



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова



НИИ детской онкологии, гематологии
и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой

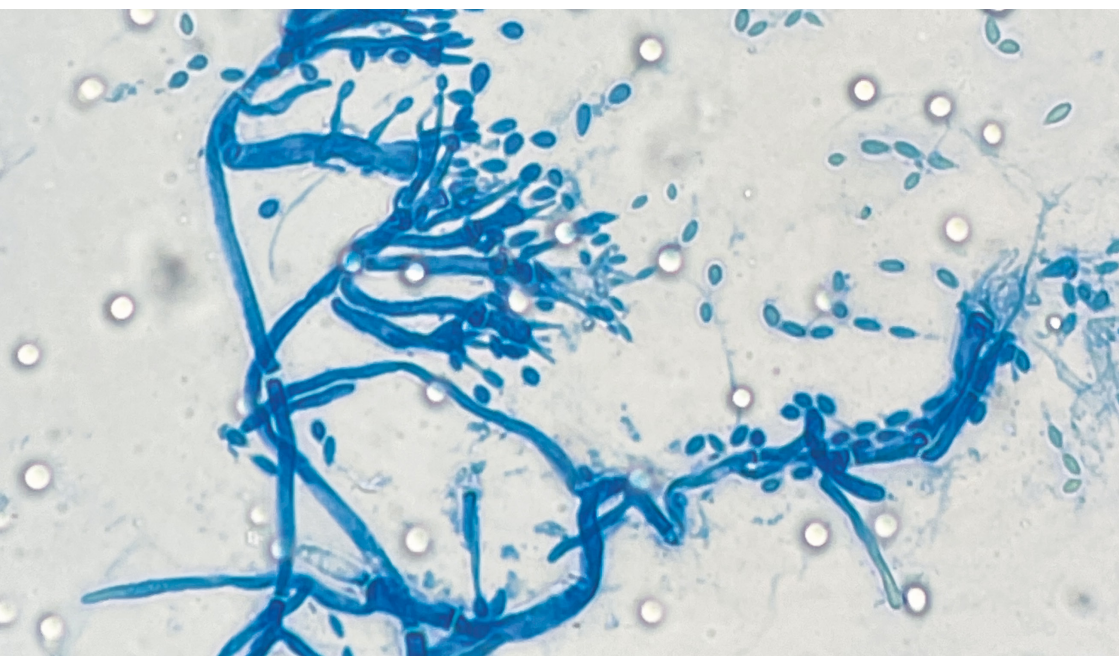


RUSBMT

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИЗМА
РЕПЕРОВ И КЛОНИРОВАНИЯ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ





Здравствуйте, глубокоуважаемые коллеги!

Вы держите в руках книгу, созданную на основе стандартной операционной процедуры В.05.02.09, версия 1.2024 -29.01.2024 г., по диагностике и лечению инвазивных микозов. Данный материал разработан сотрудниками нашего центра на основе международных клинических рекомендаций (ECIL, ESCMID, EMM, EORTC MSG ERC, IDSA) и научных публикаций.

В 2024 г. мы подготовили информационные материалы в двух новых форматах: постера и справочника (handbook), а также планируем выпустить сокращенную версию в формате карманного справочника (pocketbook).

Надеемся, что этот материал будет полезен и удобен в использовании.

*Пожалуйста, обращайтесь, если у Вас будут вопросы:
marina.porova.spb@gmail.com*

Будем очень признательны за обратную связь,

с уважением, Марина Попова

*от имени коллектива НИИ детской онкологии, гематологии
и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова*

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
Критерии диагноза инвазивных микозов	7
Алгоритм действий при подозрении на наличие у пациента инвазивного микоза	15
Особенности инвазивных микозов в педиатрической популяции пациентов	34
Общие принципы терапии инвазивных микозов	36
Эмпирическая терапия инвазивных микозов	37
Особенности диагностики и терапии:	
• инвазивного аспергиллеза	38
• мукормикоза	43
• инвазивного кандидоза (ОДИК, ХДИК)	49
• пневмоцистной пневмонии	54
• криптококкоза	60
Синдром воспалительной иммунореабилитации	72
Рекомендации по назначению и дозированию препаратов у детей до 18 лет	75
Критерии ответа на антифунгальную терапию при лечении инвазивных микозов	77
Сокращения и обозначения	81
Список литературы	82

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1. Критерии доказанного инвазивного микоза _____	8
Таблица 2. Критерии вероятного инвазивного микоза: факторы хозяина _____	10
Таблица 3. Клинико-рентгенологические критерии вероятного инвазивного микоза _____	12
Таблица 4. Микологические критерии вероятного инвазивного микоза _____	13
Таблица 5. Эмпирическая противогрибковая терапия _____	37
Таблица 6. Целенаправленная терапия инвазивного аспергиллеза, первая линия _____	41
Таблица 7. Целенаправленная терапия инвазивного аспергиллеза, вторая линия _____	42
Таблица 8. Целенаправленная терапия инвазивного кандидоза / кандидемии _____	47
Таблица 9. Лечение инвазивного кандидоза особой локализации _____	48
Таблица 10. Терапия мукомикоза у взрослых пациентов, 1 линия (ECMM, 2019) _____	52
Таблица 11. Терапия мукомикоза у взрослых пациентов, 2 линия (ECMM, 2019) _____	52
Таблица 12. Терапия мукомикоза у детей (ECIL-8) _____	53
Таблица 13. Оценка степени тяжести пневмоцистной пневмонии _____	55
Таблица 14. Рекомендуемая диагностика пневмоцистной пневмонии у взрослых пациентов в гематологии и ТГСК (ECIL, 2016) _____	57
Таблица 15. Лекарственная терапия пневмоцистной пневмонии (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) _____	59
Таблица 16. Лекарственная терапия криптококкового менингита у взрослых пациентов (популяция ЛЖВ) (ECMM, 2024) _____	65
Таблица 17. Лекарственная терапия криптококкового менингита у взрослых пациентов (популяция не-ЛЖВ) (ECMM, 2024) _____	66
Таблица 18. Лекарственная терапия криптококкового менингита, менингоэнцефалита и церебральной криптококкомы у взрослых пациентов в гематологии (Австралия, 2021) _____	67
Таблица 19. Лекарственная терапия криптококкоза легких и «других внелегочных локализаций» у взрослых пациентов в гематологии (Австралия, 2021) _____	68
Таблица 20. Лекарственная терапия криптококкоза у детей (ECMM, 2024) _____	69
Таблица 21. Клиническая картина и характеристики синдрома воспалительной иммунореабилитации в зависимости от вида возбудителя инвазивного микоза _____	74
Таблица 22. Противогрибковые лекарственные средства в педиатрической практике (ECIL-8) _____	76
Таблица 23. Общие критерии ответа на противогрибковую терапию _____	77
Таблица 24. Критерии ответа на противогрибковую терапию у пациентов с инвазивными микозами, обусловленными плесневыми грибами _____	78
Таблица 25. Критерии ответа на противогрибковую терапию у пациентов с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза _____	79
Таблица 26. Критерии ответа на противогрибковую терапию у пациентов с криптококковым менингитом _____	80

СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: факторы хозяина и клинико-рентгенологические критерии у взрослых пациентов и детей _____	18
Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: микологические критерии, диагноз и выбор стратегии терапии у взрослых пациентов _____	19
Рисунок 3. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: микологические критерии, диагноз и выбор стратегии терапии у детей _____	20
Рисунок 4. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: эмпирическая терапия у взрослых пациентов и детей _____	21
Рисунок 5. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 1 линия терапии инвазивного аспергиллеза у взрослых пациентов _____	22
Рисунок 6. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 2 линия терапии инвазивного аспергиллеза у взрослых пациентов _____	23
Рисунок 7. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 1 линия терапии инвазивного аспергиллеза у детей _____	24
Рисунок 8. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 2 линия терапии инвазивного аспергиллеза у детей _____	25
Рисунок 9. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: терапия мукомикоза у взрослых пациентов _____	26
Рисунок 10. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: терапия мукомикоза у детей _____	27
Рисунок 11. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 1 линия терапии инвазивного кандидоза у взрослых пациентов _____	28
Рисунок 12. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 2 линия терапии инвазивного кандидоза у взрослых пациентов _____	29
Рисунок 13. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 1 линия терапии инвазивного кандидоза у детей _____	30
Рисунок 14. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: 2 линия терапии инвазивного кандидоза у детей _____	31
Рисунок 15. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: терапия пневмоцистной пневмонии у взрослых пациентов _____	32
Рисунок 16. Алгоритм диагностики и лечения инвазивных микозов: терапия пневмоцистной пневмонии у детей _____	33
Рисунок 17. Лекарственная терапия криптококкоза 1 линии в зависимости от синдрома (ECMM, 2024) _____	64
Рисунок 18. Рекомендации по выбору противогрибковой терапии криптококкового менингита у ЛЖВ в фазу индукции в зависимости от наличия лекарственных средств (ECMM, 2024) _____	70
Рисунок 19. Алгоритм лечения криптококкового менингита/менингоэнцефалита у ЛЖВ (ECMM, 2024) _____	71

