выявлять очаги диссеминации.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, аспиратов придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;
- посев материала из пораженных ногтей при онихомикозе;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Fusarium* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения и крови;

- фунгемия – однократное выделение *Fusarium* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. После стабилизации состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно. Проводят активное хирургическое удаление пораженных тканей. Определяющее условие успешного лечения – устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Фузариоз кожи и подкожной клетчатки

Препарат выбора: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 1,0–3,0 мг/кг/сут;
- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

256

Фузариоз легких, фунгемия, диссеминированный микоз

Препарат выбора: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6.2. *Acremonium* spp.

Возбудители: *Acremonium strictum*, *A. kiliense*, *A. alabamense*, *A. falciforme* и др. Распространены повсеместно, часто выявляют на гниющих растениях. Могут контаминировать различные компоненты зданий.

Acremonium spp. отличаются резистентностью *in vitro* к амфотерицину В, эхинокандинам, флуконазолу и итраконазолу. Чувствительны к вориконазолу.

Факторы риска: локальная инфекция – травма, системная – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, РТПХ у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток.

Клинические проявления: *Acremonium* spp. у иммунокомпетентных пациентов поражают роговицу глаза и вызывают образование мицетомы, а у больных с иммунодефицитом – поражение легких, придаточных пазух носа, фунгемию и диссеминированную инфекцию. Возбудитель может попадать в организм больного ингаляционным путем через легкие, придаточные пазухи носа, ЖКТ, а также через внутрисосудистый катетер.

По клиническим и рентгенологическим признакам заболевание похоже на другие гиалогифомикозы (см. разделы 5.4. Аспергиллез и 5.6.1. *Fusarium* spp.). Отличительная особенность – поражение кожи и подкожной клетчатки вследствие гематогенной диссеминации. Возбудитель часто выделяют при посеве крови. Обусловленные *Acremonium* spp. инвазивные микозы характеризуются очень высокой летальностью.

25

Диагностика: основана на выявлении *Acremonium* spp. в материале из очага поражения, крови. Серологические методы диагностики не разработаны. При микроскопии патологического материала и гистологическом исследовании *Acremonium* spp. трудно отличить от других возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Aspergillus* и *Scedosporium* spp. и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Клиническое значение идентификации возбудителя определяется его полирезистентностью. В ходе обследования необходимо исключить наличие очагов диссеминации.

Методы диагностики.

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, гноя, аспиратов абсцессов, соскобов с роговицы, крови, СМЖ, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов тканей;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;

- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Acremonium* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения и крови;
- фунгемия – однократное выделение *Acremonium* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Необходимо активное хирургическое удаление пораженных тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

5. ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6.3. *Paecilomyces* spp.

Возбудители: *Paecilomyces lilacinus*, *P. variotii*, реже – *P. crustaceus*, *P. javanicus*, *P. marquandii* и *P. viridis*. Распространены повсеместно, обычно сапрофитируют в почве.

Чувствительность *Paecilomyces* spp. к амфотерицину В *in vitro* варьирует, *P. lilacinus* – резистентен. *Paecilomyces* spp. чувствительны в вориконазолу, флуконазолу, итраконазолу и каспофунгину. *Paecilomyces* spp. часто устойчивы к антисептикам и при стерилизации, что может способствовать возникновению внутрибольных инфекций.

Факторы риска: локальная инфекция – травма, системная – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, длительное использование внутрисосудистого катетера, СПИД, РТПХ у реципиентов аллотКСК, перитонеальный диализ.

Клинические проявления. *Paecilomyces* spp. у пациентов без иммунодефицита могут вызывать кератит, синусит и поражать мягкие ткани, у иммунокомпрометированных больных – фунгемию, поражения внутренних органов и диссеминированный процесс. Основные ворота инфекции – респираторный тракт, внутрисосудистый катетер и поврежденная кожа.

По клиническим и рентгенологическим признакам обусловленный *Paecilomyces* spp. инвазивный микоз похож на другие гиалогифомикозы (см. разделы 5.4. Аспергиллез и 5.6.1. *Fusarium* spp.). Отличительная особенность – высокая частота фунгемии и диссеминированной инфекции. У получающих перитонеальный диализ больных *Paecilomyces* spp. могут вызывать перитонит.

Обусловленный *Paecilomyces* spp. инвазивный микоз отличается высокой летальностью.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения или крови. Серологические методы диагностики не разработаны. При микроскопии патологического материала и гистологических препаратов *Paecilomyces* spp. трудно отличить от других возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Aspergillus* и *Acremonium* spp., *P. boydii*, *S. prolificans*, *S. brevicaulis* и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре. Идентификация возбудителя имеет важное значение в связи с его резистентностью к амфотерицину В. В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, отделяемого пазух носа, аспиратов абсцессов, соскобов с роговицы, биоптатов из очагов поражения, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, СМЖ;

- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Raecilotomyces* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *Raecilotomyces* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Оптимальный антимикотик для лечения пециломикоза не определен. Активное хирургическое удаление пораженных тканей. Устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора : вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

260

Альтернативные препараты:

- позаконазол – 800 мг/сут;
- итраконазол – 0,4–0,6 г/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6.4. *Scopulariopsis* spp.

Возбудитель: *Scopulariopsis brevicaulis*, распространен повсеместно, обычно сапрофитирует в почве.

S. brevicaulis отличается низкой чувствительностью ко всем применяемым антимикотикам *in vitro*.

Факторы риска: локальная инфекция – травма, системная – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, а также РТПХ у реципиентов аллоТКСК.

Клинические проявления. У иммунокомпетентных больных *S. brevicaulis* может вызывать онихомикоз и локальную инфекцию подкожной клетчатки, у иммуноскомпрометированных – поражение легких, придаточных пазух носа, внутренних органов и диссеминированную инфекцию (характеризуются высокой летальностью). Пораженные ногти могут быть источником возбудителя инвазивного микоза у иммуноскомпрометированных больных. Клинические и рентгенологические признаки обусловленных *S. brevicaulis* инвазивных микозов неотличимы от других гиалогифомикозов (см. разделы 5.4 Аспергиллез и 5.6.1. *Fusarium* spp.).

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения или крови. Серологические методы диагностики не разработаны.

При микроскопии в тканях определяют гифы размером от 2 до 10 мкм. При микроскопии патологического материала и гистологических препаратов *S. brevicaulis* трудно отличить от других возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* и *Scedosporium* spp. и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре. Возбудитель относительно редко выделяют при посеве крови. Клиническое значение идентификации возбудителя обусловлено его низкой чувствительностью ко всем применяемым антимикотикам.

В ходе обследования необходимо выявление очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- получение материала из очагов поражения;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, СМЖ, материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *S. brevicaulis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *S. brevicaulis* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при наличии показаний – в ОРИТ. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Важное значение имеют активное хирургическое удаление пораженных тканей, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата:

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- липосомальный амфотерицин В ≥ 5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6.5. *Scedosporium* spp.

Возбудители: *Scedosporium apiospermum* (совершенная форма – *Pseudoallescheria boydii*), *Scedosporium prolificans*. Распространены повсеместно, обычно сапрофитируют в почве, на корнеплодах, в сточных водах и пр.

S. apiospermum резистентен к амфотерицину В, флуконазолу и итраконазолу, но чувствителен к вориконазолу.

S. prolificans резистентен ко всем современным антимикотикам, в т. ч. к новым азолам (вориконазол, равуконазол) и эхинокандинам.

Факторы риска. Для локальной инфекции – травма, системной – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, РТПХ у реципиентов аллоТКСК, аспирация контаминированной воды.

Клинические проявления. У иммунокомпетентных пациентов *Scedosporium* spp. может быть причиной эумикотической мицетомы (см. раздел 4.6. Мицетомы), кератита, артрита и остеомиелита, у иммуноскомпрометированных – инвазивного диссеминированного микоза. Заражение при локальной инфекции обычно происходит в результате травмы, при системной – вследствие ингаляции возбудителя.

Обусловленный *S. apiospermum* инвазивный микоз часто начинается как пневмония или синусит. Вследствие гематогенной диссеминации могут поражаться различные органы и ткани, в т. ч. ЦНС. Клинические и рентгенологические признаки инвазивного сседоспориоза легких неотличимы от других системных гиагогифомикозов (см. раздел 5.4. Аспергиллез).

В отличие от *Aspergillus* spp. возбудители сседоспориоза могут образовывать конидии в тканях, поэтому для инвазивного сседоспориоза характерна высокая частота фунгемии и гематогенной диссеминации с поражением кожи и других органов. Специфическое поражение кожи и подкожной клетчатки проявляется болезненными эритематозными папулами или подкожными узелками с последующим образованием очага некроза в центре. Кроме того, возможно развитие эндокардита, ретинита, эндофтальмита, менингита, остеомиелита и артрита.

Инфекция, обусловленная *S. prolificans*, развивается преимущественно у иммуноскомпрометированных больных. Вследствие гематогенной диссеминации могут поражаться различные органы. Основными воротами инфекции являются легкие и внутрисудистые катетеры. Характерны частое поражение головного мозга (37%), образование очагов диссеминации в коже и подкожной клетчатке (25%), выделение возбудителя при посеве крови. Диссеминированная инфекция часто сопровождается эозинофилией.

Заболевание отличается низкой эффективностью антифунгальной терапии и высокой летальностью (свыше 60% при лечении). При продолжающемся агранулоцитозе или иммуносупрессии диссеминированный сседоспориоз, как правило, заканчивается летальным исходом.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очагов поражения или крови. Серологические методы диагностики не разработаны. При микроскопии материала из очагов поражения и гистологических препаратов *Scedosporium* spp. трудно отличить от других возбудителей гиалогифомикозов (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* spp. и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре. Определение возбудителя имеет принципиальное значение в связи с полирезистентностью *Scedosporium* spp.

Методы диагностики

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, СМЖ, материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Клиническая картина

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Scedosporium* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемия – однократное выделение *Scedosporium* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

264

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Кроме антифунгальной терапии, необходимы активное хирургическое удаление пораженных тканей, устранение или уменьшение действия факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

S. apiospermum

Препарат выбора вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в 1 день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Альтернативные препараты

- липосомальный амфотерицин В ≥ 5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

S. prolificans

Препарат выбора липидный амфотерицин В ≥ 5 мг/кг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.6.6. *Trichoderma* spp.

Возбудитель: *Trichoderma longibrachiatum*, реже – *T. harzianum*, *T. koningii*, *T. pseudokoningii*, *T. viride*. Распространены повсеместно, сапрофитируют в почве.

Trichoderma spp. отличаются низкой чувствительностью к антимикотикам, включая амфотерицин В, флуконазол, итраконазол и флуцитозин.

Факторы риска: длительный агранулоцитоз, перитонеальный диализ.

Клиническое проявление: У иммунокомпрометированных больных *Trichoderma* spp. могут вызывать поражение легких, мягких тканей, головного мозга, фунгемию и диссеминированную инфекцию. Клинические и рентгенологические признаки обусловленных *Trichoderma* spp. инвазивных микозов неотличимы от других системных гиалогифомикозов (см. разделы 5.4. Аспергиллез и 5.6.1. *Fusarium* spp.). У получающих перитонеальный диализ больных описано развитие специфического перитонита. Для обусловленных *Trichoderma* spp. инвазивных микозов характерна высокая летальность.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очагов поражения или крови, серологические методы диагностики не разработаны. При микроскопии патологического материала и гистологических препаратов *Trichoderma longibrachiatum* трудно отличить от других гиалогифомицетов (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* spp., *P. boydii*, *S. prolificans*, *S. brevicaulis* и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

265

Методы диагностики:

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, перитонеальной жидкости, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, СМЖ, материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Дифференциальная диагностика

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Trichoderma* spp. при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови;
- фунгемию – однократное выделение *Trichoderma* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38°C или другими признаками генерализованной воспалительной реакции.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Необходимы активное хирургическое удаление пораженных тканей, устранение или уменьшение действия факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы, удаление перитонеального катетера и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- липосомальный амфотерицин В ≥ 5 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг каждые 12 ч в 1 день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.7. Микозы, обусловленные феогифомицетами

Феогифомикозы вызывают грибы семейства *Dematiaceae*, отличительной особенностью которых являются меланиноподобные пигменты в клеточной стенке, окрашивающие мицелий от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.

Известно более 100 видов феогифомицетов, вызывающих у иммунокомпетентных и иммуноскомпрометированных пациентов заболевания, клинические проявления которых варьируют от поражения роговицы, кожи и подкожной клетчатки до диссеминированных инфекций с формированием абсцессов головного мозга. Важной особенностью этих возбудителей является частая резистентность к амфотерицину В. Кроме феогифомикозов, темноокрашенные грибы могут вызывать хромомикоз и мицетому (см. разделы 4.5, 4.6).

Возбудители: *Alternaria* spp., *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Dactylaria*, *Exophiala* spp., *Exerohilum rostratum*, *Phialophora* spp., *Rhynchoglyphus* *obovoideum*, *Wangiella* spp. Широко распространены в природе, многие из них являются патогенами растений.

Феогифомицеты часто резистентны к амфотерицину В, обычно чувствительны к вориконазолу, позаконазолу и итраконазолу.

В отличие от других оппортунистических микромицетов *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis*, *Rhynchoglyphus obovoideum* могут вызывать инвазивный микоз головного мозга у иммунокомпетентных пациентов.

267

Факторы риска: локальная инфекция – травма, системная – длительный агранулоцитоз, применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, длительное использование внутрисосудистого катетера, СПИД, а также РТПХ у реципиентов аллотКСК.

Клинические проявления. У иммунокомпетентных больных феогифомицеты вызывают поражения роговицы (кератит), ногтей, кожи и подкожной клетчатки (хромомикоз, мицетомы), обычно после травматической имплантации возбудителя. Наиболее распространенными клиническими вариантами системных феогифомикозов при иммунодефиците являются поражения легких, придаточных пазух носа и диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга. Инфицирование обычно происходит при ингаляции возбудителя. В связи с низкой чувствительностью феогифомицетов к амфотерицину В инфекция может развиваться на фоне его применения.

Поражение придаточных пазух носа чаще вызывают *Alternaria* и *Curvularia* spp., *Bipolaris spicifera* и *Exerohilum rostratum*. У иммунокомпетентных

пациентов возникают мицетомы и аллергический синусит, у иммунокомпрометированных – инвазивный микоз. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны, не отличаются от аспергиллеза придаточных пазух носа (см. раздел 5.4. Аспергиллез).

Прогрессирование микотического синусита у иммунокомпрометированных больных может привести к поражению органов зрения и ЦНС. Легкие поражаются обычно у иммунокомпрометированных пациентов. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны, не отличаются от инвазивного аспергиллеза (см. раздел 5.4. Аспергиллез).

Поражение головного мозга вызывают нейротропные *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis* и *Rhynchoglyphus obovoideum*. Они могут быть причиной инфекции с летальным исходом как у иммунокомпрометированных больных, так и у пациентов без иммунодефицита.

Обычно развивается абсцесс или множественные абсцессы, значительно реже – хронический менингит или менингоэнцефалит. Клинические проявления неспецифичны, не отличаются от абсцесса головного мозга, хронического менингита или менингоэнцефалита другой этиологии. У иммунокомпетентных пациентов головной мозг обычно является единственным локусом инфекции. Поражение других органов не выявляется. Феогифомикозы головного мозга характеризуются высокой летальностью.

В отличие от возбудителей гиазогифомикозов феогифомицеты редко вызывают фунгемию и острый диссеминированный микоз даже у иммунокомпрометированных больных.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очага поражения. Серологические методы диагностики не разработаны. При микроскопии патологического материала выявляют пигментированный ветвящийся или неветвящийся септированный мицелий шириной 2–6 мкм. Для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре. При работе с *C. bantiana*, *E. dermatitidis* и *R. obovoideum* следует соблюдать осторожность в связи с возможностью внутрилабораторного заражения.