ПРИЛОЖЕНИЕ

Номенклатура патогенных для человека микромицетов	84
Описание	
Рис. 1. Плотные, хорошо очерченные очаги с или без симптома ореола (halo sign)	86
Рис. 2. Симптом «полумесяца» (Air crescent sign)	86
Рис. 3. Голость	86
Рис. 4. Клиновидная зона консолидации	86
Рис. 5. Симптом обратного ореола (reversed halo sign)	86
Рис. 6-7. Небольшие абсцессы в печени или селезенке (симптом «мишени» или «бычьего глаза»)	86
Рис. 8. Двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (пневмоцистная пневмония)	87
Рис. 9. Септированный мицелий, дихотомически ветвящийся под острым углом (мицелий гриба рода <i>Aspergillus</i> sp)	87
Рис. 10 (а-е). Фотографии колоний <i>Aspergillus</i> spp. на агаре Сабуро через 3-5 дней инкубации: (<i>A.fumigatus</i> (а), <i>A.flavus</i> (б), <i>A.niger</i> (в), <i>A.terreus</i> (г), <i>A.nidulans</i> (д), <i>A.calidoustus</i> (е))	88
Рис. 11 (а). Микроскопия образца крови из положительного флакона (дрожжевые почкующиеся клетки)	89
Рис. 11 (б). Колонии грибов рода <i>Candida</i> на хромогенной среде и агаре Сабуро	89
Рис. 12. Широкий несептированный мицелий, ветвящийся преимущественно под прямым углом (мицелий мукурового гриба), х400	90
Рис. 13. <i>Rhizopus arrhizus</i> на агаре Сабуро	90
Рис. 14. Микроскопия <i>Rhizopus arrhizus</i> , 200	90
Рис. 15. Инкапсулированные клетки в препарате СМЖ, окраска тушью, х400	91
Рис. 16. Рост <i>C.neoformans</i> на агаре Сабуро	91

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты гематологического профиля и реципиенты ТГСК относятся к группе повышенного риска развития инвазивных микозов (ИМ). Наиболее часто встречающимся инвазивным микозом в популяции гематологических пациентов является инвазивный аспергиллез, на втором месте по частоте стоит инвазивный кандидоз/кандидемия. Реже встречаются мукомикоз, криптококкоз и инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями микозов.

Самым частым органом поражения при инвазивных микозах, обусловленных мицелиальными возбудителями (инвазивный аспергиллез, мукомикоз), у гематологических пациентов являются легкие, реже – околоносовые пазухи, еще реже – диссеминированное течение, тогда как при инвазивных микозах, обусловленных дрожжевыми возбудителями, чаще наблюдается диссеминация, и преимущественно заболевание протекает как инфекция кровотока.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

Критерии диагноза «возможный, вероятный и доказанный инвазивный микозы» основаны на международных рекомендациях Европейской организации по изучению и лечению рака/группы исследования микозов (EORTC/MSG) (Donnelly JP et al., 2020) и включают:

- факторы хозяина;
- клинико-рентгенологические критерии;
- микологические критерии.

Группа пациентов

К группе пациентов, к которым применимо содержание данной стандартной операционной процедуры, относятся пациенты со злокачественными опухолями, в том числе кроветворной или лимфатической ткани, незлокачественными гематологическими и негематологическими заболеваниями при проведении программной терапии и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при подозрении на инвазивный микоз.



Необходимо отметить, что термины «факторы хозяина» и «факторы риска» не являются взаимозаменяемыми.

Фактор хозяина – это характеристика пациентов, явно предрасположенных к конкретному инвазивному микозу, а не просто подверженных риску, и где использование критериев вообще применимо. Вне группы пациентов, относящихся к факторам хозяина, диагноз инвазивного микоза может быть только доказанным в соответствии с критериями.

ТАБЛИЦА 1. КРИТЕРИИ ДОКАЗАННОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА

Анализ и образец	Плесени ¹	Дрожжи ¹	Пневмоцисты
Микроскопия: стерильный материал	Гистологическое, цитологическое или прямое микроскопическое ² исследование образца, полученного с помощью игольной аспирации или биопсии, при которой наблюдаются гифы или меланизированные формы, дрожжеподобные, сопровождаемые свидетельством ассоциированного повреждения ткани	Гистологическое, цитологическое или прямое микроскопическое исследование ² образца, полученного путем игольной аспирации или биопсии из в норме стерильного участка (кроме слизистых оболочек), при котором выявлены клетки дрожжей – например, <i>Cryptococcus</i> spp, в виде капсулированных почкующихся форм или виды <i>Candida</i> , формирующие псевдогифы или истинные гифы ³	Микроскопическое обнаружение микро-организма в тканях, жидкости БАЛ, отхаркиваемой мокроте с использованием обычного / иммунофлуоресцентного окрашивания
Микроскопия: культура	Рост плесневых грибов из образца, полученного с помощью стерильной процедуры, из обычно стерильного и клинически или радиологически аномального участка, соответствующего процессу ИМ, за исключением жидкости БАЛ, образца из полости околоносовых пазух или полости среднего уха (ячеек сосцевидных отростков височных костей)	Рост культуры дрожжей путем культивирования образца, полученного забором (включая недавно помещенный дренаж [<24 ч назад]) из в норме стерильного участка, демонстрирующего клиническую или радиологическую картину, соответствующую процессу инфекционного заболевания	Не применимо

Кровь	Рост культуры плесени из крови при посеве (например, виды <i>Fusarium</i>) в контексте совместимого процесса инфекционного заболевания ⁴	Рост культуры дрожжей (например, виды <i>Cryptococcus</i> или <i>Candida</i>) или дрожжеподобных грибов (например, виды <i>Trichosporon</i>) при посеве из крови ⁵	Не применимо
Серологический анализ: ликвор	Не применимо	Криптококковый антиген в ликворе или крови подтверждает криптококкоз	Не применимо
Анализ на ДНК в тканях	Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении плесени в фиксированном формалином и залитом парафином блоке ткани аномального участка, соответствующего процессу ИМ	Амплификация грибковых ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК, когда дрожжи обнаруживаются в фиксированной формалином и залитом парафином блоке ткани	Не применимо

1. В случае наличия культуры рекомендована идентификация возбудителя до уровня рода и вида.
2. Ткань и клетки, представленные для гистологических или цитологических исследований, должны быть окрашены серебряным окрашиванием метенамином по Гоморри-Грокетту или периодическим кислотным окрашиванием Шиффа, чтобы облегчить обнаружение грибковых структур. Когда это возможно, влажные образцы из очагов, связанных с инвазивным грибковым заболеванием, следует окрашивать флуоресцентным красителем (например, калькофлюором или бланкофором).
3. *Candida*, *Trichosporon* и дрожжеподобные виды *Geotrichum* и *Blastoschizomyces capitatus* также могут образовывать псевдогифы или настоящие гифы.
4. Выявление из культуры крови видов *Aspergillus* редко свидетельствует об ангиоинвазии, почти всегда представляет собой контаминацию.
5. *Trichosporon* и дрожжеподобные виды *Geotrichum* и *Blastoschizomyces capitatus* могут образовывать псевдогифы и/или истинные гифы (Табл. 1 Приложения).

**ТАБЛИЦА 2. КРИТЕРИИ ВЕРОЯТНОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА:
ФАКТОРЫ ХОЗЯИНА**

Факторы хозяина

Мицелиальные микозы и кандидоз
Недавняя история нейтропении 4 степени ($<0,5 \times 10^9$ нейтрофилов/л [<500 нейтрофилов/ мм^3], в течение > 10 дней) по времени связанная с началом инвазивного микоза
Наличие злокачественных гематологических заболеваний*
Реципиент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Реципиент трансплантации солидного органа
Длительное применение кортикостероидов (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в средней минимальной дозе 0,3 мг/кг/день в эквиваленте преднизолона, в течение > 3 недель
Лечение другими Т-клеточными иммунодепрессантами, такими как циклоспорин, блокаторы TNF- α , специфические моноклональные антитела (такие как алемтузумаб), или нуклеозидными аналогами в течение последних 90 дней
Лечение признанными иммунодепрессантами В-клеток, такими как ингибиторы тирозинкиназы Брутона, например, ибрутиниб (только для мицелиальных микозов)
Наследственный тяжелый иммунодефицит (такие как хроническая гранулематозная болезнь или тяжелый комбинированный иммунодефицит, дефицит STAT 3)
Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, резистентная к терапии первой линии стероидами

Криптококкоз

ВИЧ-инфекция
Идиопатическая CD4-лимфоцитопения
Наличие злокачественных гематологических заболеваний
Реципиент трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Трансплантация солидных органов
Иммуносупрессивная терапия (включая моноклональные антитела)
Дефицит антител (напр., общая вариабельная иммунная недостаточность)
Терминальная стадия заболеваний печени или почек

Пневмоцистная пневмония

Низкое количество лимфоцитов CD4, <200 клеток/ мм^3 (200×10^6 клеток/л), по любой причине
Трансплантация солидных органов
Использование терапевтических доз $\geq 0,3$ мг/кг эквивалента преднизолона в течение ≥ 2 недель за последние 60 дней
Воздействие лекарств (противоопухолевая терапия, противовоспалительное или иммуносупрессивное лечение), ассоциированное с дисфункцией Т-клеток

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЕРОЯТНОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА

Клинико-рентгенологические критерии

Мицелиальные микозы	
Легочный аспергиллез	Наличие 1 из 4 следующих признаков на КТ: - плотные, хорошо очерченные очаги с или без симптома ореола (halo sign) (Рис. 1 Приложения) - симптом «полумесяца» (Air crescent sign) (Рис. 2 Приложения) - полость (Рис. 3 Приложения) - клиновидная зона консолидации на уровне сегмента или доли (Рис. 4 Приложения)
Другой мицелиальный инвазивный микоз легких	Как для аспергиллеза легких, но также включая симптом обратного ореола (reversed halo sign) (Рис. 5 Приложения)
ИМ с поражением придаточных пазух носа (ППН)	- Острая локализованная боль (в том числе иррадиирующая в глаза) - Язва в носу с черным налетом - Распространение поражения из околоносовых пазух через костные барьеры, в том числе на орбиту
ИМ с поражением ЦНС	1 из следующих 2 признаков: - Очаговые поражения при визуализации - Повышение сигнала от мозговых оболочек при МРТ/повышенное накопление контрастного вещества мозговыми оболочками при КТ
Трахеобронхит	Трахеобронхиальное изъязвление, узелок, псевдомембрана, бляшка или струп при бронхоскопическом исследовании
Другие инвазивные микозы	
Кандидоз	По крайней мере 1 из следующих 2 случаев после эпизода кандидемии в течение предыдущих 2 недель: - Небольшие абсцессы в печени или селезенке (симптом «мишени» или «бычьего глаза», рис 6-7 приложения) или в головном мозге либо признаки поражения мозговых оболочек - Прогрессирующее экссудативное поражение сетчатки или помутнение стекловидного тела при офтальмологическом обследовании
Криптококкоз	- Признаки поражения мозговых оболочек - Радиологическая картина не противоречащая криптококковому заболеванию

Пневмоцистная пневмония	- Любые соответствующие рентгенологические признаки, а именно двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис 8 приложения), участки консолидации, очаги или односторонние мелкие инфильтраты, долевые инфильтраты, узловые инфильтраты с или без кавитации, милиарные очаги - Респираторные симптомы (кашель, одышка, гипоксемия), сопровождающиеся рентгенологическими изменениями, включающими участки консолидации, очаги, односторонние инфильтраты, плевральный выпот или кистозные образования.
-------------------------	---

ТАБЛИЦА 4. МИКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЕРОЯТНОГО ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА

Микологические критерии

Мицелиальные микозы	
Любой мицелиальный микоз	- Любая плесень, например виды <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i> или <i>Mucorales</i>, культура которой выделена из мокроты, БАЛ, щеточной биопсии бронхов или аспирата - Микроскопическое обнаружение элементов мицелиальных грибов в мокроте, БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов или аспирате
Легочный аспергиллез	- Галактоманновый антиген Любое одно из следующего: - Сыворотка, плазма, жидкость БАЛ, СМЖ: $\geq 1,0$ (у детей $\geq 0,5$ в сыворотке крови) - Однократно в сыворотке или плазме: $\geq 0,7$, в сочетании с положительным тестом в жидкости БАЛ $\geq 0,8$ - ПЦР на <i>Aspergillus</i> spp. Любое одно из следующего: - Плазма, сыворотка или цельная кровь – положительные результаты 2 или более последовательных ПЦР-тестов - Жидкость БАЛ - 2 или более повторных ПЦР-теста положительны - По крайней мере 1 положительный результат ПЦР-теста в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 положительный результат ПЦР-теста в БАЛ - Культура <i>Aspergillus</i> spp., выделенная посевом из мокроты, жидкости БАЛ, материала щеточной биопсии бронхов или аспирата

ИМ с поражением придаточных пазух носа	- Рост плесневых грибов при посеве образцов аспирата из ППН - Микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в образцах аспирата из ППН
Трахеобронхит	- Рост культуры <i>Aspergillus</i> из жидкости БАЛ или материала щеточной биопсии бронхов - Микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в мокроте, жидкости БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов
Другие инвазивные микозы	
Кандидоз (ХДИК)	β-D-глюкан (Фунгителл) ≥ 80 нг/л (пг/мл) в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки крови сыворотки при условии исключения возбудителей другой этиологии (тест не применяется у детей) - Положительный тест T2 <i>Candida</i>-Одновременно положительные тесты на маннан и антиманнан
Криптококкоз	Выделение <i>Cryptococcus</i> из образца, полученного из любого нестерильного участка
Пневмоцистная пневмония	- Обнаружение β-D-глюкана (<i>Fungitell</i>) ≥ 80 нг/л (пг/мл) в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения возбудителей другой этиологии (тест не применяется у детей) - Обнаружение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени в образце из дыхательных путей

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА НАЛИЧИЕ У ПАЦИЕНТА ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА

1. Оценить наличие факторов хозяина

Факторы хозяина представлены в таблице 2. В случае отсутствия у пациента факторов хозяина диагноз инвазивного микоза может быть установлен только при наличии микологического подтверждения (критерии доказанного инвазивного микоза представлены в таблице 1). При наличии у пациента как минимум 1 фактора хозяина, следует приступить к оценке клинично-рентгенологических и микологических критериев для установления диагноза и назначения адекватной в отношении данного возбудителя терапии. У пациентов с фебрильной нейтропенией* (ФН) диагностические мероприятия должны быть выполнены в срок, не превышающий 96 часов от начала ФН, на фоне проведения адекватной антибактериальной терапии, и определена соответствующая стратегия терапии.

2. Оценить наличие клинично-рентгенологических критериев инвазивного микоза

В связи с тем что у пациентов в гематологической практике чаще возникают мицелиальные микозы с поражением легких, в качестве первого шага рекомендуется выполнить КТ органов грудной клетки в максимально быстрые сроки. В случае обнаружения на КТ изменений, характерных для инвазивных микозов, рекомендовано в течение 24 часов проведение бронхоскопического исследования пораженного сегмента с забором жидкости БАЛ для микологического исследования и дифференциальной диагностики. Если изменения на КТ легких отсутствуют, для исключения инвазивного микоза другой локализации или другой этиологии рекомендованы следующие диагностические мероприятия: КТ придаточных пазух носа, живота и малого таза с контрастом, МРТ головного мозга, УЗИ органов брюшной полости, Эхо-КГ, осмотр офтальмолога, посев крови 2-4 раза в сутки. Клинично-рентгенологические критерии представлены в таблице 3.

3. Оценить наличие микологических критериев

Микологические критерии доказанного и вероятного микоза представлены в таблицах 1 и 4.



¥ Нейтропения 4 степени (абсолютное количество нейтрофилов менее 500/мкл или меньше 1000/мкл с ожидаемым снижением до менее чем 500/мкл в течение 48 часов) и лихорадка (подъем температуры тела $38,3^{\circ}\text{C}$ однократно в полости рта или выше $38,3^{\circ}\text{C}$), сохраняющаяся в течение более 1 часа).

Диагностические алгоритмы представлены на рис. 1-3.

4. Сформулировать диагноз

Доказанный инвазивный микоз может быть диагностирован у любого пациента, независимо от наличия/отсутствия факторов хозяина. Диагноз устанавливается при наличии микологических доказательств:

- гистологического исследования в биоптате пораженного участка органа или ткани (обнаружение гиф грибов);
- или микробиологического (микроскопия и/или рост культуры гриба из стерильного биосубстрата);
- единственным серологическим тестом, являющимся подтверждением доказанного ИМ, является тест на криптококковый антиген в спинномозговой жидкости.

Критерии доказанного инвазивного микоза представлены в таблице 1.

Вероятный и возможный инвазивный микоз может быть диагностирован только у иммунокомпрометированных пациентов, относящихся к группе пациентов с факторами хозяина (за исключением случаев эндемических инвазивных микозов) и устанавливается при наличии у пациента:

- факторов хозяина;
- клинических и рентгенологических проявлений инвазивного микоза;
- микологических критериев: микробиологического (микроскопия и/или рост культуры гриба из нестерильного биосубстрата) или серологического подтверждения наличия инвазивного микоза (тест на галактотманнан, β -D-глюкан).

Диагноз «вероятный инвазивный микоз» требует наличия по крайней мере 1 фактора хозяина, 1 клинического признака и 1 микологического доказательства.

Возможный инвазивный микоз предполагает наличие у пациента как минимум 1 фактора хозяина и 1 клинико-рентгенологического критерия при отсутствии микологических доказательств. *Критерии вероятного инвазивного микоза представлены в таблицах 2-4. Диагностический алгоритм представлен на рис. 1-3.*

5. Выбрать стратегию терапии

Выбор стратегии терапии инвазивного микоза у конкретного пациента зависит от клинического сценария и варианта диагноза (Рис. 2-3):

- Целенаправленная или этиотропная терапия применяется только для пациентов с диагнозом «доказанный инвазивный микоз» (Рис. 5-16).
- Превентивная стратегия, или терапия, основанная на ранней диагностике, рекомендована для пациентов с диагнозом «вероятный инвазивный микоз», а так же для пациентов с диагнозом «возможный инвазивный микоз» при наличии типичных радиологических изменений и исключении других причин данных изменений. Данная стратегия позволяет начать этиотропное лечение микоза в более ранние сроки (Рис. 5-16).
- Эмпирическая терапия основана на использовании противогрибковых препаратов широкого спектра действия у пациентов с диагнозом «возможный инвазивный микоз» и у пациентов с фебрильной нейтропенией, продолжающейся в течение 4 суток (96 часов), несмотря на проводимую адекватную противомикробную терапию в случае отсутствия возможности проведения диагностических мероприятий в полном объеме (см. диагностический алгоритм) в срок до 96 часов (Рис. 4).