Помимо микологических методов исследования важными компонентами успешной диагностики являются КТ и МРТ, которые позволяют не только выявить очаги поражения, но и определить объем хирургического вмешательства – важного метода лечения инвазивного феогифомикоза.

Методы диагностики:

- выявление очагов поражения – рентгенография или КТ легких, придаточных пазух носа, МРТ или КТ головного мозга;
- получение материала из очагов поражения (биоптаты, отделяемое свищей, СМЖ);
- микроскопия материала из очагов поражения – обнаружение темнопигментированных тканевых форм;

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

- посев СМЖ, аспирата из придаточных пазух, мокроты, БАЛ, биоптатов на питательные среды (Сабуро, сусло-агар) при температуре 37°C;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики: клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки инфекции в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикозов при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. После стабилизации состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно. Ее продолжительность определяют локализация процесса и выраженность иммуносупрессии. Активное хирургическое удаление пораженных тканей и дренирование абсцессов являются основными условиями успешного лечения при поражении головного мозга и придаточных пазух носа.

Кроме того, необходимо устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Поражение придаточных пазух носа, легких

269

Препараты выбора:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- итраконазол раствор для приема внутрь по 5–7 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- амфотерицин В – 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

Поражение ЦНС

Препараты выбора: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- позаконазол – 800 мг/сут.

5.8. Споротрихоз

Споротрихоз – подострый или хронический микоз, вызываемый диморфным грибом *Sporothrix schenckii*. У иммунокомпетентных пациентов возникает поражение кожи и подкожной клетчатки, которое распространяется по лимфатическим сосудам, а у больных с иммунодефицитом – различных органов и систем, диссеминированный микоз.

Возбудитель: диморфный гриб *Sporothrix schenckii*. Распространен повсеместно, обитает в почве, часто обнаруживается на растениях, влажной древесине и пр.

S. schenckii чувствителен к амфотерицину В, итраконазолу, флуконазолу, вориконазолу, тербинафину и каспофунгину.

Факторы риска: для кожного, кожно-лимфатического – травма, частый контакт с почвой, растениями и пр., для системного – декомпенсированный сахарный диабет, алкоголизм, СПИД, высокие дозы глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и пр.

270

Клинические проявления. Инфицирование обычно происходит при травматической имплантации возбудителя, значительно реже – при ингаляции. Известны случаи внутрилабораторного заражения.

При споротрихозе чаще всего поражаются кожа и подкожная клетчатка с возможным лимфатическим распространением процесса (около 70% от числа всех случаев споротрихоза), значительно реже – при декомпенсированном сахарном диабете, алкоголизме и СПИДе развиваются поражения легких, суставов, костей или диссеминированный споротрихоз с возможным поражением ЦНС.

Кожный, кожно-лимфатический споротрихоз чаще развивается у садоводов, шахтеров, плотников и других работников, часто контактирующих с источниками возбудителя (почва, растения и пр.). У взрослых споротрихоз развивается чаще, чем у детей. При этом варианте споротрихоза наиболее часто поражаются кожа и подкожная клетчатка верхних конечностей, особенно кистей. Первые признаки этого подострого или хронического заболевания – безболезненные подвижные подкожные узелки размерами 3 – 10 мм, появляются обычно через 1–4 нед после травмы.

Постепенно размеры подкожных узелков увеличиваются, кожа над ними становится гиперемированной, появляется болезненность при пальпации. Далее узелки размягчаются с образованием незаживающих язв с неровными отечными краями и серозным или гнойным отделяемым. Через несколько недель по ходу

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

лимфатических сосудов в направлении регионарных лимфатических узлов появляются новые подкожные узелки, которые, в свою очередь, превращаются в язвы. Примерно у 25% больных лимфатического распространения процесса не происходит.

Поражение легких, вызванное *S. schenckii*, возникает редко, преимущественно при иммунодефиците, алкоголизме и ХОБЛ. Развивается при ингаляции возбудителя или диссеминации из других органов. Характерно хроническое течение заболевания.

Клинические проявления обычно неспецифичны: кашель с мокротой, кровохарканье, повышение температуры тела, снижение массы тела, постепенно прогрессирующая дыхательная недостаточность. На рентгенограмме обычно определяют поражение верхних долей легких, сходное с признаками кавернозного туберкулеза.

Артрит, бурсит или тендосиновит, вызванный *S. schenckii*, возникают редко, преимущественно у мужчин, при алкоголизме и СПИДе. Характеризуются хроническим течением. Сопровождаются болью, нарушением объема движений и отеком периартикулярных тканей. Крупные суставы поражаются чаще, чем мелкие.

271

Остеомиелит обычно возникает вследствие диссеминации *S. schenckii*, но возможно и прямое попадание возбудителя при травме. Чаще поражаются длинные кости. Клинически такой остеомиелит характеризуется локальной болезненностью, умеренно выраженными изменениями мягких тканей и нарушением объема движений.

Диссеминированный споротрихоз, поражение головного мозга возникают преимущественно у иммуноскомпрометированных больных. При диссеминации могут поражаться любые органы и ткани, чаще – кожа и подкожная клетчатка, легкие, суставы и головной мозг.

Основной вариант поражения головного мозга – абсцесс, значительно реже возникает хронический менингит или менингоэнцефалит. Клинические проявления неспецифичны, не отличаются от абсцесса головного мозга, хронического менингита или менингоэнцефалита другой этиологии. При обследовании нередко выявляют множественные абсцессы.

Диссеминированный споротрихоз характеризуется высокой летальностью.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения. Серологические методы диагностики не разработаны.

В природных условиях *S. schenckii* существует как мицелиальный гриб. В пораженных тканях образует почкующиеся дрожжевые клетки. Одна из проблем диагностики споротрихоза – трудность определения возбудителя в биопсийном материале. При рутинных окрасках мелкий микроорганизм в гистологических препаратах обычно не определяется. Рекомендуется окраска PAS-методом или импрегнация по Гомори–Грокотту. Для выделения возбудителя необходимо длительное, в течение нескольких недель, иногда повторное культивирование исследуемого материала.

Дифференциальную диагностику кожно-лимфатического споротрихоза проводят с туберкулезом, нетуберкулезными микобактериальными инфекциями, нокардиозом и лейшманиозом.

Методы диагностики:

- микроскопия при окраске PAS-методом и посев отделяемого язв кожи, содержимого абсцессов, мокроты, биопсийного материала, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики

- клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *S. schenckii* при микологическом исследовании и (или) посеве материала из очага поражения.

272

Лечение обычно проводят в стационаре. После стабилизации состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно. Выбор, доза и длительность применения антимикотика зависят от локализации процесса и состояния иммунной системы пациента. Обычно требуется продолжительное многомесячное применение антимикотиков.

Кроме антифунгальной терапии, при кожном, кожно-лимфатическом споротрихозе применяют гипертермию на очаги поражения. При остеомиелите, поражении легких и ЦНС может потребоваться хирургическое лечение.

У иммунокомпрометированных больных необходимы уменьшение выраженности иммуносупрессии (ВААРТ, отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и пр.) и антифунгальная профилактика рецидива после достижения ремиссии заболевания.

Выбор противогрибкового препарата

Кожный, кожно-лимфатический споротрихоз

Препарат выбора: итраконазол – 0,1–0,2 г/сут в течение 3–6 мес.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Альтернативные препараты:

- флуконазол – 0,4 г/сут в течение 3–6 мес;
- тербинафин – 0,5–1,0 г/сут в течение 3–6 мес;
- концентрированный раствор калия йодида (1,0 г KI на 1 мл воды) с повышением дозы от 5 до 40 капель каждые 12 ч в течение 2–4 мес.

Остеомиелит, артрит

Препарат выбора: итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 12–16 мес.

Альтернативные препараты:

- флуконазол – 0,4–0,8 г/сут в течение 12–16 мес;
- амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5–2,5 г.

Легочный споротрихоз

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 0,8–1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5–2,5 г, затем итраконазол – 0,4 г/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- итраконазол – 0,4 г/сут в течение 3–6 мес (при менее тяжелом клиническом течении).

273

Диссеминированный споротрихоз

Препарат выбора: амфотерицин В – 1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,0–3,0 г.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- итраконазол – 0,4–0,6 г/сут в течение 3–6 мес (при менее тяжелом течении).

Споротрихоз с поражением ЦНС

Препарат выбора: амфотерицин В – 1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,0–3,0 г;

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 5,0 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- флуконазол – 0,8–1,2 г/сут.

СПИД

Лечение: как указано выше. После достижения ремиссии микоза – профилактика рецидива итраконазолом – 0,2 г/сут, которая может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВААРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 100–200 кл/мкл).

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.9. Инвазивный микоз, обусловленный *Trichophyton* spp.

Описаны немногочисленные случаи обусловленного *Trichophyton* spp. инвазивного микоза, при котором поражаются не только кератинсодержащие ткани (роговой слой эпидермиса, ногти и волосы), но и глубокие (подкожная клетчатка, легкие, внутренние органы и ЦНС).

Возбудители: *Trichophyton rubrum*, *T. violaceum*.

Факторы риска: СПИД, ятрогенная иммуносупрессия, врожденная предрасположенность.

Клинические проявления. Генерализованный трихофитоз имеет две стадии развития – поверхностных и глубоких поражений.

Первая стадия обычно начинается в детском возрасте, чаще в 7–8 лет, и характеризуется значительным поражением кожи, волосистой части головы и распространенным онихомикозом. На этой стадии грибы распространяются по поверхности, поражая роговой слой эпидермиса, волосы и ногти.

На второй стадии, наступающей в пубертатный и постпубертатный периоды, возбудитель проникает в более глубокие ткани – дерму и подкожную клетчатку с последующей лимфогенной и гематогенной диссеминацией и поражением лимфатических узлов, костей и внутренних органов.

Клинические проявления определяются локализацией процесса. Поражение кожи и подкожной клетчатки сопровождается развитием глубоких инфильтратов, свищей и язв.

Диагностика основывается на выявлении дерматомицетов при микроскопии и посеве материала из очагов поражения.

Методы диагностики:

- гистологическое исследование биоптатов;
- микроскопия и посев отделяемого свищей и язв, материала из очагов поражения;
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические признаки инвазивного микоза с поражением глубоких тканей в сочетании с характерными гистологическими признаками и выявлением дерматомицета при микроскопии и посеве материала из очага поражения.

Лечение заключается в применении антимикотиков и коррекции иммунного дефекта, отмене глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижении их дозы. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Обычно длительно применяют активные против дерматомицетов антимикотики.

Выбор противогрибковых препаратов:

- тербинафин по 500–1000 мг/сут;
- итраконазол по 400–800 мг/сут;
- флуконазол по 400–800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.10. Пневмоцистоз

Пневмоцистоз – инфекция, обусловленная *Pneumocystis jiroveci*, прежнее название – *Pneumocystis carinii*. Возбудителя пневмоцистоза длительное время относили к простейшим, с 1988 г. его причисляют к царству грибов.

Возбудитель – *P. jiroveci*. В отличие от других микромицетов не растет на обычных питательных средах *in vitro*. В связи с отсутствием эргостерола в клеточной мембране *P. jiroveci* нечувствителен к полиеновым и азольным антимикотикам.

Особенность *P. jiroveci* – 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 относит его к классу *Ascomycetes*. Выделяют специальные виды пневмоцист, живущих в составе микробиоты разных млекопитающих, в т. ч. возбудитель пневмоцистоза у человека – *Pneumocystis jiroveci*.

Возбудитель распространен повсеместно. Инфицирование происходит ингаляционным путем, обычно в раннем детстве. У 60% здоровых детей в возрасте 2–4 лет выявляют антипневмоцистные антитела в сыворотке крови.

Пневмоцистоз может возникнуть вследствие первичного инфицирования или реинфекции, а также реактивации возбудителя при иммуносупрессии.

Факторы риска: СПИД, некоторые злокачественные новообразования, например, острый лимфобластный лейкоз и злокачественная неходжкинская лимфома, ТКСК, применение цитостатиков, иммуносупрессоров и стероидов, например преднизолона в дозе более 0,3 мг/кг/сут в течение более 3 нед.

Клинические проявления. Основной клинический вариант пневмоцистоза – пневмония. До широкого внедрения в практику первичной профилактики и эффективной антиретровирусной терапии пневмоцистная пневмония развивалась у 70–80% больных СПИДом. Летальность при лечении составляла 20–40%. Применение первичной профилактики и ВААРТ позволяет снизить частоту развития пневмоцистной пневмонии до 2–3 случаев на 100 человеколет.

Пневмоцистная пневмония характеризуется прогрессирующей одышкой сначала при нагрузке, а затем в покое, лихорадкой и сухим непродуктивным кашлем. При СПИДе заболевание обычно развивается медленнее, чем у других иммунокомпрометированных пациентов. У 13–18% больных пневмоцистная пневмония сочетается с бактериальной пневмонией или 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 непроведении эффективной 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 ко-тримоксазолом при начале лечения до развития выраженной дыхательной недостаточности эффективна у 70–90% больных СПИДом и у 80–95% 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 сут у больных СПИДе составляет 50–70%, у пациентов без ВИЧ-инфекции – 33%.

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

278

Диагностика основана на результатах рентгенографии или КТ легких и выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате. Серологические методы диагностики не разработаны. Результаты рентгенографии легких во многом зависят от стадии болезни во время исследования.

Обычно выявляют двустороннее поражение легких (90%), альвеолярно-интерстициальную инфильтрацию (72%), реже – интерстициальную инфильтрацию (23%) и плеврит (13%). Следует помнить о возможности атипичных рентгенографических проявлениях болезни, например, пневмоторакса. КТ позволяет выявить патологические изменения, не определяемые на рентгенограмме.

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 мокроте, БАЛ и биоптате определяют как однообразные ячеистые массы.

Диагностически значимые зрелые формы пневмоцист хорошо выявляются при импрегнации по Гомори–Грокотту, окраске толуидиновым синим, тионином

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

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, гипокарбия и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода.

Методы диагностики:

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

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

279

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

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. 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 несколько дней при эффективной терапии. Важное условие успешного лечения – устранение или уменьшение действия факторов риска (иммуносупрессии и пр.).

Препаратом выбора является ко-тримоксазол. При тяжелом течении пневмоцистоза внутривенно вводят ко-тримоксазола, при умеренном или легком – *per os*.

У больных с нарушением функции почек необходима модификация дозы ко-тримоксазола. При тяжелой дыхательной недостаточности ($pO_2 < 70$ мм рт. ст.) в первые 72 ч лечения применяют преднизолон. Обычно его назначают по

40 мг 2 раза в сутки в течение 1–5 дней, затем по 40 мг/сут в 6–10-й дни и по 20 мг/сут в 11–21-й день.

Основное препятствие при лечении пневмоцистоза –НЯ, возникающие у 20–85% больных. При использовании ко-тримоксазола – это кожная сыпь (30–55%), повышение температуры тела (30–40%), лейкопения (30–40%), тромбоцитопения (15%), тошнота, рвота, азотемия и пр. Наиболее выраженные НЯ возникают на 6–10-е сутки применения ко-тримоксазола.

У больных СПИДом НЯ отмечают чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. До 25% больных СПИДом не получают полный курс лечения ко-тримоксазолом в связи с развитием НЯ. Обычно до отмены ко-тримоксазола пытаются уменьшить выраженность НЯ, 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 НЯ. Например, при использовании пентамидина отмечаются гипотензия, гипогликемия, панкреатит, аритмии, цитопения, тошнота, рвота, кожные реакции и неврологические симптомы. При использовании триметрексата в сочетании с лейковорином могут возникать цитопения, тошнота, рвота, мукозит, лихорадка, кожные реакции и неврологические симптомы.

280

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. *C. difficile*-ассоциированная, 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 стероиды, в первые 2–5 сут после начала антимикробной терапии нередко снижается (обратимо) парциальное давление кислорода на 10–30 мм рт. ст., которое связывают с массивной гибелью возбудителя в альвеолах.