РИСУНОК 1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ФАКТОРЫ ХОЗЯИНА И КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ И ДЕТЕЙ

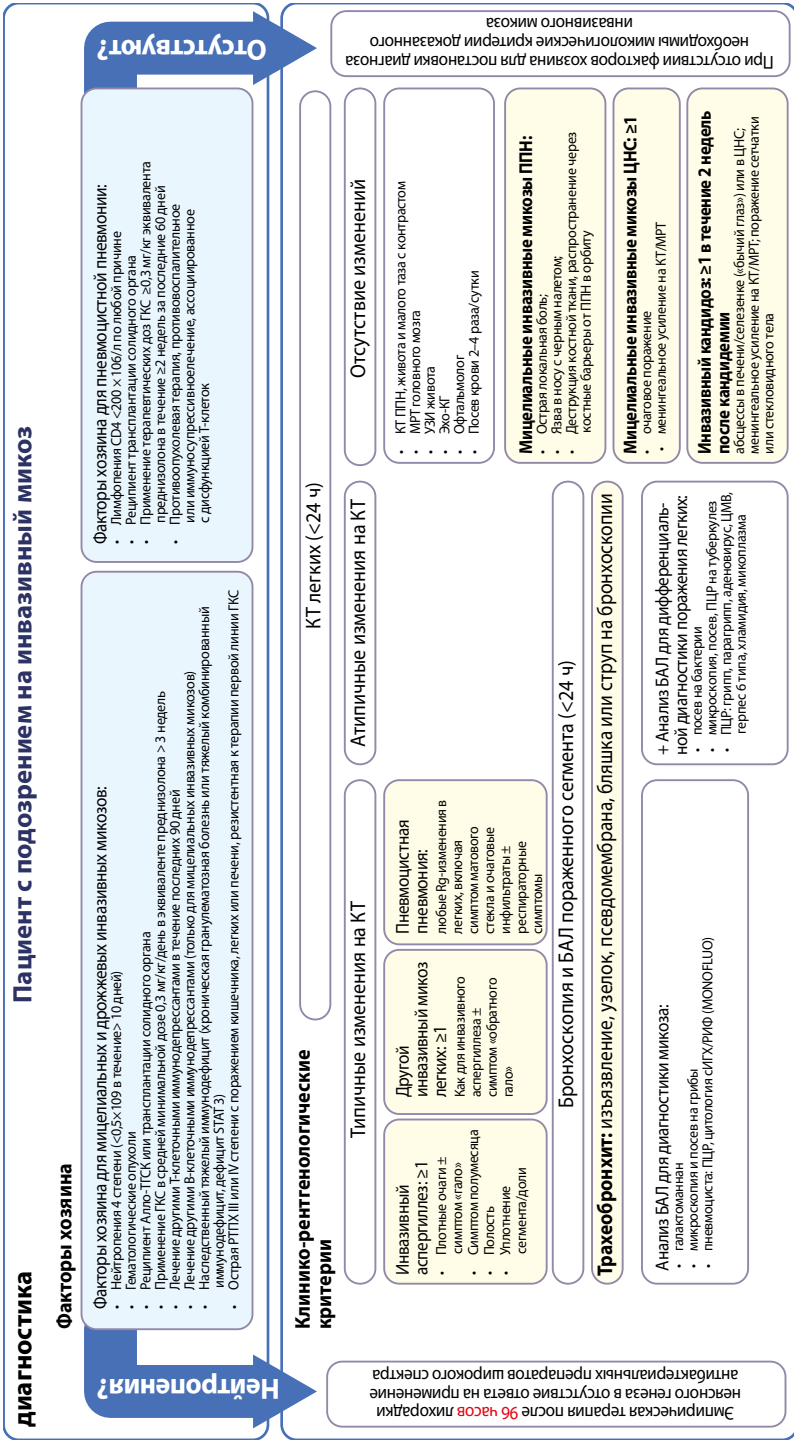


РИСУНОК 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: МИКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ДИАГНОЗ И ВЫБОР СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

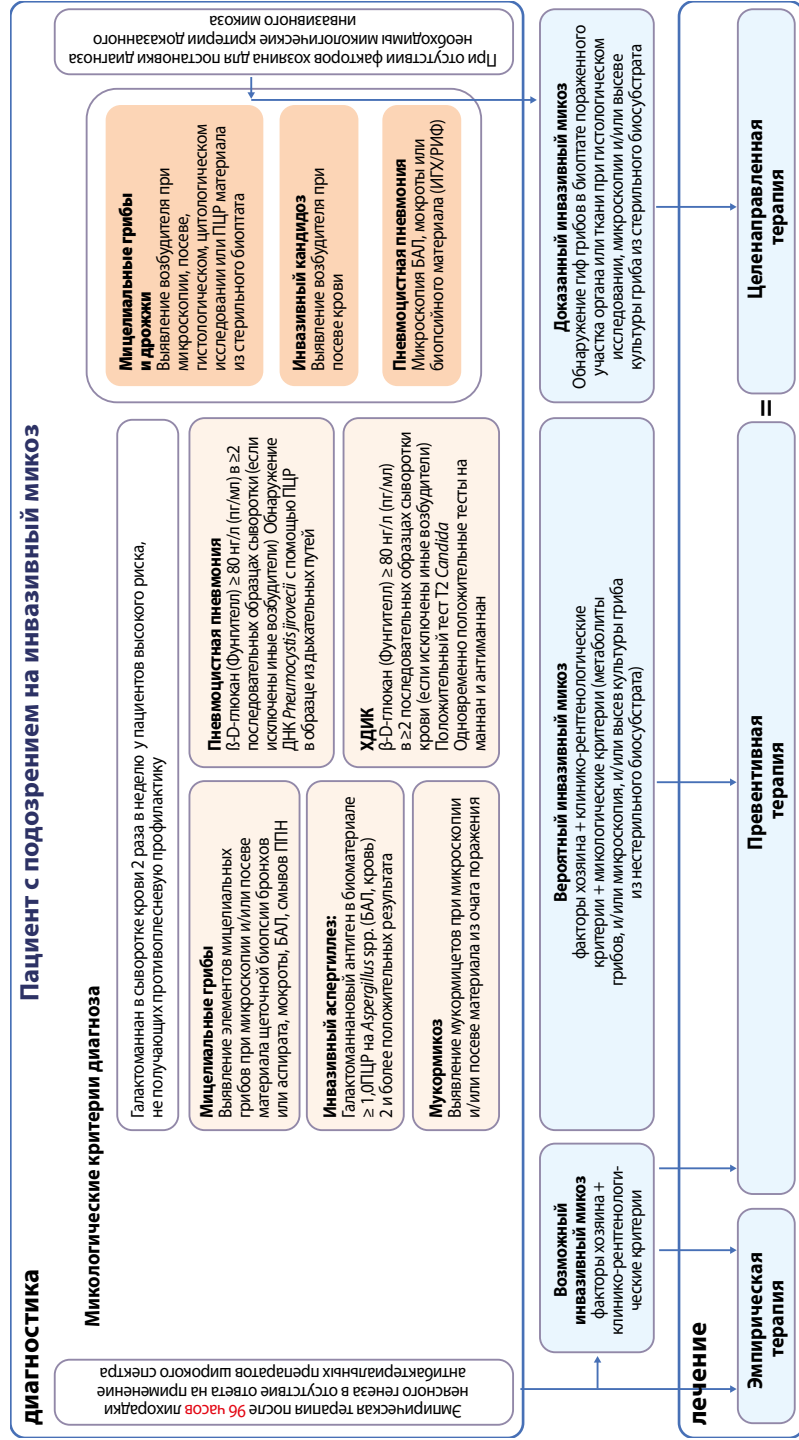


РИСУНОК 3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: МИКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ДИАГНОЗ И ВЫБОР СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