Кроме того, при отсутствии эффекта в ранние сроки лечения необходимо исключить другие инфекции, в т. ч. бактериальную и CMV-пневмонию, а также сопутствующий фиброз легких, ХОБЛ, новообразования и пр. При отсутствии эффекта или при ухудшении состояния больного в течение 4–8 дней лечения ко-тримоксазолом назначают альтернативные препараты.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- ко-тримоксазол по 10–20 мг/кг/сут в/в или перорально в 3–4 введения в течение 14–21 дня;
- при тяжелой дыхательной недостаточности ($pO_2 < 70$ мм рт. ст.) – преднизолон по 80 мг/сут с последующим снижением дозы.

Альтернативные препараты:

- пентамидин по 4 мг/кг/сут в течение 14–21 дня;
- триметрексат по 45 мг/м²/сут в течение 21 дня в сочетании с фолининовой кислотой по 80 мг/м²/сут в течение 24 дней;
- триметоприм по 3–4 мг/кг/сут в течение 21 дня в сочетании с дапсоном по 100 мг/сут в течение 21 дня;
- примахин по 30 мг/сут в течение 21 дня в сочетании с клиндамицином по 2400 мг/сут в течение 21 дня.

Первичная и вторичная антимикробная профилактика резко снижает частоту возникновения или рецидива пневмоцистоза. Ее эффективность доказана в контролируемых исследованиях. Первичная профилактика показана различным категориям больных с высоким риском развития пневмоцистоза: ВИЧ-инфицированным в стадии СПИДа и детям, родившимся у ВИЧ-инфицированных матерей, больным с лимфоцитарными новообразованиями, реципиентам алло- и аутоТКСК, трансплантатов легких и сердца, детям с некоторыми первичными иммунодефицитами.

Препаратом выбора является ко-тримоксазол по 0,96 г 3 раза в неделю или по 0,48 г ежедневно, альтернативными – дапсон или пентамидин в ингаляциях. Первичную профилактику следует продолжать до завершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИДом профилактика может быть прекращена при эффективной (в течение 6 мес) ВААРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови более 200 кл/мкл). При неэффективности ВААРТ применение антимикотиков следует возобновить.

Продолжительность профилактики у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности иммуносупрессии. У реципиентов аллоТКСК профилактику начинают за 1–2 нед до трансплантации. Ее продолжительность обычно составляет не менее 6 мес.

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

Выбор препаратов

Показания

Первичная профилактика:

- СПИД (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл);
- дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей, начиная с возраста 4–6 нед;
- острый лимфобластный лейкоз, злокачественная неходжкинская лимфома;
- аллогенная или аутологичная ТКСК;
- трансплантация легких, сердца;
- первичные иммунодефициты.

Вторичную профилактику проводят после достижения ремиссии острого пневмоцистоза.

Препарат выбора:

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

Альтернативные препараты:

- дапсон по 100 мг/сут;
- пентамидин аэрозоль по 300 мг/сут – ингаляции с помощью небулайзера «Respigard IITM» (Marquest).

Критерии прекращения профилактики:

- у больных СПИДом первичная и вторичная профилактика может быть отменена при эффективной (в течение 6 мес) ВААРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Критерии возобновления профилактики:

- снижение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл;
- рецидив пневмоцистоза у больного с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.11. Адияспиромикоз

Адияспиромикоз (адияспироз, гапломикоз) – редко встречающееся хроническое гранулематозное заболевание, вызываемое мицелиальным грибом *Emmonsia crescens*.

Возбудитель: *Emmonsia crescens* (прошрое название – *Chrysosporium* var. *parvum*, var. *crescens*). Встречается в Северной, Центральной и Южной Америке, некоторых странах Европы. Обитает в почве, вызывает эпизоотии у мелких грызунов. В природе обитает в мицелиальной форме. В организме человека или *in vitro* при температуре 40°C конидии *E. crescens* трансформируются в сферические адияспоры, которые затем резко увеличиваются.

Факторы риска не определены, инфицирование обычно происходит при случайной ингаляции возбудителя.

Клинические проявления. Как правило, поражаются легкие. Выделяют три формы заболевания: единичную гранулему легких, изолированное гранулематозное их поражение и диссеминированную инфекцию.

Вариант адияспиромикоза зависит от количества поступившего возбудителя и выраженности иммунодефицита. При единичной гранулеме клинических проявлений не возникает. Ее выявляют случайно при рентгенографии легких или аутопсии. Клинические проявления изолированного гранулематозного поражения легких неспецифичны (повышение температуры тела, кашель, одышка). Течение хроническое, медленно прогрессирующее. Рентгенографические признаки поражения легких также неспецифичны, напоминают милиарный туберкулез. У иммунокомпрометированных больных может развиваться диссеминированная инфекция, при которой возникают очаги поражения в коже и подкожной клетчатке, эндокарде и костях.

Диагностика основана на выявлении возбудителя при гистологическом исследовании материала из очага поражения. При посеве респираторных субстратов возбудитель не выделяется. Серологические методы диагностики не разработаны.

При гистологическом исследовании выявляют тканевые формы *E. crescens* – адияспоры размером около 250 мкм, преимущественно шаровидной формы, со стенками толщиной 20–70 мкм. Окрашиваются гематоксилином и эозином. При PAS-реакции тканевые формы приобретают интенсивно фиолетовый цвет.

Дифференциальную диагностику проводят с двумя другими микроорганизмами, способными образовывать гигантские сферулы в тканях – *Coccidioides immitis* и *Rhinosporidium seeberi*.

Методы диагностики:

- рентгенография, КТ легких;
- биопсия очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением адиаспор *Emmonsia crescens* при гистологическом исследовании материала из очага поражения

Лечение. Основа лечения – хирургическое удаление пораженных тканей. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Описано успешное применение флуконазола, итраконазола и амфотерицина В. Важным условием успешного лечения диссеминированного адаспиромикоза является устранение или уменьшение влияния иммуносупрессии.

Выбор противогрибкового препарата:

- амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут;
- итраконазол – 400–600 мг/сут;
- флуконазол – 400–800 мг/сут.

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

5.12. Лобомикоз

Лобомикоз (келоидный бластомикоз) – редко встречающаяся хроническая инфекция кожи и подкожной клетчатки, обусловленная *Lacazia loboi*.

Возбудитель: *Lacazia loboi*. Встречается в тропических ареалах Центральной и Южной Америки, особенно в Бразилии. Источник возбудителя не определен. Кроме людей болеют дельфины.

Культивировать возбудитель *in vitro* не удается. Таксономическое положение его не определено.

Факторы риска: пребывание в эндемичном регионе, контакт с водой рек. Обычно болеют взрослые мужчины, реже – женщины и дети.

Клинические проявления. Заболевание развивается у иммунокомпетентных людей. Заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя. Наиболее часто поражаются кожа и подкожная клетчатка нижних и верхних конечностей, ягодиц, лица и ушных раковин, реже – туловища. Заболевание развивается очень медленно, формируются келоидные, веррукозные или узелковые очаги, иногда покрытые коркой. Очаги поражения обычно безболезненные, постепенно увеличиваются и могут изъязвляться. Поражение внутренних органов инфекции нехарактерно.

285

Диагностика снована на выявлении возбудителя в материале из очагов поражения. Округлые или овоидные дрожжевые клетки возбудителя диаметром около 10 мкм обнаруживают в большом количестве внутри гигантских многоядерных клеток и макрофагов. Характерно формирование коротких цепочек, обычно состоящих из 4–7 клеток возбудителя. Выделить *L. loboi* при посеве не удается. Серологические методы диагностики не разработаны.

Методы диагностики гистологическое изучение биопсийного материала.

Критерии диагностики клинические признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *L. loboi* при гистологическом исследовании материала из очага поражения.

Лечение заключается в хирургическом удалении пораженных тканей. Применение антимикотиков неэффективно. В связи с возможностью рецидива необходимо длительное наблюдение больного.

5.13. Микотический кератит

Микоз роговицы глаз (микотический кератит, кератомикоз) может быть обусловлен различными микроскопическими грибами. Трудно поддается лечению и может привести к нарушению зрения.

Возбудители. Известно более 70 видов микромицетов, вызывающих поражение роговицы глаз. Наиболее часто выявляют *Fusarium* spp. (особенно *F. solani*), *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*), *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*), *Acremonium*, *Scedosporium* и *Paecilomyces* spp., а также феогифомицеты (*Curvularia*, *Bipolaris* и *Exserohilum* spp.).

Возбудители микотического кератита распространены повсеместно. Часто встречаются в почве, на различных растениях, некоторые из них, например *Candida* spp., входят в состав нормальной микрофлоры человека.

Спектр возбудителей микотических кератитов широко варьирует в различных регионах. В странах с жарким климатом чаще выявляются *Fusarium* и *Aspergillus* spp. В регионах с умеренным климатом *Fusarium* spp. составляют от числа 25–52% всех возбудителей микотических кератитов, *Aspergillus* spp. – 4–30%, *Candida* spp. – 1–40%.

Факторы риска: травма роговицы, нарушение правил асептики при офтальмологических процедурах, длительное применение топических глюкокортикостероидов и антибиотиков, несоблюдение правил пользования контактными линзами.

Микотический кератит чаще возникает у мужчин среднего возраста, чья профессиональная деятельность связана с высоким риском травмы роговицы. Распространенность микотических кератитов варьирует: в развивающихся странах с теплым и влажным климатом они составляют 25–50% от числа всех больных инфекционными кератитами, в развитых странах – 1–20%.

Клинические проявления. Клинические проявления не зависят от рода или вида возбудителя. Микотические поражения роговицы глаза чаще всего возникают вследствие травмы. В результате микромицеты непосредственно попадают в поврежденную роговицу или создаются условия для последующего ее инфицирования.

Клинические проявления неспецифичны. Заболевание обычно начинается с умеренно выраженных неприятных ощущений. По мере его прогрессирования нарастают боль, покраснение роговицы, светобоязнь и нарушение зрения. Обильное отделяемое из глаза нехарактерно. Обычно такие больные более или менее длительно и безуспешно лечатся антибактериальными препаратами и глюкокортикостероидами, что способствует прогрессированию заболевания.

При отсутствии своевременной диагностики и лечения кератомикоз может прогрессировать и привести к перфорации роговицы и потере зрения.

Прогноз зависит от распространенности процесса, своевременности диагностики и адекватности лечения. При распространенном процессе даже

5. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

активное применение антимикотиков и хирургическое лечение не всегда предупреждают развитие осложнений и необратимое нарушение зрения.

Диагностика основана на выявлении возбудителя из очагов поражения. Обязательное условие успешной диагностики – получение материала из края или дна язвы с помощью стерильной иглы или офтальмологического скальпеля, но не тампона. Обычно количество полученного материала невелико, что затрудняет выявление возбудителя. При неэффективности исследования соскобов из язвы может потребоваться биопсия.

Патоморфология инфекций, вызываемых гиалогифомицетами (*Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium* и *Scedosporium* spp., *S. brevicaulis* и др.), в целом сходная. В материале из пораженной роговицы грибы в виде мицелия выявить трудно. Для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре.

Методы диагностики:

- осмотр с применением щелевой лампы;
- микроскопия и посев соскобов с роговицы;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения.

287

Критерии диагностики клинические признаки инфекционного кератита в сочетании с выявлением микромицетов при микологическом исследовании адекватно полученного материала из очага поражения.

Лечение проводят в стационаре. После улучшения состояния больного антифунгальную терапию продолжают амбулаторно. Основой лечения является местное применение растворов антимикотиков. Растворы амфотерицина В натамицина, клотримазола применяют 1 раз в час. Продолжительность применения при обусловленном *Candida* spp. кератите составляет 6 нед, вызванном мицелиальными грибами – 12 нед.

Системные противогрибковые препараты используют при распространенном процессе или неэффективности наружных антимикотиков. Эффективность интраокулярного введения антимикотиков не определена. При назначении антимикотиков следует учитывать род и вид возбудителя.

Флуконазол неактивен против мицелиальных возбудителей, амфотерицин В не действует на некоторые феогифомицеты, *Fusarium* и *Scedosporium* spp. Обязательное условие успешного лечения – отмена топических глюкокортикостероидов и антибиотиков. Хирургическое лечение и трансплантацию роговицы обычно проводят при неэффективности применения антимикотиков.

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора местно – растворы антимикотиков (0,15% – амфотерицина В, 5% – натамицина), клотримазола.

Альтернативные препараты при неэффективности местного лечения:

- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или внутрь – 0,4 г/сут;
- амфотерицин В – 0,3–0,5 мг/кг/сут;
- итраконазол – 200–400 мг/сут;
- флуконазол – 200–400 мг/сут.

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

6. Эндемичные микозы

Эндемичные микозы (бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз и пенициллиоз) вызываются высококонтагиозными диморфными грибами, распространенными в определенных регионах.

В последние годы эндемичные микозы все чаще встречаются за пределами этих регионов в связи с увеличением количества иммунокомпрометированных больных и возросшей миграционной активностью населения.

Эндемичные микозы, кроме пенициллиоза, в отличие от оппортунистических могут возникать у иммунокомпетентных людей.

6.1. Бластомикоз

Бластомикоз – вызываемый *Blastomyces dermatitidis* эндемичный микоз. Он отличается широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного течения у иммунокомпетентных пациентов до генерализованной инфекции у больных с иммунодефицитом.

Возбудитель: диморфный гриб *Blastomyces dermatitidis*, эндемичный для стран Северной и Центральной Америки. Спорадически заболевание возникает в странах Африки. Обитает в почве с высоким содержанием азота и органических веществ.

B. dermatitidis чувствителен к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу, резистентен к флуцитозину. Чувствительность к каспофунгину варьирует.

Факторы риска: пребывание в эндемичных районах.

Частота бластомикоза в эндемичных регионах варьирует от 1 до 42 случаев на 100 000 населения в год. Взрослые болеют чаще, чем дети, мужчины – чаще, чем женщины.

Клинические проявления: Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий, значительно реже – при травматической имплантации. Инкубационный период составляет 4–6 нед. Примерно в половине случаев инфицирование не сопровождается развитием клинических признаков заболевания. От человека к человеку не передается.

Бластомикоз возникает преимущественно у иммунокомпетентных людей. У больных с иммунодефицитом отличается тяжелым клиническим течением и высокой летальностью.

Бластомикоз легких – наиболее распространенный клинический вариант. Его выявляют у 60–70% больных с манифестной формой болезни. Острый бластомикоз легких по клиническим и рентгенологическим признакам обычно не отличается от бактериальной пневмонии, но у иммуноскомпрометированных пациентов может протекать агрессивно с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Хронический бластомикоз легких по клиническим и рентгенологическим признакам напоминает туберкулез.

Поражение кожи в результате гематогенной диссеминации возникает у 40–50% больных. Проявляется нагнаивающимися подкожными узелками, хроническими язвами, реже – абсцессами.

Поражение костей и суставов возникает у 10–15% больных. Чаще выявляют остеомиелит длинных костей, позвонков и черепа, хотя возможна другая локализация процесса.

Поражение ЦНС в виде абсцессов головного мозга или хронического менингита развивается менее чем у 10% пациентов, хотя у иммуносупрессированных больных может возникать чаще. Клинические и радиологические признаки неспецифичны и не отличаются от абсцесса головного мозга или менингита другой этиологии.

Кроме того, при бластомикозе возможно поражение других органов и систем, в т. ч. предстательной железы, печени и селезенки, почек, эндокринных органов и пр.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения, результатах серологических исследований.

В природных условиях *B. dermatitidis* существует как мицелиальный гриб. В пораженных тканях выявляют крупные круглые почкующиеся дрожжевые клетки.

При работе с возбудителем необходимо соблюдать меры предосторожности.

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

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ при температуре 25°C и 37°C;
- гистологическое исследование биоптата из очагов поражения при окраске PAS-методом и импрегнации по методу Гомори–Грокотту;
- определение антител к *B. dermatitidis* в сыворотке крови методом иммунодиффузии;
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики клинические, инструментальные признаки микоза в сочетании с выявлением *B. dermatitidis* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, крови, биоптатов и (или) антител к этому виду гриба в сыворотке крови.