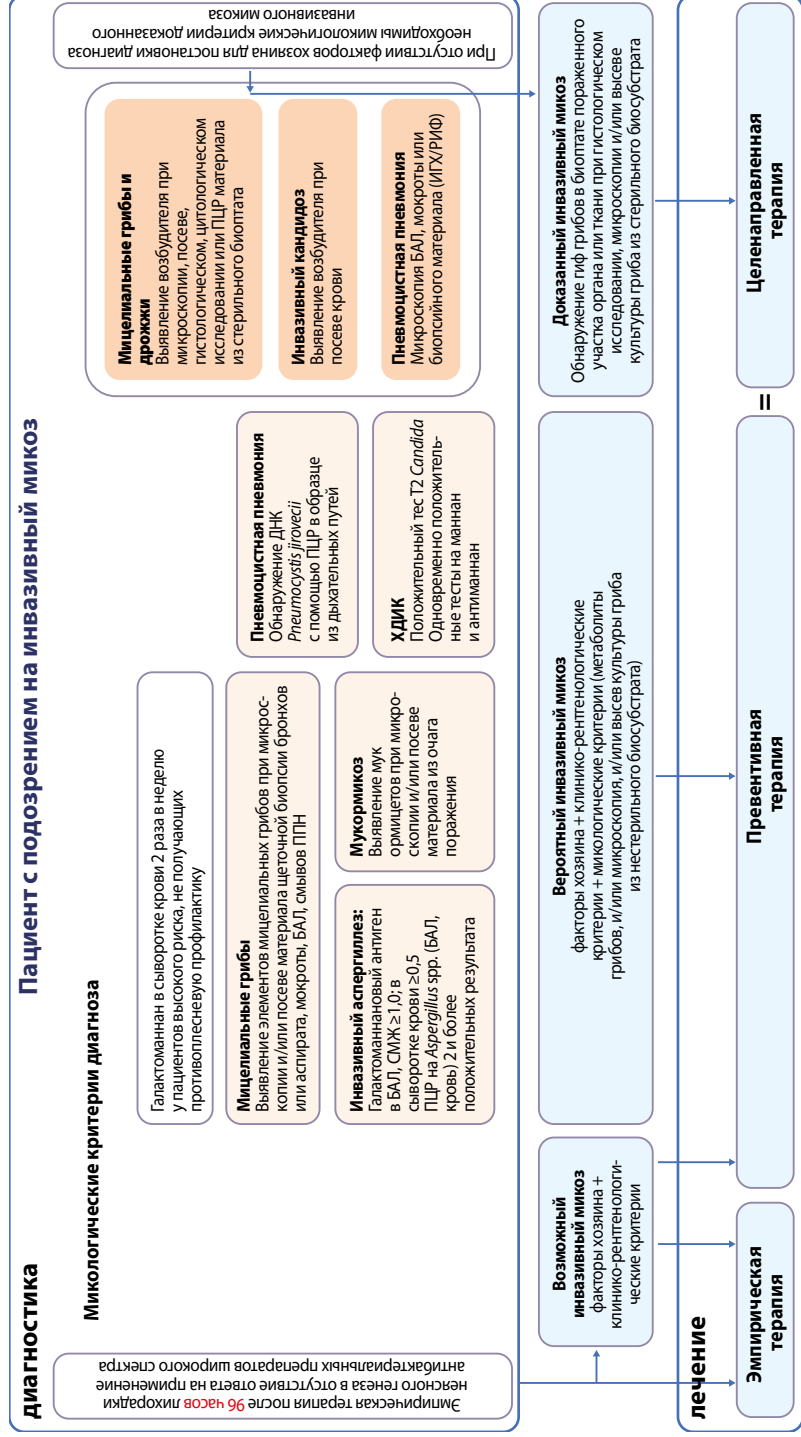


РИСУНОК 4. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ И ДЕТЕЙ

ЛЕЧЕНИЕ

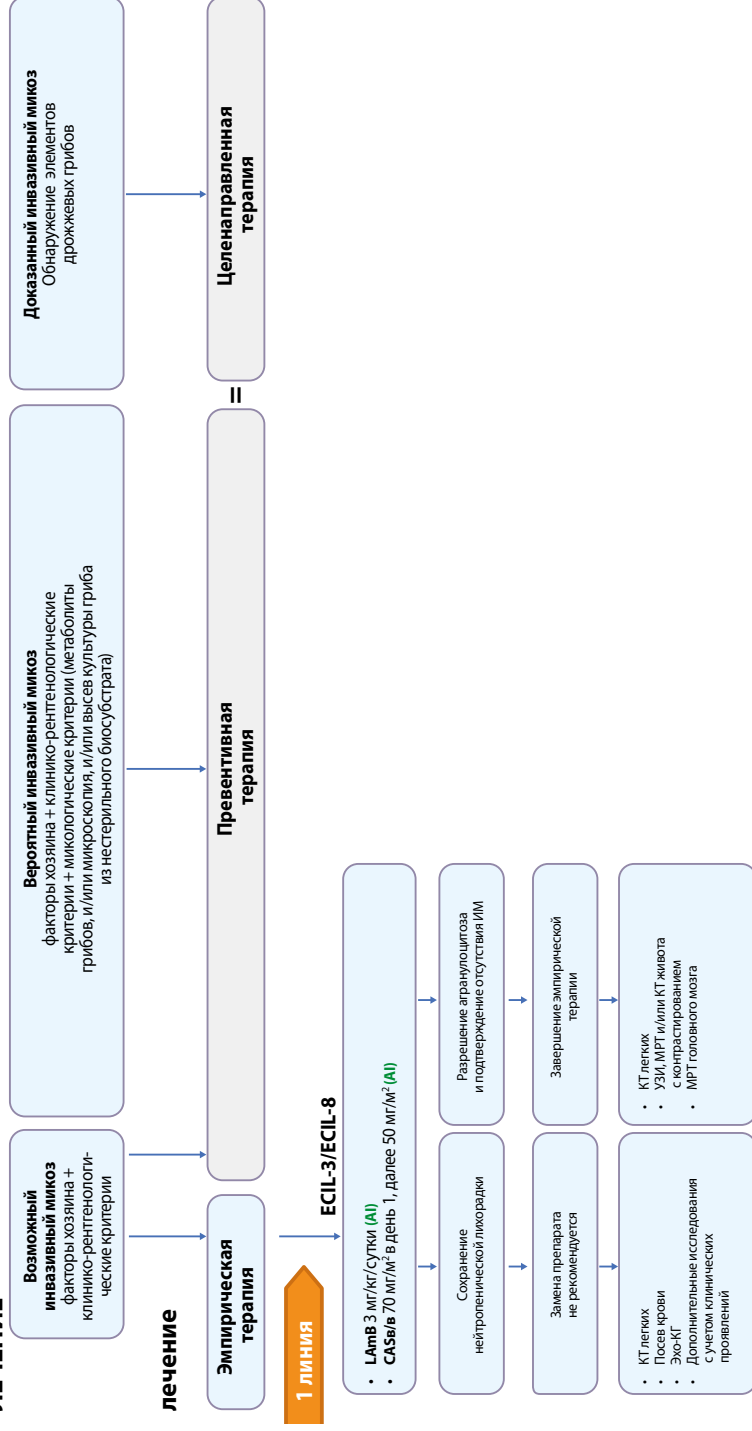


РИСУНОК 5. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ЛЕЧЕНИЕ

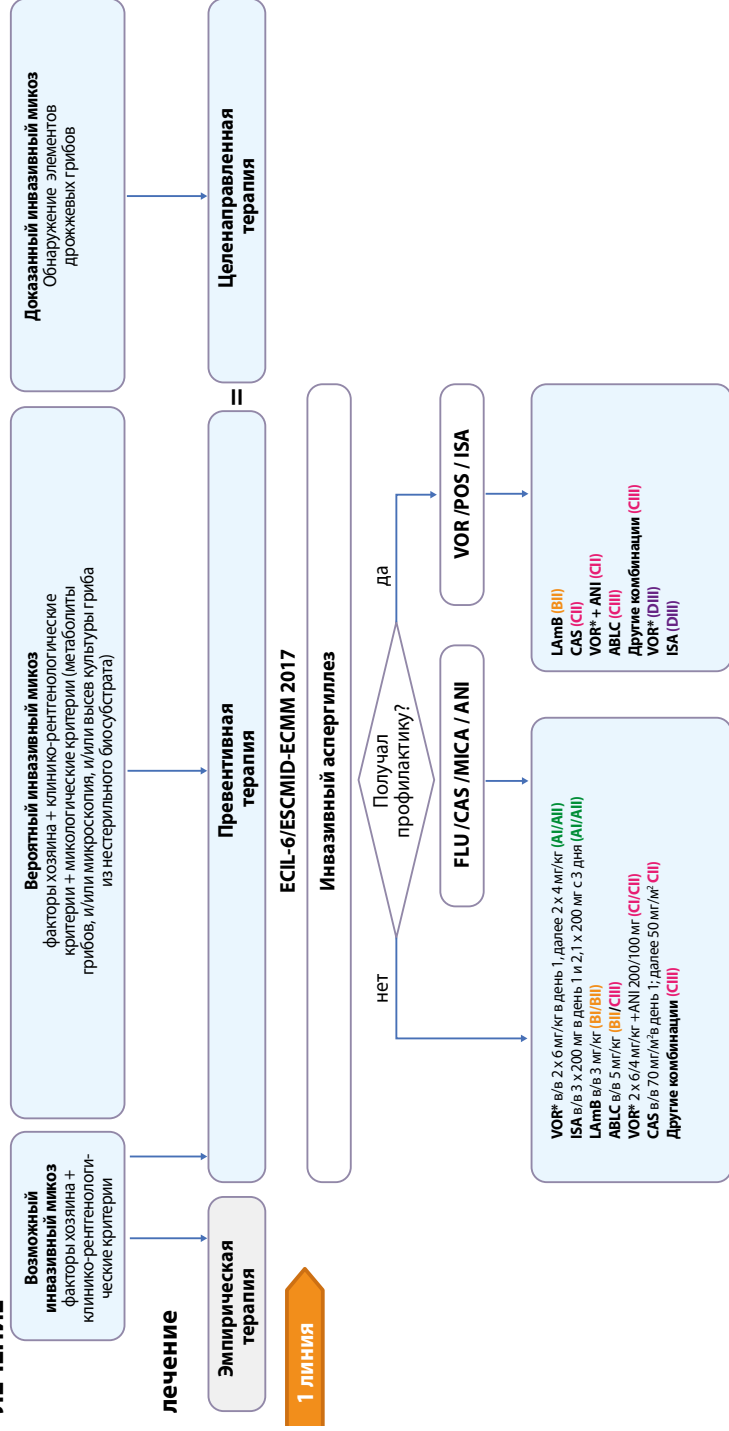


РИСУНОК 6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