Лечение зависит от варианта и тяжести клинического течения заболевания. Иммунокомпетентного больного с умеренно выраженными признаками пневмонии длительно лечат итраконазолом или флуконазолом. При использовании итраконазола более 2 мес эффективность превышает 90%.

Иммунокомпрометированных больных с прогрессирующим заболеванием начинают лечить амфотерицином В, эффективность которого превышает 90%. После стабилизации состояния больного назначают итраконазол или флуконазол.

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

Выбор противогрибкового препарата

Пациенты без нарушений иммунитета/индолентное течение

Препарат выбора: итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 3–6 мес.

Альтернативный препарат: флуконазол – 0,4–0,8 г/сут в течение 3–6 мес.

Пациенты с иммунодефицитом/угрожающее жизни заболевание

Препараты выбора амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут до стабилизации состояния больного, затем р-р итраконазола для приема внутрь – 0,4 г/сут или флуконазол – 0,6–0,8 г/сут; вориконазол – 0,4 г/сут, позаконазол – 0,8 г/сут.

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

6.2. Гистоплазмоз

Гистоплазмоз – вызываемый *Histoplasma capsulatum* и *H. capsulatum* var. *duboisii* – эндемичный микоз. Отличается широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного течения у иммунокомпетентных пациентов до генерализованной инфекции у больных с иммунодефицитом.

Возбудители: диморфные грибы *Histoplasma capsulatum* и *H. capsulatum* var. *duboisii*.

H. capsulatum эндемичен для Северной, Центральной и Южной Америки и Восточной Азии. *H. capsulatum* var. *duboisii* эндемичен для стран Западной и Центральной Африки. Описаны многочисленные случаи «завозного» гистоплазмоза в другие регионы. Возможно развитие гистоплазмоза у работников микробиологических лабораторий.

Histoplasma capsulatum обитает в почве, экскрементах птиц и летучих мышей. Возбудители гистоплазмоза чувствительны к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу, резистентны к флуцитозину. Чувствительность к каспофунгину варьирует.

Факторы риска: пребывание в эндемичных районах, связанный с профессиональной деятельностью или отдыхом контакт с контаминированной почвой, пометом птиц и летучих мышей, хронические заболевания легких, СПИД.

Клинические проявления. Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. От человека к человеку заболевание не передается. В течение первых 2 нед возбудитель пролиферирует внутри макрофагов. После формирования иммунного ответа организм очищается от *H. capsulatum*, в течение примерно 2 мес. Иммуитет нестойкий. Возможно заболевание при повторном инфицировании.

Продолжительность инкубационного периода при первичном инфицировании – 1–3 нед, при повторном – 4–7 дней. Вероятность развития клинически манифестной формы гистоплазмоза зависит от количества попадающего в организм возбудителя и наличия иммунодефицита. При ингаляции небольшого количества конидий *H. capsulatum* у 99% иммунокомпетентных людей клинических проявлений заболевания не возникает.

Острый гистоплазмоз легких – наиболее распространенный клинический вариант болезни. Возникает примерно у 60% больных. Проявляется признаками: неспецифическими клиническими – повышение температуры тела, общее недомогание, кашель, боли в груди и пр. и рентгенологическими – инфильтративные изменения, увеличение лимфатических узлов средостения и пр. Большинство больных спонтанно выздоравливает.

Артрит или артралгия, узловатая или полиморфная эритема, перикардит развиваются у 5–15% больных, преимущественно у женщин. В антифунгальной терапии больные, как правило, не нуждаются, происходит спонтанное выздоровление.

Хронический гистоплазмоз легких развивается у 10% больных, обычно с предшествующей патологией легких (ХОБЛ и пр.). Заболевание отличается постепенно прогрессирующим течением, формированием каверн в верхних отделах легких и фиброза в нижних отделах. Клинические проявления неспецифичны, напоминают туберкулез. Больные нуждаются в длительной антифунгальной терапии.

Фиброз средостения – редкое осложнение гистоплазмоза, возникает примерно у 1% пациентов. В результате прогрессирующего фиброза может возникнуть сдавление сосудов средостения, дыхательных путей, пищевода и перикарда, что определяет клиническую симптоматику. Может наступить летальный исход. Больные нуждаются в антифунгальной терапии и хирургическом лечении.

Диссеминированный гистоплазмоз развивается у 10% больных, обычно с иммунодефицитом или старше 60 лет. Основная локализация – легкие, кожа и подкожная клетчатка, кости и суставы, слизистые оболочки ЖКТ, лимфатические узлы и селезенка. Поражение головного мозга (менингит, абсцесс) выявляют у 6% больных диссеминированным гистоплазмозом.

Особенностями инфекции, обусловленной *H. capsulatum* var. *duboisii*, являются индолентное ее начало, высокая частота поражения кожи и костей, более частое возникновение диссеминированного процесса с поражением печени и селезенки.

Прогноз. Летальность при диссеминированном гистоплазмозе без лечения достигает 80%, при антифунгальной терапии снижается до 25%.

Прогностически неблагоприятные признаки у ВИЧ-негативных больных: температура тела более 39,5°C, индекс Карновского менее 60 баллов, концентрация альбумина – менее 30 г/л, увеличение активности АлАТ, АсАТ в 5 раз выше нормы, агранулоцитоз, тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, уровень креатинина выше 6 мг% (530,4 мкмоль/л).

Прогностически неблагоприятные признаки у больных СПИДом: дыхательная недостаточность, тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, увеличение активности ЛДГ в 2 раза выше нормы.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения и результатах серологических исследований. В природных условиях *H. capsulatum* существует как мицелиальный гриб. В пораженных тканях выявляют круглые почкующиеся дрожжевые клетки. При микроскопии мокроты, БАЛ и пр. необходимо окрашивать мазки.

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

Выделение возбудителя при посеве требует длительного культивирования – не менее 4–6 нед. Антиген *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче чаще определяют у больных диссеминированным гистоплазмозом. Определение антигена *H. capsulatum* в БАЛ облегчает диагностику изолированного гистоплазмоза легких.

При работе с возбудителем необходимо соблюдать меры предосторожности.

В ходе обследования важно определить распространенность процесса, исключить наличие очагов диссеминации.

Дифференциальную диагностику проводят с другими эндемичными микозами, туберкулезом, бактериальными инфекциями.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия окрашенных мазков мокроты, БАЛ, другого материала из очагов поражения;
- посев мокроты, БАЛ, крови, гноя, другого материала при температуре 25°C и 37°C в течение 4–6 нед;
- гистологическое исследование биоптата из очагов поражения с импрегнацией по Гомори–Грокотту, окраской PAS-методом и по Бауэру;
- определение антигена *H. capsulatum* в БАЛ, сыворотке крови, моче;
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические, инструментальные признаки микоза в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и (или) положительными результатами серологического исследования (определение антигена *H. capsulatum* в БАЛ, сыворотке крови и моче).

295

Лечение гистоплазмоза зависит от варианта и тяжести его клинического течения, состояния иммунитета пациента. У иммунокомпетентных больных острый гистоплазмоз легких обычно заканчивается выздоровлением без лечения. Антимикотики назначают при иммуносупрессии или прогрессировании клинических и рентгенологических признаков поражения легких.

При хроническом гистоплазмозе легких эффект от применения итраконазола более 2 мес отмечается у более 80% больных. Однако необходимо более продолжительное лечение в связи с возможностью рецидива. При прогрессирующем фиброзе средостения может потребоваться хирургическое лечение. При менингите эффективность стандартной терапии невелика, могут потребоваться альтернативные препараты.

У больных СПИДом после достижения ремиссии необходима длительная антифунгальная профилактика рецидива.

Выбор противогрибкового препарата

Острый гистоплазмоз легких

Антимикотики не назначают. Больных наблюдают.

При прогрессировании:

- итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 6–12 нед;
- амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,5–3,0 г.

Хронический гистоплазмоз легких

Препарат выбора: итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 12–24 мес.

Альтернативный препарат: амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,5–3,0 г.

Фиброз средостения

Препарат выбора: итраконазол – 0,2–0,4 г/сут не менее 3 мес.

Локальная инфекция (поражение костей, суставов, кожи)

Препарат выбора: итраконазол – 0,2 г/сут, продолжительность лечения определяется распространенностью заболевания.

296

Диссеминированный гистоплазмоз/пациенты без нарушений иммунитета

Препараты выбора:

- итраконазол – 0,4 г/сут в течение 6–18 мес;
- при тяжелом течении – амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут, затем итраконазол – 0,4 г/сут в течение 6–18 мес.

Диссеминированный гистоплазмоз/СПИД

Препараты выбора:

- при тяжелом течении, менингите – амфотерицин В – 0,5–1,0 мг/кг/сут;
- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут, затем итраконазол – 0,4 г/сут в течение 6–18 мес;
- при среднетяжелом течении – итраконазол – 0,6 г/сут в течение 3 дней, затем итраконазол – 0,4 г/сут в течение 6–18 мес.

После достижения ремиссии микоза – профилактика рецидива итраконазолом – 0,2 г/сут или флуконазолом – 0,4 г/сут. Она может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВААПТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов более 100–200 кл./мкл).

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

6.3. Кокцидиоидоз

Кокцидиоидоз – вызываемый *C. immitis* и *C. pasadasii* эндемичный микоз. Отличается широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного течения у иммунокомпетентных пациентов до генерализованной инфекции у иммуносупрессированных больных.

Возбудители: диморфные грибы *Coccidioides immitis* и *C. pasadasii*.

C. immitis эндемичен для некоторых ареалов США (Калифорния, Аризона), *C. pasadasii* – США (Техас, Аризона), Мексики, Гватемалы, Венесуэлы и Аргентины. Обитает в почве. Заболевают люди, собаки, домашний скот и грызуны. Неоднократно описаны случаи заболевания работников лабораторий.

Возбудители кокцидиоидоза чувствительны к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу и позаконазолу, резистентны к флуцитозину. Чувствительность к каспофунгину варьирует.

Факторы риска: пребывание в эндемичных районах, возраст старше 65 лет, СПИД.

Частота кокцидиоидоза в эндемичных регионах составляет 7–15 случаев на 100 000 населения в год, у людей старше 65 лет – 15–30 случаев на 100 000. У ВИЧ-инфицированных больных в эндемичных регионах кокцидиоидоз возникает значительно чаще, чем у других людей, и характеризуется тяжелым клиническим течением.

Клинические проявления. Заболевания, вызываемые *C. immitis* и *C. pasadasii*, клинически не различаются. Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. От человека к человеку заболевание не передается. Инкубационный период составляет 1–3 нед. У 70% инфицированных клинических симптомов не возникает. Примерно в 30% случаев через 7–21 день после инфицирования развивается первичный легочный кокцидиоидоз, который обычно купируется без лечения. У 5–10% инфицированных возникает хроническое поражение легких или диссеминированное заболевание, при котором необходима антифунгальная терапия. В отличие от гистоплазмоза приобретенный иммунитет эффективно предохраняет от повторного инфицирования.

Первичный легочный кокцидиоидоз проявляется повышением температуры тела, непродуктивным кашлем и неспецифическими изменениями на рентгенограмме легких. Возможно появление полиморфной эритемы на верхней половине туловища или узловых эритемы на нижних конечностях.

Первичный легочный кокцидиоидоз обычно купируется спонтанно. У иммунокомпрометированных больных или при ингаляции большого количества спор развивается прогрессирующее заболевание, при котором необходимо лечение.

Хроническое поражение легких сопровождается повышением температуры тела, кашлем, снижением массы тела, редко – кровохарканьем. На рентгенограмме легких определяются узловые образования, каверны, альвеолярная инфильтрация и фиброз.

Диссеминированный кокцидиоидоз характеризуется поражением кожи, подкожной клетчатки, костей и суставов, ЦНС. Поражения кожи (язвы, веррукозные изменения) чаще возникают на лице. Иногда развиваются крупные подкожные абсцессы различной локализации. Остеомиелит возникает у 25–40% больных диссеминированным кокцидиоидозом. Чаще поражаются позвонки, ребра, кости черепа. Вначале остеомиелит нередко протекает бессимптомно. Для выявления очагов поражения необходима КТ или рентгенография костей.

Менингит – основной вариант поражения ЦНС при кокцидиоидозе. Менингит выявляют у 30–50% больных диссеминированным кокцидиоидозом. Основные клинические признаки: головная боль, повышение температуры тела, нарушение сознания, тошнота, рвота, очаговые неврологические симптомы. Признаки менингизма при кокцидиоидозном менингите определяются примерно у 50% больных.

Распространенное осложнение кокцидиоидоза ЦНС – гидроцефалия, признаки которой выявляются у 30–50% больных, реже – специфический васкулит, церебральные абсцессы и инфаркты, арахноидит. Характерно хроническое течение болезни с формированием неврологического дефицита. Летальность при кокцидиоидозе ЦНС без лечения – 100%, при адекватной терапии – 30%.

Диагностика основана на выявлении возбудителя при посеве материала из очагов поражения, гистологическом исследовании биоптатов или определении специфических антител в сыворотке крови.

В природных условиях *C. immitis* и *C. parvovirus* существуют как мицелиальные грибы. В пораженных тканях выявляют характерные крупные круглые толстостенные сферулы, содержащие много эндоспор.

При работе с возбудителем необходимо соблюдать меры предосторожности.

В ходе обследования необходимо определить распространенность процесса, исключить наличие очагов диссеминации.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, гноя, отделяемого свищей, другого материала из очагов поражения при температуре 25°C и 37°C;
- гистологическое исследование биоптата из очагов поражения при окраске PAS-методом, импрегнации по методу Гомори-Грокотту;

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

- определение уровней IgM и IgG к *C. immitis* в сыворотке крови;
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики: клинические, инструментальные признаки микоза в сочетании с выявлением *C. immitis*, *C. pasadasii* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и (или) определением уровней IgM или IgG к *C. immitis* в сыворотке крови.

Лечение зависит от варианта и тяжести течения заболевания, состояния иммунитета больного. При обычном течении первичного легочного кокцидиоидоза у иммунокомпетентного больного антифунгальную терапию не проводят в связи с высокой вероятностью спонтанной ремиссии.

Антимикотики назначают при иммуносупрессии, сахарном диабете, беременности в III триместре, прогрессировании клинических или рентгенологических признаков поражения легких. Препаратом выбора является итраконазол. При осложненном кавернозном кокцидиоидозе легких показана длительная антифунгальная терапия в сочетании с хирургическим лечением.

Во всех случаях диссеминированного кокцидиоидоза необходима антифунгальная терапия. Лечение начинают с применения амфотерицина В. После стабилизации состояния пациента используют азольные антимикотики.

Основной метод лечения менингита – применение флуконазола, который назначают длительно в связи вероятностью рецидива, достигающей 80% при раннем прекращении лечения. При неэффективности флуконазола используют вориконазол или амфотерицин В, который вводят внутривенно или интратекально.

При интратекальном введении амфотерицина В может развиваться арахноидит, что существенно ограничивает применение данного метода лечения. Важная часть лечения менингита – коррекция внутричерепного давления (повторные люмбальные пункции, шунтирование и пр.).

Выбор противогрибкового препарата

Первичный легочный кокцидиоидоз: наблюдение. Применение антимикотиков не показано.

При прогрессировании

Препараты выбора:

- итраконазол – р-р для приема внутрь по 0,4 г/сут;
- флуконазол – 0,2–0,4 г/сут;
- амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут, затем флуконазол – 0,2–0,4 г/сут.

При бессимптомном течении: наблюдение, антимикотики не показаны.

При осложненном течении

Препараты выбора:

- итраконазол – р-р для приема внутрь по 0,4 г/сут;
- флуконазол – 0,4 г/сут.

Альтернативный препарат: амфотерицин В – 0,5–0,7 мг/кг/сут.

Диссеминированный кокцидиоидоз

Препараты выбора:

- амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,0 г;
- после стабилизации состояния пациента – флуконазол – 0,4–0,8 г/сут или итраконазол – р-р для приема внутрь – 0,4 г/сут.

Альтернативные препараты:

- липидный амфотерицин В – 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут;
- позаконазол – 0,8 г/сут.

Менингит

Препарат выбора: флуконазол – 0,6–1,2 г/сут.

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В – 0,8–1,0 мг/кг/сут с его одновременным интратекальным введением – 0,05–0,5 мг;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь – 0,4 г/сут.
- позаконазол – 0,8 г/сут.

ВИЧ-инфицированный пациент

Лечение – как указано выше.

После достижения ремиссии микоза – профилактика рецидива флуконазолом – 0,2 г/сут или итраконазолом – 0,4 г/сут, которая может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВААПТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов более 100–200 кл/мкл).

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

6.4. Паракокцидиоидоз

Паракокцидиоидоз – вызываемый *P. brasiliensis* эндемичный микоз. Возникает преимущественно у иммунокомпетентных мужчин и отличается хроническим прогрессирующим течением.

Возбудитель: диморфный грибок *Paracoccidioides brasiliensis*, эндемичный для стран Южной и Центральной Америки.

P. brasiliensis чувствителен к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу, сульфаниламидным антибиотикам, резистентен к флуцитозину.

Факторы риска: пребывание в эндемичных районах, мужской пол, сельскохозяйственные профессии, алкоголизм, курение.

Более 80% случаев паракокцидиоидоза возникает в Бразилии, Венесуэле и Колумбии. В эндемичных регионах не является редким заболеванием. Частота паракокцидиоидоза в Бразилии составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год. У мужчин развивается в 15–70 раз чаще, чем у женщин. У детей возникает редко. Дети составляют менее 5% от числа всех больных паракокцидиоидозом.

Клинические проявления. Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. От человека к человеку паракокцидиоидоз не передается. У большинства (90%) людей клинические проявления болезни после инфицирования не возникают. Отличительная особенность – длительный инкубационный период. Возбудитель может сохраняться в лимфатических узлах несколько лет до появления клинических признаков заболевания.

Острый паракокцидиоидоз составляет 5–10% от числа всех случаев заболевания. Чаще развивается у пациентов моложе 30 лет и иммунокомпетентных больных. Наиболее распространенными клиническими признаками являются повышение температуры тела, увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов, поражение слизистой оболочки полости рта, кожи, подкожной клетчатки и костей.

Хронический паракокцидиоидоз возникает, как правило, у взрослых мужчин. Развивается медленно, чаще поражаются легкие, слизистые оболочки верхних отделов ЖКТ, кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы, кости, надпочечники и ЦНС.

Клинические проявления хронического паракокцидиоидоза легких напоминают туберкулез. Хронический менингит и абсцессы головного мозга развиваются преимущественно у иммунокомпетентных больных. Наиболее распространенными осложнениями паракокцидиоидоза являются

фиброз легких и дыхательная недостаточность, обструкция лимфатических путей и недостаточность функции коры надпочечников.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в респираторных субстратах или биоптате или определении специфических антител в сыворотке крови. В природных условиях *P. brasiliensis* существует как мицелиальный гриб. В пораженных тканях выявляют крупные круглые или овальные клетки с характерными множественными почками, окружающими материнскую клетку.

При работе с возбудителем необходимо соблюдать меры предосторожности.

Дифференциальную диагностику острого паракокцидиоидоза проводят с гематологическими новообразованиями, а поражение слизистых оболочек и кожи – с сифилисом, споротрихозом, туберкулезом, лейшманиозом и новообразованиями, хроническое поражение легких – с другими эндемичными микозами и туберкулезом.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, материала из других очагов поражения при температуре 25°C и 37°C;
- гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при окраске PAS-методом и импрегнации по методу Гомори-Грокотту;
- определение антител к *P. brasiliensis* в сыворотке крови.
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики: клинические, инструментальные признаки микоза в сочетании с выявлением *P. brasiliensis* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, крови, биоптатов и (или) антител к *P. brasiliensis* в сыворотке крови.

Лечение зависит от варианта и тяжести клинического течения болезни, состояния иммунитета больного. При паракокцидиоидозе легких показана длительная антифунгальная терапия. Препаратом выбора является итраконазол. Иммуноскомпрометированных больных с прогрессирующим заболеванием лечить начинают амфотерицином В. После стабилизации состояния больного назначают итраконазол или флуконазол.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора: итраконазол – 0,2 г/сут в течение 6–12 мес в зависимости от тяжести течения болезни.

6. ЭНДЕМИЧНЫЕ МИКОЗЫ

Альтернативные препараты:

- флуконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 6–12 мес;
- кетоконазол – 0,4 г/сут в течение 6–12 мес;
- при угрожающем жизни заболевании – амфотерицин В по 0,6–1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5–2,5 г, затем итраконазол или флуконазол по 0,2–0,4 г/сут.

ВИЧ-инфицированный пациент

Лечение – как указано выше. После достижения ремиссии микоза – профилактика рецидива итраконазолом по 0,2 г/сут, которая может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВААПТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов больше 100–200 кл./мкл).

6.5. Пенициллиоз

Пенициллиоз – эндемичный инвазивный микоз, возникающий преимущественно у ВИЧ-инфицированных больных.

Возбудитель: *Penicillium marneffe* – единственный диморфный и патогенный гриб среди *Penicillium* spp. Прочие многочисленные грибы рода *Penicillium* микозов не вызывают, хотя их часто выявляют в различных биосубстратах, в т. ч. в мокроте и БАЛ.

P. marneffe эндемичен для отдельных регионов Юго-Восточной Азии (Таиланд, Вьетнам, Южный Китай, Гонконг, Тайвань, некоторые районы Индии и пр.). Обитает преимущественно в почве. Вызывает заболевания у «бамбуковых крыс» (*Rhizomys pruinosus*, *R. sumatrensis*, *R. sinensis*, *Cannomyus badius*), хотя связь этих животных с болезнями людей неясна. В последние годы увеличилась частота случаев «завозного» пенициллиоза.

P. marneffe чувствителен к амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу.

Факторы риска: пребывание в эндемичных районах, СПИД, ятрогенная иммуносупрессия, содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови менее 50 кл/мкл.

Клинические проявления. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. От человека к человеку заболевание не передается. Продолжительность инкубационного периода зависит от выраженности иммунодефицита и количества поступивших в организм больного спор возбудителя, варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев.

Основные симптомы пенициллиоза – рефрактерное к антибактериальным препаратам повышение температуры тела, непродуктивный кашель, снижение массы тела и выраженная общая слабость. У 60–70% больных на лице, туловище и верхних конечностях возникает распространенная полиморфная кожная сыпь (папулезная с очагом некроза в центре, напоминающая контагиозный моллюск и пр.). Реже развиваются изъязвления слизистых оболочек полости рта и ЖКТ, подкожные абсцессы, остеомиелит. Характерно хроническое рецидивирующее течение.

При осмотре у большинства больных выявляют генерализованную лимфаденопатию и гепатоспленомегалию, при лабораторном обследовании – выраженную анемию, реже – лейкопению и тромбоцитопению.

Прогноз. Без лечения пенициллиоз заканчивается летальным исходом. Своевременно начатое лечение эффективно у 80–90% больных. У иммуноскомпрометированных больных частота рецидивов в течение 6 мес после ремиссии превышает 50%. Необходимо противорецидивное применение антимикотиков.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения и крови. Стандартизованные серологические методы не

разработаны. В природных условиях *P. marneffei* существует как мицелиальный гриб. В пораженных тканях выявляют мелкие круглые или овальные клетки (2,5–5 мкм), делящиеся поперечной перегородкой. Никогда не почкуются.

Диагностическое обследование показано больным, побывавшим в эндемичном регионе (с иммуносупрессией и указанными симптомами). Диагноз чаще устанавливают при выявлении возбудителя в респираторных субстратах, биоптатах кожи, лимфатических узлов, аспирате костного мозга.

У ВИЧ-инфицированных больных частота выделения возбудителя при посеве крови составляет 50–70%.

Дифференциальную диагностику проводят с гемобластозами, туберкулезом, тяжелыми бактериальными инфекциями, оппортунистическими микозами.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, биоптатов лимфатических узлов, кожи, аспирата костного мозга;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики: клинические, инструментальные признаки микоза в сочетании с выявлением *P. marneffei* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, крови, биоптатов, аспирата костного мозга.

305

Лечение. При пенициллииозе показана длительная антифунгальная терапия. Препаратом выбора является итраконазол. Больных с тяжелым течением пенициллииоза начинают лечить амфотерицином В. После стабилизации состояния назначают итраконазол. Необходимо устранение или уменьшение выраженности факторов риска (БААРТ, отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров и пр.). Иммуноскомпрометированным больным показана профилактика рецидива после ремиссии болезни.

Выбор противогрибкового препарата

Заболевание средней тяжести

Препарат выбора: итраконазол – 0,2–0,4 г/сут в течение 12 нед.

Тяжелое заболевание

Препараты выбора. амфотерицин В – 0,6–1,0 мг/кг/сут в течение 2 нед, затем итраконазол – 0,4 г/сут в течение 10 нед.

Альтернативный препарат: вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или внутрь – 0,4 г/сут.

ВИЧ-инфицированный пациент

Лечение – как указано выше.

После достижения ремиссии микоза – профилактика рецидива итраконазолом (0,2 г/сут), которая может быть прекращена при эффективной, в течение 6 мес, ВАДРТ (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов более 100–200 кл./мкл).

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С МИКОЗАМИ

7. Заболевания, сходные с микозами

В данном разделе описаны сходные с микозами инфекционные болезни, возбудителями которых являются бактерии, микроскопические водоросли или простейшие. Несмотря на отличие в этиологии, эти болезни часто путают с микозами и назначают неадекватное лечение.

7.1. Актиномикоз

Актиномикоз – медленно прогрессирующая хроническая инфекция, вызываемая условно-патогенными бактериями рода *Actinomyces*.

Актиномикоз обычно возникает у иммунокомпетентных пациентов и проявляется в виде хронического гранулематозного воспалительного процесса с поражением различных органов и систем, образованием абсцессов и свищей с отделяемым, содержащим специфические гранулы (друзы).

Актиномикоз – редкое заболевание. Его частота составляет 0,1–0,3 случая на 100 000 населения в год. Чаще встречается в развивающихся странах.

Длительное время актиномицеты относили к грибам, поэтому до сих пор встречаются случаи неадекватного лечения актиномикоза противогрибковыми препаратами.

Возбудители: *Actinomyces israelii*, реже – *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. gerencseriae*, *A. meyeri*, *A. pyogenes*, *A. neuii*, *A. radingae*, *A. urogenitalis*, *A. bovis*, *A. turicensis*, *A. georgiae*, *A. viscosus*, *A. suis*, *A. hyovaginalis*, *A. bernardiae*, *A. slackii*.

Распространены повсеместно, обитают в почве. *Actinomyces* spp. – представители нормобиоты ротовой полости, ЖКТ, слизистых оболочек влагалища и цервикального канала.

Актиномицеты обычно являются анаэробами, но могут быть факультативными ана- и аэробами. Они слабовирулентны. Для развития инфекции необходимо нарушение целостности кожи или слизистой оболочки. Почти все *Actinomyces* spp. обладают протео- и липолитической активностью, что способствует хроническому течению инфекционного процесса.

Возможна инфекция, обусловленная двумя и более видами актиномицетов: *A. israelii* + *A. naeslundii*; *A. israelii* + *A. meyeri*; *A. gerencseriae* + *A. odontolyticus* и др.

308 Кроме актиномицетов, из очага поражения нередко выделяют другие микроорганизмы: грамотрицательные бактерии, *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp., анаэробы группы *B. fragilis* и пр.

Некоторые виды актиномицетов патогенны для животных: *A. bovis*, *A. turicensis*, *A. slackii*.

Актиномицеты чувствительны *in vitro* ко многим антибактериальным препаратам: большинству пенициллинов, макролидам, тетрациклинам, линкосамидам, цефалоспорином и карбапенемам. Нечувствительны к метронидазолу, азтреонаму, ко-тримоксазолу, метициллину, оксациллину и цефалексину. Даже при длительной антибактериальной терапии вторичная резистентность развивается редко.

Факторы риска варьируют при различной локализации инфекции. Ими являются:

- для шейно-лицевого актиномикоза – кариозные зубы, зубные гранулемы и абсцессы, стоматологические манипуляции, нарушение гигиены полости рта;
- для актиномикоза органов грудной полости – аспирация в дыхательные пути содержимого полости рта;

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С МИКОЗАМИ

- для актиномикоза органов брюшной полости – перфорация органов ЖКТ, абдоминальные операции;
- для актиномикоза малого таза у женщин – длительное применение внутриматочного контрацептива;
- для актиномикоза мягких тканей – травма.

Болеют преимущественно люди в возрасте от 20 до 50 лет, мужчины – чаще, чем женщины.

Основной источник возбудителя – эндогенный, реже – экзогенный вследствие травматической имплантации возбудителя.

Клинические проявления. При актиномикозе возможно поражение практически любых органов. Наиболее часто заболевание локализуется в шейно-лицевой области, грудной и брюшной полостях, а также в органах малого таза у женщин. Реже возникает поражение кожи и подкожной клетчатки, фасций, мышц и костных структур различной локализации (промежность, ягодичная область, подмышечные впадины).

Описаны случаи актиномикотического поражения слюнных желез, щитовидной и молочной желез. При прогрессировании возможны гематогенная диссеминация, поражение ЦНС и внутренних органов. Лимфогенная диссеминация нехарактерна.

Кроме того, актиномицеты могут вызывать бактериальную мицетому (см. раздел 4.6. Мицетомы).

Для актиномикоза любой локализации характерно формирование плотных «деревянистых» инфильтратов, абсцессов, гнойных полостей и множественных свищей с отделяемым, содержащим *специфические гранулы (друсы)*. Кожа над пораженным участком часто багровая, с синюшным оттенком.

При прогрессировании инфекции появляются признаки интоксикации (снижение массы тела, лихорадка, анемия, увеличение СОЭ) и нарушения функции близлежащих органов. Для висцеральных вариантов актиномикоза характерна выраженная интоксикация. При длительном актиномикотическом процессе формируется фиброз окружающих тканей.

Шейно-лицевой актиномикоз составляет 25–55% от числа всех случаев заболевания. Чаще возникает после стоматологических манипуляций или при кариесе, остеомиелите челюстей, нарушении гигиены полости рта.

Слабоблезненный или безблезненный инфильтрат (реже – несколько инфильтратов) локализуется преимущественно в подчелюстной области. Воспалительная лимфаденопатия нехарактерна. Постепенно увеличивается и уплотняется инфильтрат, формируются свищи. При прогрессировании и отсутствии лечения возможны распространение процесса, гематогенная диссеминация с поражением головного мозга.

Актиномикоз органов малого таза составляет 20–40% от числа всех случаев заболевания. Обычно развивается у женщин как осложнение длительного (в среднем около 8 лет) применения внутриматочных контрацептивов. Характеризуется болевым синдромом, интоксикацией, кровянистыми

выделениями или маточным кровотечением. При прогрессировании развивается специфический перитонит или пенетрация в органы брюшной полости. При обследовании выявляют плотное образование, которое обычно принимают за опухоль.

Актиномикоз органов грудной полости составляет 15–20% от числа всех случаев заболевания. Возникает после аспирации содержимого полости рта, реже – вследствие распространения патологического процесса из соседних органов или диссеминации из отдаленных тканей, а также как осложнение перфорации пищевода.

Клинические проявления неспецифичны: повышение температуры тела, сухой или продуктивный кашель, кровохарканье. При рентгенографии легких обычно выявляют объемное образование, которое нередко принимают за опухоль, реже – инфильтрацию легочной ткани или полостные образования.

При прогрессировании возможны поражения перикарда, плевры, а также стенки грудной полости с формированием свищей.