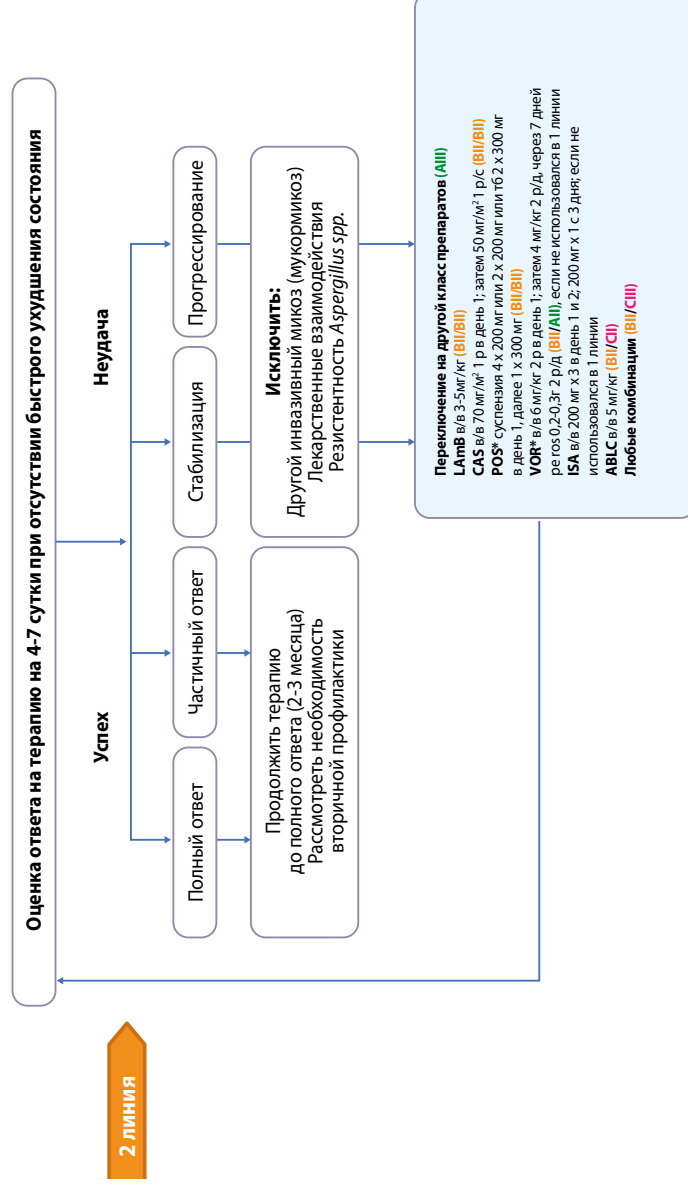


РИСУНОК 7. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

ЛЕЧЕНИЕ

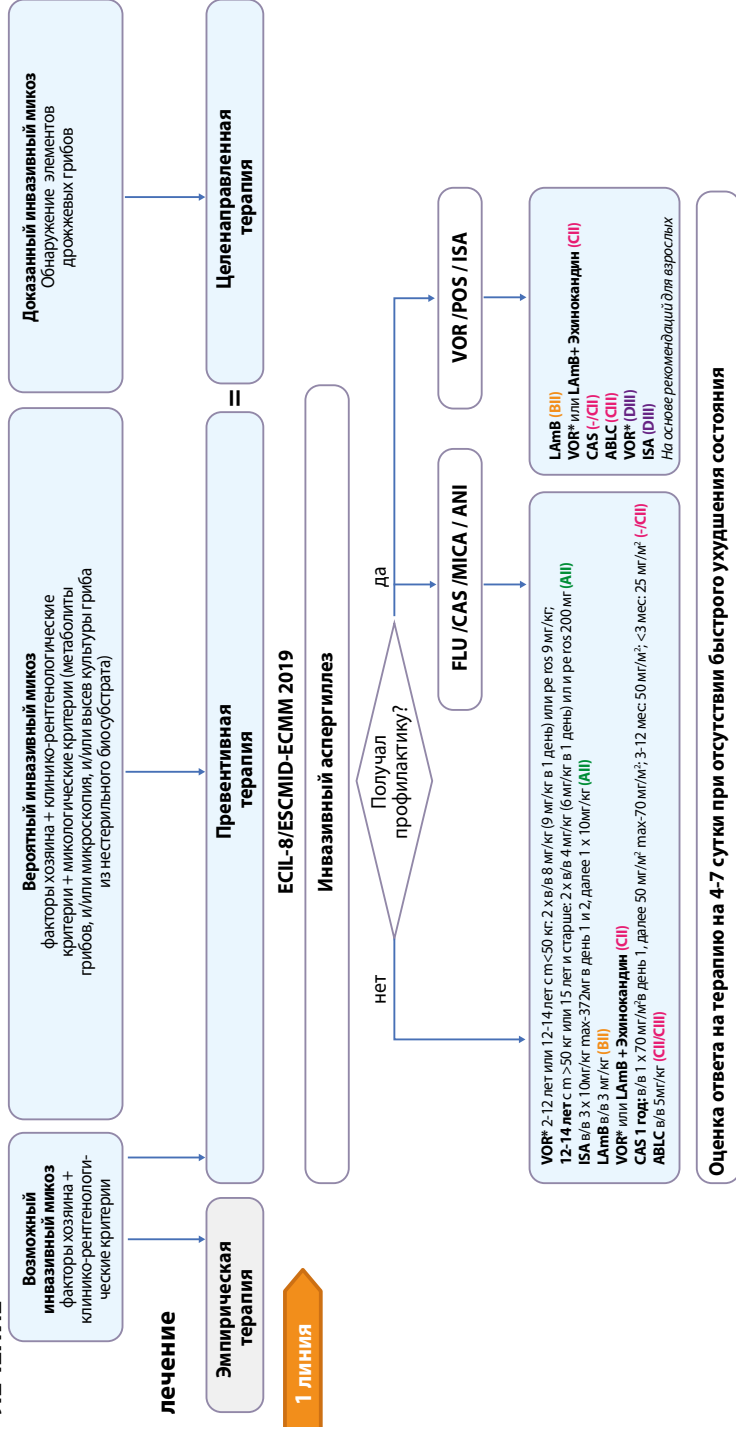


РИСУНОК 8. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

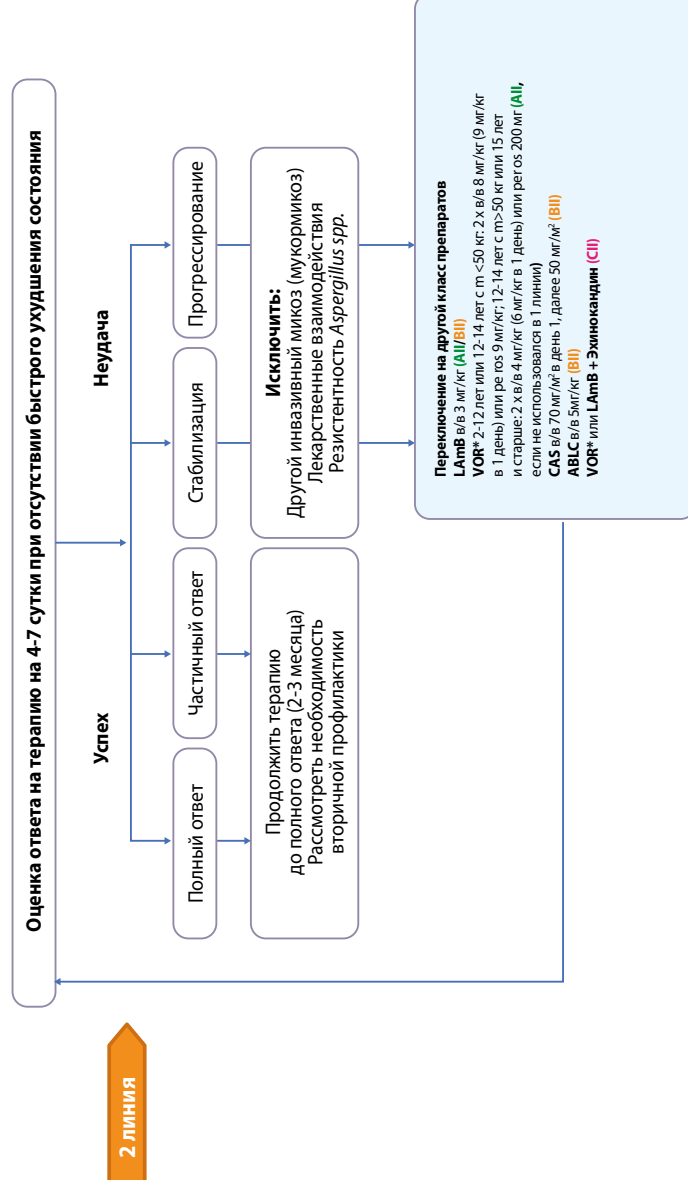


РИСУНОК 9. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ТЕРАПИЯ МУКОРМИКОЗА