Актиномикоз органов брюшной полости составляет 10–20% от числа всех случаев заболевания. Возникает как осложнение аппендицита, перфорации кишечника или абдоминальных хирургических вмешательств, реже – вследствие диссеминации из других органов.

Наиболее частая локализация – илеоцекальный угол. Возможно поражение любых органов брюшной полости и костей. По клиническим проявлениям актиномикоз органов брюшной полости похож на медленно растущее злокачественное новообразование.

Диагноз обычно устанавливают после хирургического удаления патологического материала.

Актиномикоз мягких тканей составляет 10–20% от числа всех случаев заболевания. Обычно возникает через некоторое время (иногда длительное) после травмы. Основная локализация – ягодицы, промежность, нижние конечности. Образуются характерный плотный инфильтрат, позднее – свищи. Возможно развитие остеомиелита.

310

Прогноз. При ранней диагностике и адекватном лечении наступает полное выздоровление. Развитие осложнений (остеомиелит, абсцесс головного мозга, хронический менингит, эндокардит, фиброз мягких тканей, множественные свищи) может потребовать хирургического вмешательства и привести к инвалидизации больного. Даже при распространенном процессе атрибутивная летальность низкая.

Диагностика основана на выявлении в материале из очагов поражения возбудителя или характерных тканевых форм – друз (гранул), состоящих из сплетений актиномицета.

Актиномицеты не обладают выраженной иммуногенностью, поэтому иммунологические реакции (связывания комплемента, непрямой гемагглютинации и пр.) существенного значения не имеют.

Actinomyces spp. на питательных средах растут медленнее многих других бактериальных патогенов. Макроколонии актиномицетов нередко обнаруживают через 7–14 дней. Поэтому актиномицеты не всегда выявляются в составе другой

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С МИКОЗАМИ

микробиоты. Для выявления возбудителей актиномикоза необходима инкубация посевов в анаэробных условиях. Нередко для выделения возбудителей необходимо многократно производить посев патологического материала.

В ряде случаев для получения исследуемого материала необходимы инвазивные диагностические мероприятия: пункция полостей и гнойных образований, лапароскопия или диагностическая лапаротомия.

При висцеральных формах актиномикоза патологический очаг нередко малодоступен для исследования, поэтому диагноз нередко устанавливают при исследовании удаленных органов. Для успешного выявления возбудителей актиномикоза важна быстрая транспортировка материала в лабораторию, желательно в анаэробных условиях.

Гистологическая картина характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией с очагами гнойного расплавления, разделенными соединительной тканью. В центре фокусов гнойного воспаления располагаются гранулы (друзы) из сплетений актиномицета, которые обычно окружены распадающимися нейтрофильными лейкоцитами. Применение специальных методов окраски (по Граму, Вейгерту, PAS-реакция с дополнительной окраской гематоксилином) увеличивают вероятность выявления друз.

Для определения объема и длительности лечения необходимо определить распространенность актиномикоза (переход процесса на близлежащие органы, кости, клетчатку) и глубину поражения мягких тканей и костей.

Дифференциальную диагностику проводят с новообразованиями, туберкулезом, нокардиозом, другой бактериальной или микотической инфекцией.

Методы диагностики:

- микроскопия – поиск друз (гранул) в материале из очагов поражения;
- посев материала из очагов поражения в анаэробных условиях;
- гистологическое исследование биоптата;
- определение распространенности процесса: рентгенография, КТ, МРТ, УЗИ.

Критерии диагностики:

- клинические признаки актиномикоза в сочетании с выявлением специфических гранул (друз) при микроскопии отделяемого из свищей, материала из очага поражения и (или) выделением *Actinomyces* spp. при посеве отделяемого из свищей, материала из очага поражения.

Лечение Основа лечения актиномикоза – длительная антибактериальная терапия. Продолжительность лечения и его эффективность зависят от локализации, распространенности инфекционного процесса и своевременности диагностики.

Препаратами выбора для лечения актиномикоза являются пенициллины. Все патогенные для человека виды актиномицетов чувствительны к пенициллинам.

Лечение обычно начинают с применения натриевой соли бензилпенициллина по 12–24 млн ЕД/сут. Продолжительность применения бензилпенициллина – 2–6 нед. После достижения клинического эффекта и стабилизации состояния больного назначают пероральные полусинтетические пенициллины, например амоксициллин.

Неэффективность начального лечения пенициллином может быть связана с сопутствующей бактериальной микробиотой (грамотрицательные бактерии, *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp., анаэробы группы *B. fragilis* и пр.). В этом случае используют ингибиторозащищенные пенициллины, например амоксициллин/клавуланат, или другие препараты широкого спектра действия (цефтриаксон, имипенем).

Другая распространенная причина неэффективности начального лечения пенициллином – выраженный фиброз тканей или остеомиелит, при которых необходимо хирургическое лечение.

При непереносимости пенициллинов применяют тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), макролиды (эритромицин, азитромицин и др.), линкосамиды (клиндамицин). Их назначают от среднетерапевтических доз до максимальных.

Для лечения актиномикоза не следует назначать противогрибковые препараты, аминогликозиды, метронидазол, ко-тримоксазол, азтреонам, оксациллин и цефалексин.

Распространенная ошибка в лечении актиномикоза – раннее прекращение антибактериальной терапии. При актиномикозе кожи и подкожной клетчатки продолжительность лечения не должна составлять менее 12 нед.

При осложненных клинических вариантах актиномикоза (висцеральные формы, распространенный процесс, поражение костей) длительность антибактериальной терапии в среднем составляет 6–12 мес.

Обычно адекватная антибактериальная терапия обеспечивает стойкий клинический эффект, но нередко требуется хирургическое вмешательство: дренирование гнойных полостей, иссечение и удаление пораженных тканей и органов.

Выбор антибактериального препарата

Препараты выбора:

- пенициллин в/в или внутримышечно 12–24 млн ЕД/сут, каждые 4 ч в течение 14–21 сут;
- затем амоксициллин *per os* по 1,5 г/сут, каждые 8 ч.

Альтернативные препараты:

- эритромицин в/в – 2–4 г/сут, каждые 6 ч; *per os* – 1–2 г/сут, каждые 6 ч;
- тетрациклин *per os* – 1–2 г/сут, каждые 6 ч;
- доксициклин в/в или *per os* – 200 мг/сут, каждые 12–24 ч;
- клиндамицин в/в – 1,2–1,8 г/сут, каждые 8 ч, *per os* – 0,9–1,2 г/сут, каждые 6–8 ч;
- цефтриаксон в/в или внутримышечно 2 г/сут;
- имипенем – 1,5–3,0 г/сут, каждые 8 ч.

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С МИКОЗАМИ

7.2. Прототекоз

Прототекоз – редкое заболевание, вызываемое одноклеточными бесхлорофилловыми водорослями рода *Prototheca*.

Возбудители: *Prototheca wickerhamii*, реже – *P. zopfii*, *P. trispora*, *P. moriformis*. Распространены повсеместно. Их обнаруживают в пресной и морской воде, почве, сене, некоторых пищевых продуктах. Вызывают инфекции у человека и животных. *Prototheca* spp. могут колонизировать слизистые оболочки дыхательных путей и ЖКТ. Возбудители чувствительны к амфотерицину В, вориконазолу и итраконазолу. Устойчивы к флуцитозину. Чувствительность к флуконазолу варьирует.

Факторы риска: для локального варианта инфекции – травма, диссеминированного – СПИД, ятрогенный иммунодефицит.

Клинические проявления. Прототекоз возникает как у иммуноскомпрометированных, так и у иммунокомпетентных пациентов. Основной путь инфицирования – травматическая имплантация, реже – аспирация возбудителя.

Поражение кожи и подкожной клетчатки – наиболее распространенный вариант прототекоза, составляет более 50% от числа всех случаев этой инфекции. Прототекоз кожи и подкожной клетчатки возникает преимущественно у иммуноскомпрометированных больных. При этом через несколько дней или недель после травмы возникают безболезненные, медленно увеличивающиеся язвы или подкожные узелки, которые впоследствии изъязвляются.

Основная локализация инфекции – конечности и лицо. Течение хроническое. Заболевание может рецидивировать после недостаточно продолжительного лечения или при усилении иммуносупрессии. Прогрессирование процесса может привести к диссеминации инфекции и поражению внутренних органов.

Бурсит, фасцит и теносиновит – вторые по частоте варианты прототекоза. Развиваются преимущественно у иммунокомпетентных людей, обычно через несколько недель после травмы. Наиболее часто поражаются локтевые суставы. Протекает хронически. Клинические проявления неспецифичны, поражение костей нехарактерно, но возможно при длительном заболевании или иммуносупрессии.

Диссеминированный прототекоз – редкая инфекция, возникающая у иммуноскомпрометированных больных или при аспирации большого количества возбудителя. Диссеминированный прототекоз проявляется синдромом генерализованной воспалительной реакции и признаками локальной инфекции. Очаги диссеминации наиболее часто выявляют в коже и подкожной клетчатке,

головном мозге и селезенке. Без лечения или при поздней диагностике заканчивается летальным исходом.

Кроме того, описаны случаи изолированного прототекоза различной локализации: инфекции мягких тканей, ЖКТ, хронические язвы трахеи после интубации, перитониты после перитонеального диализа и пр. Клинические проявления этих вариантов прототекоза неспецифичны и не отличаются от инфекций другой этиологии.

Диагностика основана на выявлении возбудителя при микроскопии и посеве материала из очага поражения, гистологическом исследовании биоптата. Серологические методы диагностики не разработаны.

Prototheca spp. растут на среде Сабуро при температуре 25–37°C. Микроорганизм не окрашивается гематоксилином и эозином, хорошо окрашивается PAS-методом и по Гомори–Грокотту. При микроскопии выявляют овальные или сферические клетки диаметром от 3 до 30 мкм, а также спорангии – толстостенные клетки, делящиеся поперечными и продольными перегородками на аутоспоры 4–5 мкм в диаметре, число которых в материнской клетке может достигать до 30.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев материала из очагов поражения;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики:

- клинические признаки инфекции в сочетании с выявлением *Prototheca* spp. при гистологическом исследовании, микроскопии и посеве материала из очагов поражения.

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Оптимальный вариант антифунгальной терапии не определен. Наиболее часто применяют амфотерицин В, описаны случаи эффективного лечения итраконазолом, вориконазолом и флуконазолом. Продолжительность применения антимикотиков зависит от тяжести течения инфекции и выраженности иммунодефицита у больного. При бурсите, поражении кожи и подкожной клетчатки, головного мозга хирургическим путем удаляют пораженные ткани.

Кроме того, необходимо устранение или уменьшение действия факторов риска (ВААРТ, отмена глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров или снижение их дозы, удаление перитонеального катетера и пр.).

Выбор противогрибкового препарата:

- амфотерицин В – 0,5–1,0 мг/кг/сут;
- итраконазол – 400–600 мг/сут;
- вориконазол в/в – 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или внутрь – 0,4 г/сут;
- флуконазол – 400–800 мг/сут.

7. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С МИКОЗАМИ

7.3. Риноспоридиоз

Риноспоридиоз – редкая хроническая инфекция слизистых оболочек, для которой характерны полипозные разрастания. Возбудитель – *Rhinosporidium seeberi* – в прошлом относили к грибам, в настоящее время – к простейшим.

Возбудитель: *Rhinosporidium seeberi*. Обитает в водоемах. Чаще встречается в теплых странах Азии, Америки, Африки. Культивировать возбудитель *in vitro* не удается.

Факторы риска: пребывание в эндемичном регионе, контакт с водой рек и озер. Заболевание развивается у иммунокомпетентных людей. Мужчины болеют чаще, чем женщины, молодые – чаще, чем пожилые. Примерно 90% описанных случаев риноспоридиоза возникали в Индии и Шри-Ланке, где его распространенность достигает 1%. Описаны случаи заболевания в других регионах, в т. ч., в странах Европы и в России. Механизм заражения точно не определен, но от человека к человеку заболевание не передается.

Клинические проявления. Риноспоридиоз – хроническая инфекция слизистых оболочек. Наиболее часто (70%) поражаются слизистые оболочки носа, в 15% – глаз, в 8% – иные слизистые оболочки, в т. ч. придаточных пазух носа, влагалища, уретры, полового члена. Кожа в патологический процесс вовлекается очень редко.

Чаще всего очаги поражения располагаются на слизистой оболочке носа в виде безболезненных полипозных васкулизированных разрастаний.

Разрастания больших размеров могут закрывать носовые отверстия, выступая над уровнем губы, что часто затрудняет дыхание и глотание. Очаги покрыты вязкими, тягучими слизистыми массами без гнойного отделяемого. Описаны висцеральные и генерализованные формы, встречаются очень редко.

315

Диагностика основана на выявлении возбудителя при гистологическом исследовании материала из очагов поражения. При посеве возбудитель не выделяется. Серологические методы диагностики не разработаны.

В гистологических препаратах определяется большое количество возбудителя на разных стадиях созревания: крупные сферулы размером до 250–300 мкм, нагруженные базофильными овальными спорами, и отдельно разбросанные споры и трофоциты из разорвавшихся сферул.

R. seeberi хорошо виден при обычной окраске гематоксилином и эозином. Как зрелые спорангии, так и споры окрашиваются PAS-методом, по Гридли и импрегнируются по Гомори–Грокотту.

Дифференциальную диагностику проводят с двумя другими микроорганизмами, способными образовывать гигантские сферулы в тканях – *Coccidioides immitis* и *E. crescens*.

Методы диагностики: гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики: клинические признаки локальной инфекции слизистых оболочек в сочетании с выявлением *R. seeberi* при гистологическом исследовании материала из очага поражения.

Лечение. Единственный эффективный метод лечения – хирургическое удаление пораженных тканей. Оптимальный вариант антимикробной терапии не определен. Характерно развитие рецидивов, особенно при поражении слизистых оболочек носа и его придаточных пазух, когда трудно полностью удалить вовлеченные в патологический процесс ткани.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Синонимы противогрибковых препаратов

В данном приложении содержится информация о синонимах отечественных и зарубежных противогрибковых препаратов, представленных в настоящем издании. Сведения о противогрибковых препаратах систематизированы в алфавитном порядке по международному непатентованному названию (МНН) действующего вещества.