ЛЕЧЕНИЕ

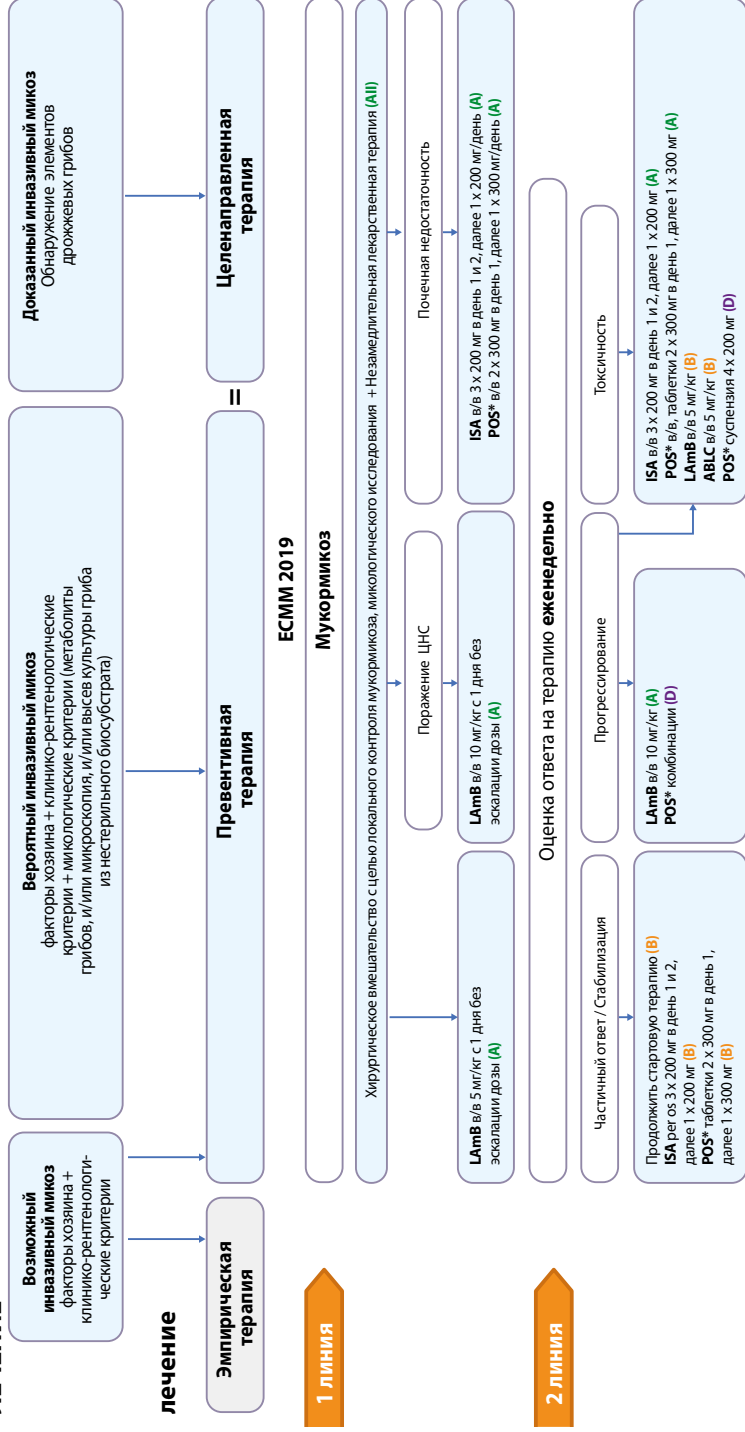


РИСУНОК 10. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ТЕРАПИЯ МУКОРМИКОЗА У ДЕТЕЙ

ЛЕЧЕНИЕ

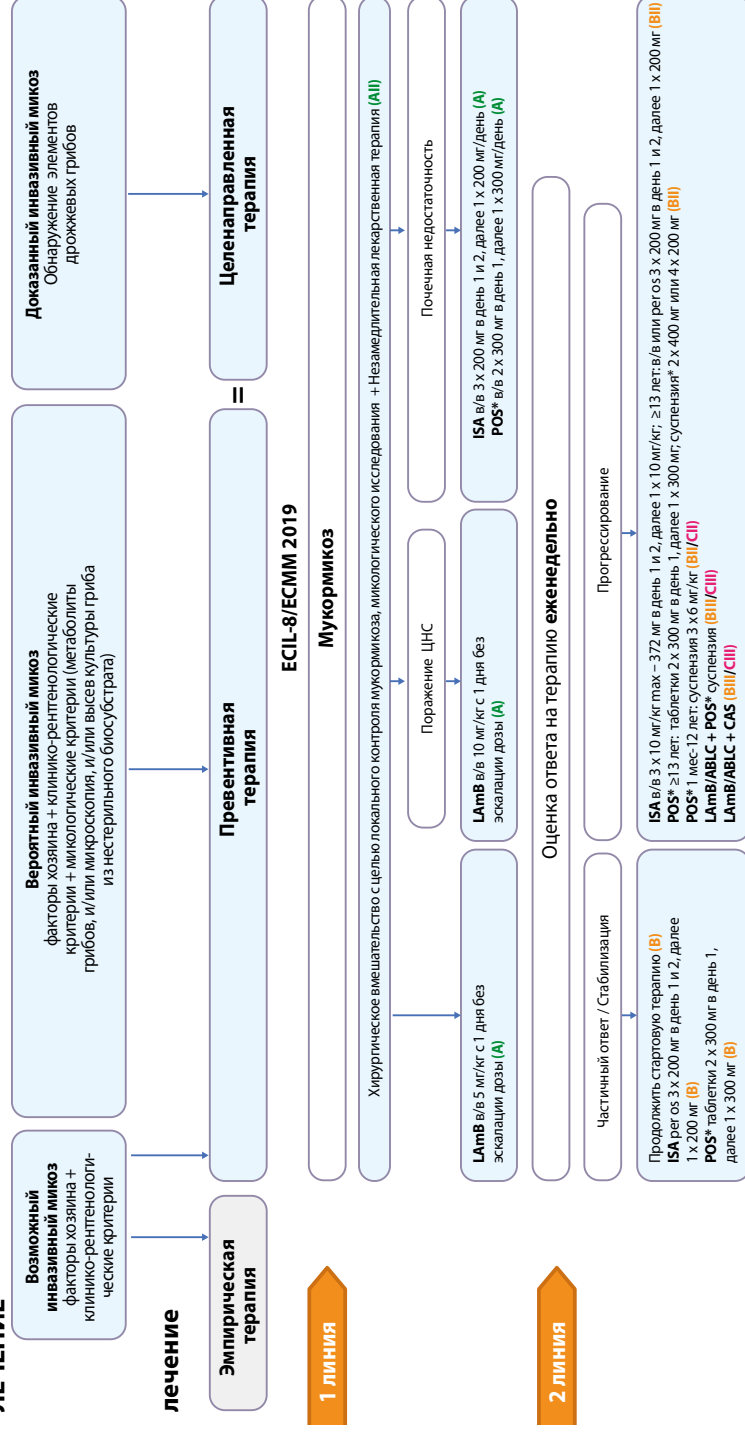
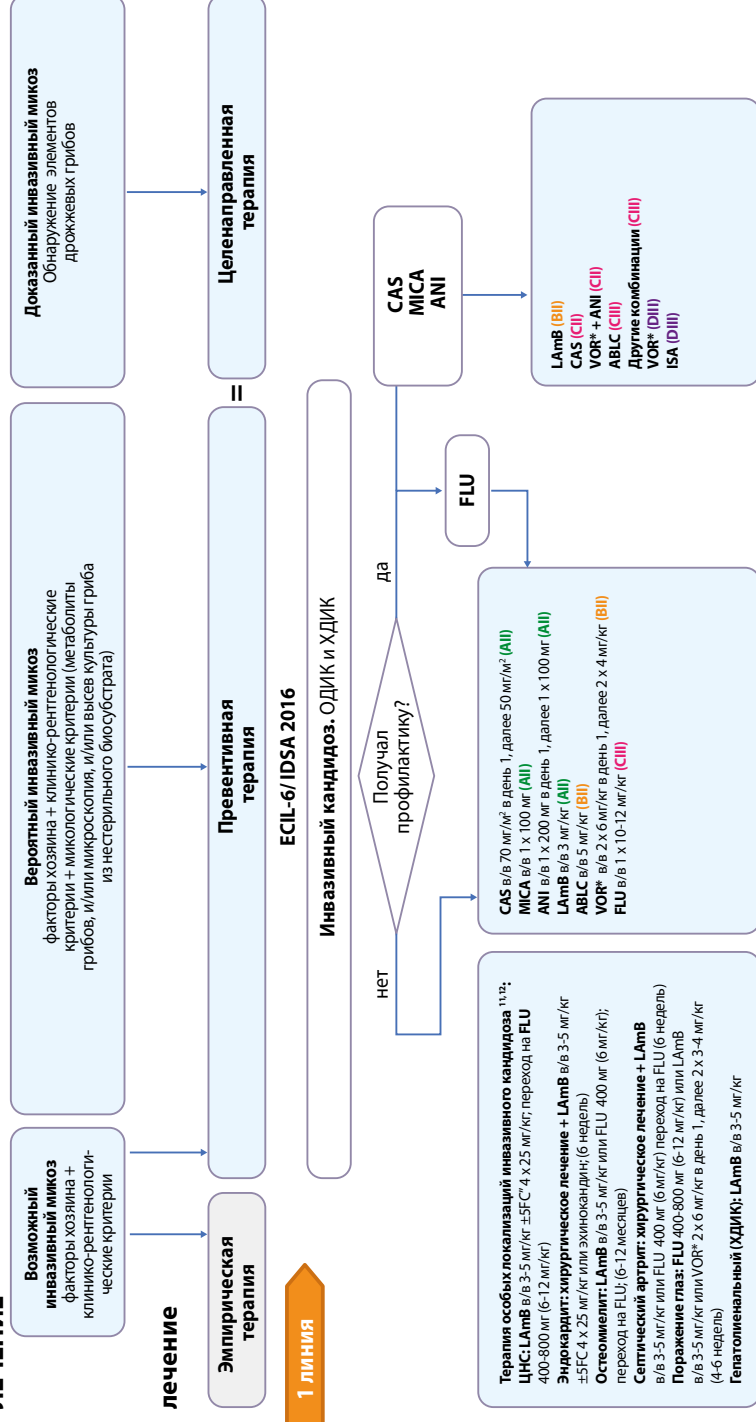