МНН	Торговое название
Аморолфин (Amorolfine)	Лоцерил
Амфотерицин В (Amphotericin B)	Амфотерицин В
	Фунгизон
	Фунгилин
Амфотерицин В (Amphotericin B) липидный комплекс	Амфолип
Амфотерицин В (Amphotericin B) липосомальный	Амбизом
Бифоназол (Bifonazole)	Бифоназол
	Бифасам
	Бифосин
	Бифоспор
	Микоспор
Вориконазол (Voriconazole)	Вифенд
Гризеофульвин (Griseofulvin)	Гризеофульвин
	Фульцин
Изоконазол (Isoconazole)	Гино-Травоген овулум
	Травоген
Итраконазол (Itraconazole)	Ирунин
	Итразол
	Итраконазол-ФПО
	Итраконазол пеллеты
	Итрамикол
	Каназол
	Орунгал
	Орунгамин
	Орунит
	Румикоз
Каспофунгин (Caspofungin)	Кансидас

МНН	Торговое название
Кетоконазол (Ketoconazole)	Бризорал Ветозорал Кетоконазол Кетоконазол-ФПО Ливарол Микозорал Низорал Ороназол Перхотал Фунгинок
Клотримазол (Clotrimazole)	Амиклон Антифунгол Викадерм Гинее-Лотримин Йенемазол Имидил Кандибене Кандид Кандид-В6 Кандизол Канестен Катризол Кломазол Клотримазол Клотримазол-Акри Клотриран Клотримафарм Клофан Лотримин Менстан Микохауг С Фактодин Фунгизид-Ратиофарм Фунгинал Фунгицип
Леворин (Levorin)	Леворидон Леворин

ПРИЛОЖЕНИЕ

МНН	Торговое название
Миконазол (Miconazole)	Гинезол 7 Гино-Дактанол Гино-Дактарин Гино-Микозал Дактанол Дактарин Микозон Миконазола нитрат Ланадерм Пимафуцин Пимафукорт Экзодерил Фетимин
Натамицин (Natamycin)	Нистатин
Нафтифин (Naftifine)	Мифунгар Мифунгар крем Гино-Мифунгар
Нистатин (Nystatin)	Микогал
Оксиконазол (Oxiconazole)	Ноксафил Браммизил
Омоконазол (Omoconazole)	Ламизил Ламизил Дермгель
Позаконазол (Posaconazole)	Ламикан
Тербинафин (Terbinafine)	Медофлоран Микотербин Онихон Тербизил Тербинафин Тербинокс Тербифин Термикон Фунготербин Цидокан Экзифин
Тиоконазол (Tioconazole)	Гино-Трозид Трозид

МНН	Торговое название
Флуконазол (Fluconazole)	Веро-Флуконазол Дифлазон Дифлюзол Дифлюкан Медофлюкон Микомакс Микосист Микофлюкан Нوفунг Проканазол Флузол Флукозан Флукомицид Флуконазол Флуконазол-Верте Флуконазол-КФ Флукорал Флукорик Флунол Флусенил Флюкостат Флюмикон Форкан Фунголон Фунзол Цискан
Флуцитозин (Flucytosine)	Анкотил
Циклопирокс (Ciclopirox)	Батрафен
	Дафнеджин
Эконазол (Econazole)	Гино-Певарил
	Ифенек
	Певарил
	Экалин
	Экодакс
	Экомикол
	Эконазол-ЛХ

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Адиаспиромикоз	283–284	Вориконазол	44–47, 78, 317
Азолы	36–37, 42–58, 80, 85	Галактоманнан	16–18
Акремониоз	257–258	Гентамицин	82
Актиномикоз	308–312	Гиалогифомикозы	253–266
Аллиламины	36–38, 65–68, 81–82	Гиалогифомицеты	6, 253–266
Амбизом	317	Гидрокортизон	82
Амиклон	318	Гинее-Потримин	318
Аморолфин	82, 317	Гинезол 7	319
Амфолип	317	Гино-Дактанол	319
Амфотерицин В	36–40, 72, 317	Гино-Дактарин	319
Амфотерицин В – липидный комплекс	36–40, 72, 317	Гино-Микозал	319
Амфотерицин В		Гино-Мифунгар	319
липосомальный	36–40, 72, 317	Гино-Певарил	320
Анидулафунгин	59	Гино-Травоген овулум	318
Анкотил	320	Гино-Трозид	319
Антифунгол	318	Гистоплазмоз	18, 293–297
Аспергиллез		Гризеофульвин	36–38, 71, 81, 92, 110–111, 317
– аллергический		Дактанол	317
– бронхолегочный	242–245	Дактарин	319
– бронхов	232–234	Дафнеджин	320
– инвазивный	202–211	Дерматомикозы	92–94
– плевры	237–238	Дерматомицеты	5–6, 43, 92–94
– хронический		Диданозин	46
– некротизирующий	234–236	14 α -Диметилаза	42
Аспергиллома	239–241	Дифлазон	320
Батрафен	320	Дифлюзол	320
Бетаметазон	82	Дифлюкан	320
Бифасам	317	Зигомикоз	247–252
Бифоназол	36–38, 76, 317	Зигомицеты	6, 43, 247–252
Бифосин	317	Изоконазол	81, 317
Бифоспор	317	Имидил	318
Бластомикоз	19, 290–292	Ингибиторы синтеза глюкана	36–38, 59–61
Брамизил	319	Ирунин	317
Бризорал	318	Итразол	317
Веро-Флуконазол	320	Итраконазол	44–49, 79, 317
Ветозорал	318	Итраконазол pellets	317
Викадерм	318	Итраконазол-ФПО	317
Вифенд	317		

Итрамикол	317	Клотриран	318
Ифенек	320	Клофан	318
Йенемазол	318	Кокцидиоидоз	18, 297–300
Калия йодид	36–38, 72–74	Ко-тримоксазол	279–280
Каназол	317	Криптококкоз	182–189
Кандибене	318	Ламизил	319
Кандид	318	Ламизил Дермгель	319
Кандид-В6	318	Ламикан	319
Кандидемия	149–159	Ланадерм	319
Кандидоз		Леворидон	318
– артрит	167–168	Леворин	36–38, 78, 318
– вульвовагинальный	136–139	Ливарол	318
– гепатолиенальный	158–159	Лишай отрубевидный	
– глотки	131–133	(разноцветный)	114–116
– диссеминированный	149–159	Лобомикоз	285
– желудка	134–134	Лотримин	318
– инвазивный	17–18, 148, 175	Лоцерил	317
– кишечника	134–135	Малассезиоз	194–195
– кожи	142–143, 146–147	Медофлоран	319
– легких	164–166	Медофлюкон	320
– менингит	162–163	Менстан	318
– мочевыводящих путей	140–141	Метронидазол	82
– ногтей	144–145	Микафунгин	59
– остеомиелит	167–168	Микогал	319
– перикардит	169–170	Микоз	
– перитонит	160–161	– абсцедирующий	30
– пищевода	134–135	– бронхов	27
– поверхностный	131	– волосистой части головы	27, 33, 107–113
– полости рта	131–133	– гепатолиенальный	158–159
– слизистых оболочек	146–147	– диссеминированный	34
– флебит	169–170	– желудочно-кишечного	
– эндокардит	169–170	тракта	27, 33
– эндофталмит	171–172	– инвазивный	275–276
Кандизол	318	– кистей	27, 95–96
Канестен	318	– кожи	27, 33, 92–93
Кансидас	317	– костей, суставов	30, 34, 167–168
Каспофунгин	59, 81, 84, 317	– легких	28, 34
Катризол	318	– мочевыводящих путей	28–29, 34
Кетоконазол	44–47, 79, 318	– ногтей	97–106, 144–147
Кетоконазол-ФПО	318	– оболочек мозга	
Кломазол	318	(менингит)	30–31, 34, 162–164
Клотримазол	36–38, 80, 82, 318	– оппортунистический	127–145
Клотримазол-Акри	318	– перикардит	169–170
Клотримафарм	318	– перитонит	30, 160–161

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- придаточных
пазух носа 28, 34
- слизистых оболочек 27
- стоп 27, 95–96
- у реципиентов ТКСК 178
- у реципиентов
трансплантатов печени 179
- флебит 169–170
- эндемичный 289
- эндокардит 169–170
- эндофталмид 29, 34, 171–180
- Микозон 319
- Миконазола нитрат 36–38, 82, 319
- Микозорал 318
- Миконазол 319
- Микомакс 320
- Микосист 320
- Микотербин 319
- Микофлюкан 320
- Микохауг С 318
- Мифунгар 319
- Мифунгар крем 319
- Мицетом 122–123
- Натамицин 36–39, 78, 82, 319
- Нафтифин 65, 81, 319
- Низорал 318
- Нистатин 36–39, 77, 82, 319
- Нофунг 320
- Оксиконазол 81, 319
- Омоконазол 319
- Онихия 97–106, 144–145
- Онихомикоз 27, 33, 97–106,
144–145, 261–262
- Онихон 319
- Ороназол 318
- Орунгал 317
- Орунгамин 317
- Орунит 317
- Отомикоз 125–126
- Паракокцидиоидоз 19, 301–303
- Паронихия 144–147
- Певарил 320
- Пенициллиоз 19, 304–306
- Перхотал 318
- Пециломикоз 259–260
- Пимафукорт 319
- Пимафуцин 319
- Пневмоцистоз 277–282
- Позаконазол 36, 42, 79, 123,
156, 220, 230, 247, 252
- Полиены 36–38, 39–41
- Полимиксин В 82
- Преднилозон 82
- Проканазол 320
- Прототекоз 313–314
- Псевдоаллергический 263–264
- Пьедра
 - белая 117–118
 - черная 119
- Риноспориоз 315–316
- Румикоз 317
- Сикоз паразитарный 112–113
- Споротрихоз 270–273
- Сцедоспориоз 263–264
- Тербизил 319
- Тербинафин 81, 319
- Тербинокс 319
- Тербифин 319
- Термикон 319
- Тернидазол 82
- Терфенадин 59–60
- Тиоконазол 319
- Травоген 319
- Трихоспороноз 200–203
- Трихофития 107–111
- Трозид 319
- Фактодин 318
- Феогифомикоз 267–269
- Феогифомицеты 5, 43, 267–269
- Фетимин 319
- Флузол 320
- Флукозан 320
- Флукомицид 320
- Флуконазол 44–52, 80, 320

Флуконазол-Верте	320	<i>Actinomadura</i>	
Флуконазол-КФ	320	– <i>madurae</i>	122–123
Флукорал	320	– <i>pelletieri</i>	122–123
Флукорик	320	<i>Actinomyces</i>	307–311
Флунол	320	– <i>bernardiae</i>	
Флусенил	320	– <i>bovis</i>	
Флуцитозин		– <i>georgiae</i>	
(5-фторцитозин)	62–64, 81, 320	– <i>gerencseriae</i>	
Флюкостат	320	– <i>hyovaginalis</i>	
Флюмикон	320	– <i>israelii</i>	
Флюоропиримидины	36–38, 62–64, 81	– <i>meyeri</i>	
Форкан	320	– <i>naeslundii</i>	
Фузариоз	254–256	– <i>neuii</i>	
Фульцин	317	– <i>odontolyticus</i>	
Фунгемия	29, 34, 192–193, 194–195, 254–256, 263	– <i>pyogenes</i>	
Фунгизид-Ратиофарм	318	– <i>radlingae</i>	
Фунгизон	317	– <i>slackii</i>	
Фунгилин	317	– <i>suis</i>	
Фунгинал	317	– <i>turicensis</i>	
Фунгинок	317	– <i>urogenitalis</i>	
Фунгицип	318	– <i>viscosus</i>	
Фунголон	320	<i>Alternaria</i> spp.	267–269
Фунготербин	319	<i>Asbidia</i>	
Фунгурия	14–15	– <i>coerulea</i>	247–252
Фунзол	318	– <i>corymbifera</i>	247–252
Хромомикоз	120–121	<i>Apophysomyces</i> spp.	247–252
Цидокан	319	<i>Aspergillus</i>	
Циклопирокс	82, 125–126, 320	– <i>conicus</i>	37, 83
Цискан	320	– <i>flavus</i>	125–126, 202, 209, 232–233, 286–288
Экалин	319	– <i>fumigatus</i>	14, 17, 125–126, 202, 209, 232–233, 286–288
Экзифин	319	– <i>nidulans</i>	
Экзодерил	320	(<i>nidulellus</i>)	37, 202
Экодакс	320	– <i>niger</i>	14, 125–126, 202, 232–233
Экомикол	320	– <i>terreus</i>	8, 14, 37, 83–86, 202, 232–233
Эконазол	80, 320	– <i>versicolor</i>	202–204
Эконазол-ЛХ	320	<i>Bipolaris spicifera</i>	6, 267–269
Эумицетом	122–124	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	6–7, 18–19, 37, 42–43, 83–86, 290–292
Эхинокандины	59		
<i>Acremonium</i>			
– <i>alabamense</i>	257–258		
– <i>falciforme</i>	257–258		
– <i>kiliense</i>	257–258		
– <i>strictum</i>	257–258		

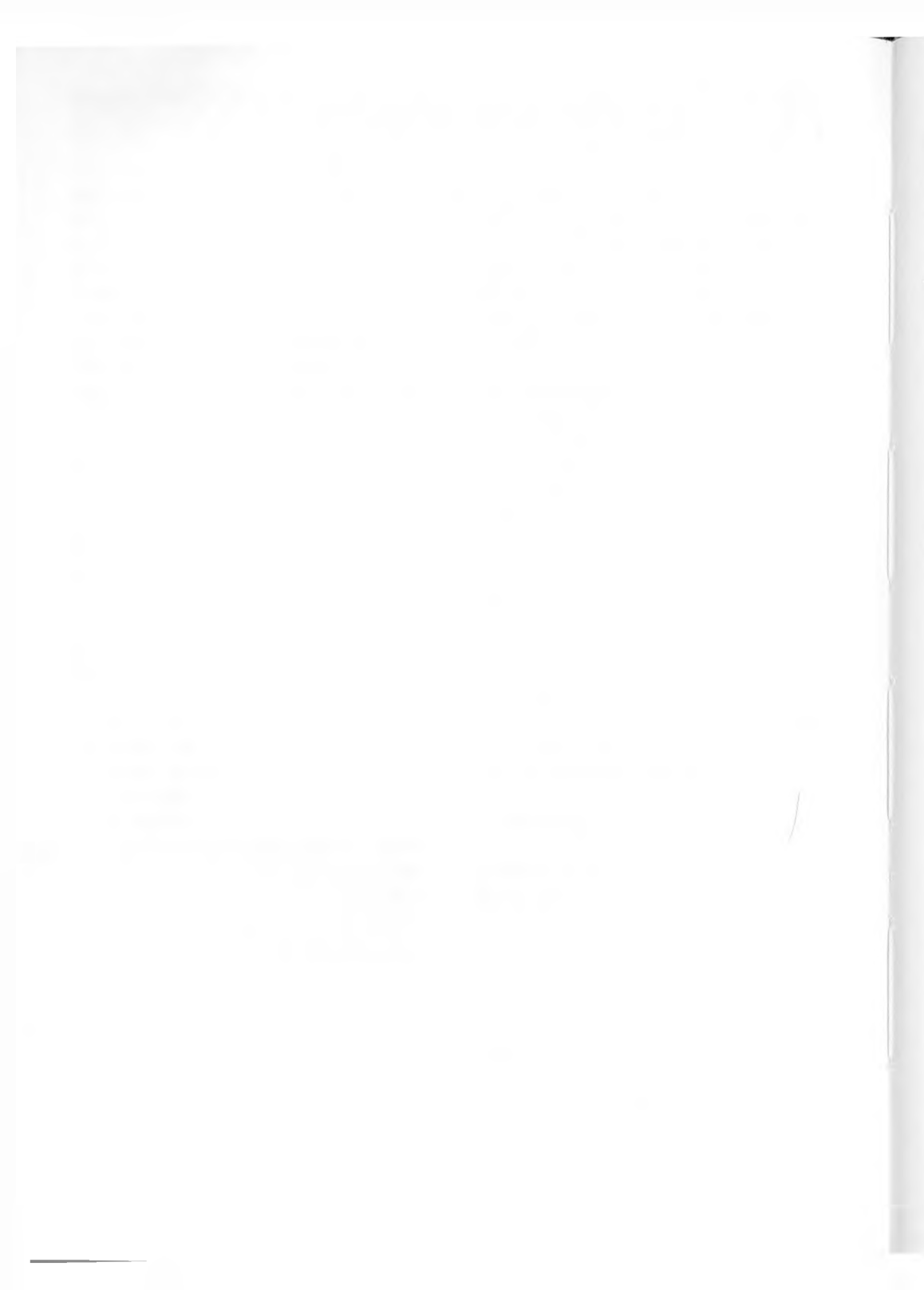
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Blastoschizomyces*
(прежнее название)
– *capitatus* 6, 192–193
- Botryomyces caespitosus* 120–121
- Candida*
– *albicans* 18, 42–43, 83–86,
125–126, 144, 286–288
– *glabrata* 18, 42–43, 83–86,
149–154
– *guilliermondii* 127–129,
155–156, 162–163
– *immitis* 18, 42–43,
83–86
– *kefyr* 143–154
– *krusei* 14, 18, 42–43,
83–86, 149–154
– *lipolytica* 14
– *lusitanae* 14, 39, 42–43,
83–86
– *parapsilosis* 18, 42–43, 83–86,
125–126, 286–287
– *rugosa* 18, 127–130, 149–154
– *tropicalis* 18, 42–43, 83–86,
125–126
- Capnocytophaga*
– *canimorsus* 15–16, 185
- Chrysosporium* var. *parvum*,
var. *crescens*
(новое название –
Emmonsia crescens) 6, 283–284
- Cladophialophora*
– *bantiana* 26, 185, 267–269
- Cladosporium*
– *carrionii* 120–121
- Coccidioides*
– *immitis* 6–7, 18, 283,
297–300
– *pasadasii* 297–300
- Cokeromyces* spp. 247–252
- Cryptococcus*
– *albidus* 182–189
– *laurentii* 182–189
– *neoformans*
– var. *neoformans* 7, 11, 15, 24,
65–68, 83–86,
182–189
– *neoformans* var. *gatti* 182–189
– *neoformans* var. *grubii* 182–189
- Cunninghamella*
– *bertholletiae* 247
- Curvularia* spp. 54, 261–263, 286–288
- Dactilaria* spp. 267–269
- Emmonsia crescens* 6, 283–284
- Epidermophyton floccosum* 92–98
- Exerohilum rostratum* 267–269
- Exophiala*
– *dermatitidis* 6, 267–269
– *jeanselmei* 120–121,
122–123
– *spinifera* 120–121
- Fonsecaea*
– *pedrosoi* 120–121
– *compacta* 120–121
- Fusarium*
– *moliniiforme* 254–256
– *oxysporum* 254–256
– *solani* 254–256, 286–288
- Geotrichum capitatum*
(*Blastoschizomyces*
capitatus, *Trichosporon*
capitatum –
прежние названия) 192–193
- Histoplasma*
– *capsulatum* 6–7, 18, 37,
42–43, 293–297
– *capsulatum*
var. *duboisii* 295–297
- Lacazia loboi* 6, 285
- Madurella*
– *grisea* 122–123
– *mycetomatis* 122–123
- Malassezia*
– *furfur* 43, 65–67,
83–86, 114–116, 194–195

- *globosa* 114–116
- *pachydermatidis* 114–116, 194–195
- *sympodialis* 114–116, 194–195
- Microsporum*
 - *audouinii* 92–94, 107–111
 - *canis* 92–94, 107–112
 - *distortum* 107–111
 - *ferrugineum* 92–94, 107–111
 - *gypseum* 92–94, 107–112
 - *nanum* 107–111
- Mucor* 247–251
 - *circinelloides*
 - *hiemalis*
 - *indicus*
 - *racemosus*
 - *racemosissimus*
- Naegleria fowleri* 39, 83
- Nocardia*
 - *asteroides* 104–123
 - *brasiliensis* 104–123
- Onychocola canadensis* 97
- Paecilomyces* 259–260
 - *crustaceus*
 - *javanicus*
 - *lilacinus*
 - *marquandii*
 - *variotii*
 - *viridis*
- 126 *Paracoccidioides brasiliensis* 6–7, 19, 42–43, 83–86, 301–303
- Penicillium marneffei* 6, 18–19, 42–43, 304–306
- Pichia anomala* 14
- Piedraia hortae* 120
- Phialophora verrucosa* 121–122
- Pneumocystis jiroveci* (до 1988 г. – *P. carinii*) 6, 11–12, 25, 54, 83–86, 277–282
- Prototheca* 313
 - *moriformis*
 - *trisporea*
- *wickerhamii*
- *zopfii*
- Pseudoallescheria boydii* 37, 43, 83–86, 263–264
- Rhamichloridium obovoideum* 267–269
- Rhinocladia equaspersa* 120–121
- Rhinosporidium seeberi* 283, 315
- Rhizomucor* spp. 6, 247–251
- Rhizopus* spp. 6, 37, 97, 247–251
- Rhizopus*
 - *arrhizus* 83
 - *microsporus* 247–251
 - *oryzae* 247–251
 - *pussilus* 247–251
 - *stolonifer* 247–251
- Rhodotorula*
 - *glutinis* 196–197
 - *rubra* 196–197
- Saccharomyces*
 - *boulardii* 7, 198–199
 - *cerevisiae* 7, 198–199
- Scedosporium*
 - *apiospermum* 37, 122–123, 263–264
- (совершенная форма – *Pseudoallescheria boydii*) 8, 14, 25, 43
- *prolificans* 8, 39, 83–86, 263–264
- Scytalidium dimidiatum* 97–106
- Scopulariopsis brevicaulis* 8, 14, 97–98, 261–262, 287
- Sporothrix schenckii* 6, 42–43, 83–86, 271–274
- Stomatococcus mucilaginosus* 15–16, 185
- Streptomyces somaliensis* 122–123
- Trichoderma* 265–267
 - *harzianum*
 - *koningii*
 - *longibrachiatum*
 - *pseudokoningii*
 - *viridae*

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

<i>Trichophyton</i>		– <i>asteroides</i>	200–201
– <i>mentagrophytes</i>	92–96, 97–106	– <i>cutaneum</i>	200–201
– <i>rubrum</i>	92–96, 97–107, 275–276	– <i>domesticum</i>	200–201
– <i>schoenleinii</i>	92–94, 107–112	– <i>inkin</i>	117–118, 200–201
– <i>tonsurans</i>	92–94, 107–111	– <i>mucoides</i>	117–118, 200–201
– <i>verrucosum</i>	92–96	– <i>ovoides</i>	117–118
– <i>violaceum</i>	92–96, 107–112, 275–276	– <i>pullulans</i>	200–201
<i>Trichosporon</i>		<i>Wangiella</i> spp.	267–269
– <i>asahii</i>	8, 14, 117–118, 200–201		



СОКРАЩЕНИЯ

- АБ – антибиотик
- АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АМП – антимикотические препараты
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
- в/в – внутривенно
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- инф. – инфузия
- ИПП – ингибитор протонной помпы
- капс. – капсула
- кл. – клетка
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛС – лекарственные средства
- МВП – мочевыводящие пути
- МПК – минимальная подавляющая концентрация
- МРТ – магнитно-резонансная терапия
- нар. – наружное (применение)
- НД – нет данных
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НЯ – нежелательные явления
- ОДК – острый диссеминированный кандидоз
- ОМЛ – острый миелобластный микоз
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- пор. – порошок
- ПХТ – полихимиотерапия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- р-р – раствор
- РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- супп. – суппозитории
- сусп. – суспензия

- табл. – таблетка
- ТКСК – трансплантация кроветворных стволовых клеток
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УФЛ – ультрафиолетовые лучи
- флак. – флакон
- ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь
- ХДК – хронический диссеминированный кандидоз
- ХКК – хронический кандидоз кожи и слизистых
- ХНАЛ – хронический некротизирующий аспергиллез легких
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХОРИТ – хирургическое отделение реанимации и интенсивной терапии
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭЖ – экскреция с желчью
- ЭКГ – электрокардиограмма, электрокардиография
- ЭМ – экскреция с мочой
- ЭхоКГ – эхокардиограмма, эхокардиография
- APACHE – acute physiology and chronic health evaluation
- CD – cluster of differentiation
- $C_{\max}$ – максимальная концентрация
- CMV – cytomegalovirus
- EBV – Epstein – Barr virus
- ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (иммуноферментный твердофазный анализ)
- F – биодоступность лекарственного вещества
- IgE, IgG, IgM – иммуноглобулины E, G, M
- HSV – herpes simplex virus
- sp. – species – вид (spp. – виды, штаммы)
- $T_{\max}$ – время максимальной концентрации
- $T_{1/2}$ – полупериод жизни (циркуляции) в кровотоке экзогенного вещества
- Vd – объем распределения
- VZV – varicella zoster virus

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб: Издательский дом "СПб МАПО"; 2004.
2. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А. и др. Эпидемиология возбудителей кандидоза и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2005; 7(1) 68-76.
3. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Пестова Л.А. и др. Особенности возбудителей кандидемии и острого диссеминированного кандидоза у гематологических больных и пациентов хирургических отделений интенсивной терапии. Пробл мед микол, 2005; 7(2). 103-4.
4. Колбин А.С., Климко Н.Н. Комплексный клинико-экономический анализ эффективности применения флуконазола для профилактики инвазивного кандидоза у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2006; 8(3); 15-20.
5. Alexander B., Pfaller M. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycosis. Clin Infect Dis 2006; 43: S15-27.
6. Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. (eds.) Clinical Mycology. Churchill Livingstone; 2003.
7. Andreoni S., Farina C., Lombardi G. (eds.) Medical Mycology Atlas. Systems; 2004.
8. Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis et al 2002; 34:7-14.
9. Benson C.A., Kaplan J.A., Masur H., et al. Treating Opportunistic Infections among HIV-infected Adults and Adolescents. Clin Infect Dis 2005; 40: S131-235.
10. Bohme A., Ruhnke M., Buchheidt D., et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Hematol. 2003; 82 (suppl. 2): 133-140.
11. Bowden R.A., Ljungman P., Paya C.V. (eds.) Transplant Infections. Second edition. Lipincott; Williams and Wilkins; 2003.
12. Cornely O., Maertens J., Winston D., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356(4):348-59.
13. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. Lancet 2003; 3: 230-40.
14. Dismukes W.E., Pappas P.G., Sobel J.D. (eds) Clinical Mycology. Oxford University Press; 2003.
15. Galgiani J.N., Ampel M.N., Blair J.E. et al. Treatment guidelines for Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1217-23.
16. Hay R. Dermatophytosis and other superficial mycoses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Fifth edn. Churchill Livingstone; 2000.
17. Johnson M.D., MacDougall C., Ostrosky-Zeichner L., et al. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 693-715.
18. Larone D.H. Medically Important Fungi – a Guide to Identification. 4th Edition. ASM Press. Washington; 2002.

19. *Legrand F., Lecuit M., Dupont B., et al.* Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 696-702.
20. *Maertens J.A., Frere P., Lass-Flörl C., et al.* Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. *Eur J Cancer* 2007; 5: 43-49.
21. *Marchetti O., Cordonnier C., Calandra T.* Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer* 2007; 5: 32-42.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. www.nccn.org.
23. *Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
24. *Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.A.* Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236-301.
25. *Richardson M.D., Warnock D.W.* Fungal Infection: Diagnosis and Management. Third edition. Blackwell Publishing Ltd; 2003.
26. *Sabatelli F., Patel R., Mann P., et al.* In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(6): 2009-15.
27. *Seebacher C., Brasch J., Abeck D., et al.* Onychomycosis. Guidelines of the German-speaking Mycological Society, the German Society of Dermatology and the Professional Association of German Dermatologists. *JDDG*. 2007; 1: 61-67.
28. *Ullmann A., Lipton J., Vesole D., et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
29. *Van Burik J., Hare R., Solomon H., et al.* Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *CID*. 2006;42(7):61-5.
30. *Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D., et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
31. *Yeo S.F., Wong B.* Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 465-84.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Классификация возбудителей микозов	5
2. Принципы диагностики микозов	9
2.1. Факторы риска развития микозов	11
2.2. Микробиологическая диагностика	13
2.3. Серологическая диагностика	16
2.4. Молекулярная диагностика	20
2.5. Лучевая диагностика	21
2.6. Возбудители микозов, наиболее часто выявляемые при исследовании различных биосубстратов	24
2.7. Основные методы диагностики микозов различной локализации	27
2.8. Критерии диагностики микозов	32
3. Принципы лечения микозов	35
3.1. Противогрибковые препараты	36
3.1.1. Полиены	37
3.1.2. Азолы	42
3.1.3. Ингибиторы синтеза глюкана	59
3.1.4. Флюоропиримидины	62
3.1.5. Аллиламины	65
3.1.6. Препараты других групп	69
3.1.7. Методы применения противогрибковых средств	83
3.1.8. Оценка эффективности антимикотической терапии	87
3.2. Уменьшение выраженности, купирование факторов риска	89
3.3. Хирургическое лечение	90
4. Микозы кожи и ее придатков	91
4.1. Дерматомикозы (заболевания, обусловленные <i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> и <i>Epidermophyton</i> spp.)	92
4.1.1. Микоз гладкой кожи	92
4.1.2. Микоз стоп и кистей	95
4.1.3. Онихомикоз	97
4.1.4. Микоз волосистой части головы	107
4.1.5. Паразитарный сикоз	112
4.2. Отрубевидный лишай	114

4.3. Белая пьедра.....	117
4.4. Черная пьедра.....	119
4.5. Хромомикоз.....	120
4.6. Мицетома.....	122
4.7. Микоз наружного слухового прохода (отомикоз).....	125

5. Оппортунистические микозы 127

5.1. Кандидоз.....	127
5.1.1. Поверхностный кандидоз.....	131
5.1.1.1. Кандидоз полости рта, глотки.....	131
5.1.1.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника.....	134
5.1.1.3. Кандидозный вульвовагинит.....	136
5.1.1.4. Кандидоз мочевыводящих путей.....	140
5.1.1.5. Кандидоз кожи.....	142
5.1.1.6. Кандидозная онихия, паронихия.....	144
5.1.1.7. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.....	146
5.1.2. Инвазивный кандидоз.....	148
5.1.2.1. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз.....	149
5.1.2.2. Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз.....	158
5.1.2.3. Кандидозный перитонит.....	160
5.1.2.4. Кандидозный менингит.....	162
5.1.2.5. Кандидозная пневмония.....	164
5.1.2.6. Кандидозный остеомиелит и артрит.....	167
5.1.2.7. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит.....	169
5.1.2.8. Кандидозный эндофтальмит.....	171
5.1.2.9. Эмпирическая антифунгальная терапия.....	173
5.1.2.9.1. Эмпирическая антифунгальная терапия у больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией.....	174
5.1.2.9.2. Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении.....	175
5.1.2.10. Антифунгальная профилактика.....	176
5.1.2.10.1. Антифунгальная профилактика у пациентов с длительной нейтропенией.....	176
5.1.2.10.2. Антифунгальная профилактика у реципиентов аллогенных трансплантатов кроветворных стволовых клеток.....	178
5.1.2.10.3. Антифунгальная профилактика у реципиентов трансплантатов печени.....	179
5.1.2.10.4. Антифунгальная профилактика после хирургических операций.....	180
5.1.2.10.5. Профилактика инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.....	181
5.2. Криптококкоз.....	182
5.3. Редкие инвазивные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами.....	191
5.3.1. <i>Geotrichum</i> spp.	192
5.3.2. <i>Malassezia</i> spp.	194
5.3.3. <i>Rhodotorula</i> spp.	196
5.3.4. <i>Sachharomyces</i> spp.	198
5.3.5. <i>Trychosporon</i> spp.	200
5.4. Аспергиллез.....	202
5.4.1. Инвазивный аспергиллез.....	202
5.4.2. Аспергиллез бронхов.....	232
5.4.3. Хронический некротизирующий аспергиллез легких.....	234

СОДЕРЖАНИЕ

5.4.4. Аспергиллезный плеврит	237
5.4.5. Аспергиллома	239
5.4.6. Аллергический бронхолегочный аспергиллез	242
5.5. Зигомикоз	247
5.6. Микозы, обусловленные гиалогифомицетами	253
5.6.1. <i>Fusarium</i> spp.	254
5.6.2. <i>Acremonium</i> spp.	257
5.6.3. <i>Paecilomyces</i> spp.	259
5.6.4. <i>Scopulariopsis</i> spp.	261
5.6.5. <i>Scedosporium</i> spp.	263
5.6.6. <i>Trichoderma</i> spp.	265
5.7. Микозы, обусловленные феогифомицетами	267
5.8. Споротрихоз	270
5.9. Инвазивный микоз, обусловленный <i>Trichophyton</i> spp.	275
5.10. Пневмоцистоз	277
5.11. Адияспиромикоз	283
5.12. Лобомикоз	285
5.13. Микотический кератит	286
 6. Эндемичные микозы	 289
6.1. Бластомикоз	290
6.2. Гистоплазмоз	293
6.3. Кокцидиоидоз	297
6.4. Паракокцидиоидоз	301
6.5. Пенициллиз	304
 7. Заболевания, сходные с микозами	 307
7.1. Актиномикоз	308
7.2. Прототекоз	313
7.3. Риноспоридиоз	315
 Приложение. Синонимы противогрибковых препаратов	 317
 Предметный указатель	 321
 Сокращения	 329
 Литература	 331