РИСУНОК 11. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ЛЕЧЕНИЕ



**РИСУНОК 12. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ
ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

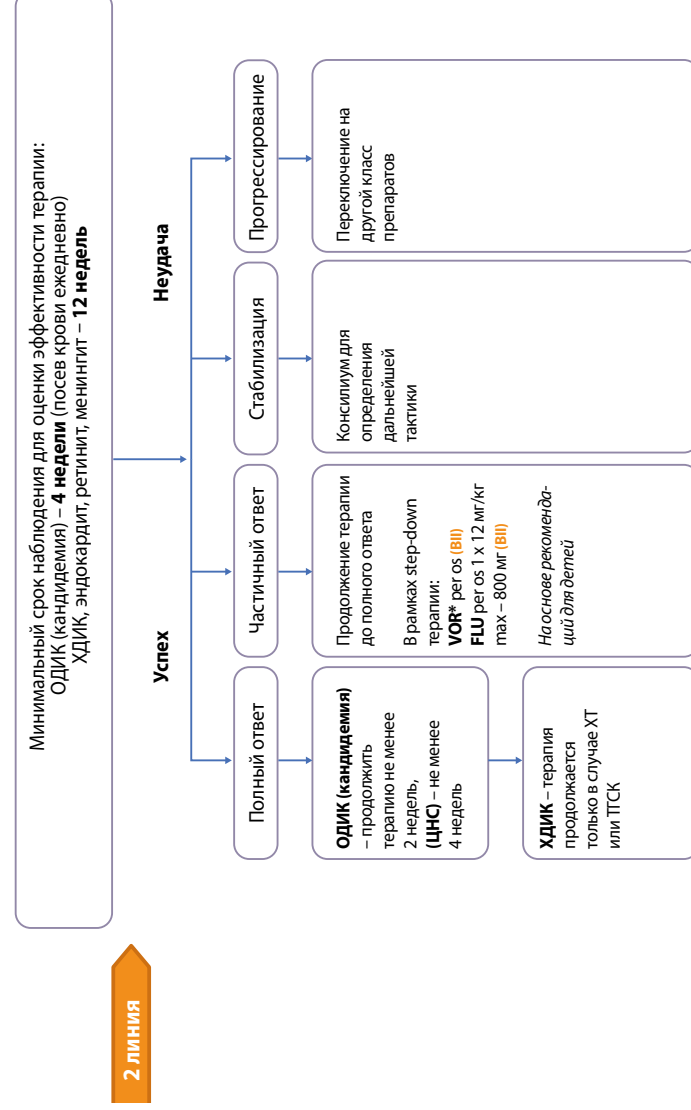


РИСУНОК 13. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ

ЛЕЧЕНИЕ

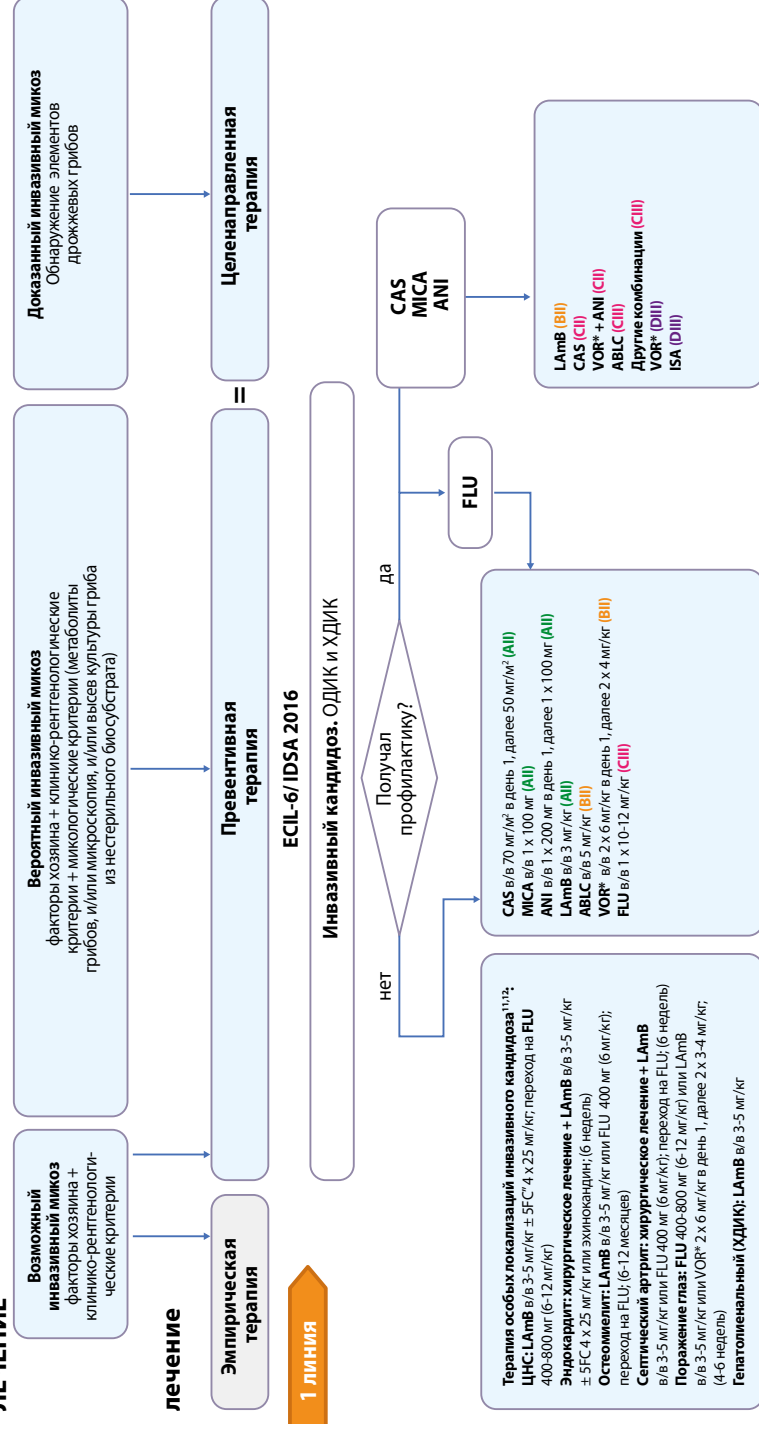


РИСУНОК 14. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: 2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ

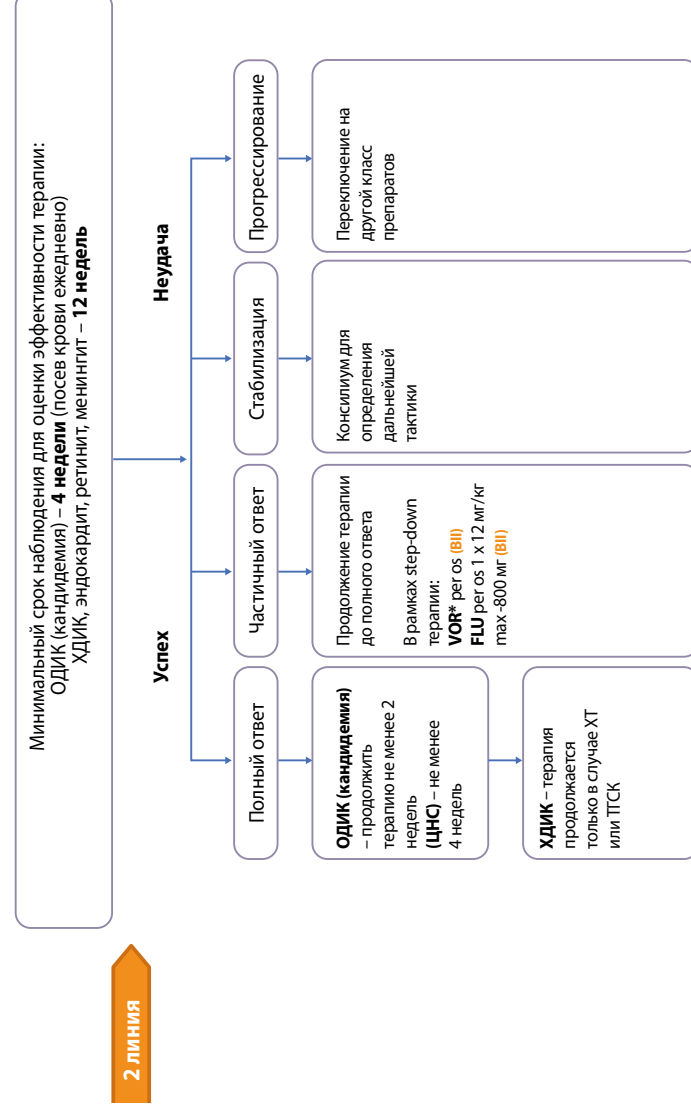


РИСУНОК 15. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ТЕРАПИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ЛЕЧЕНИЕ

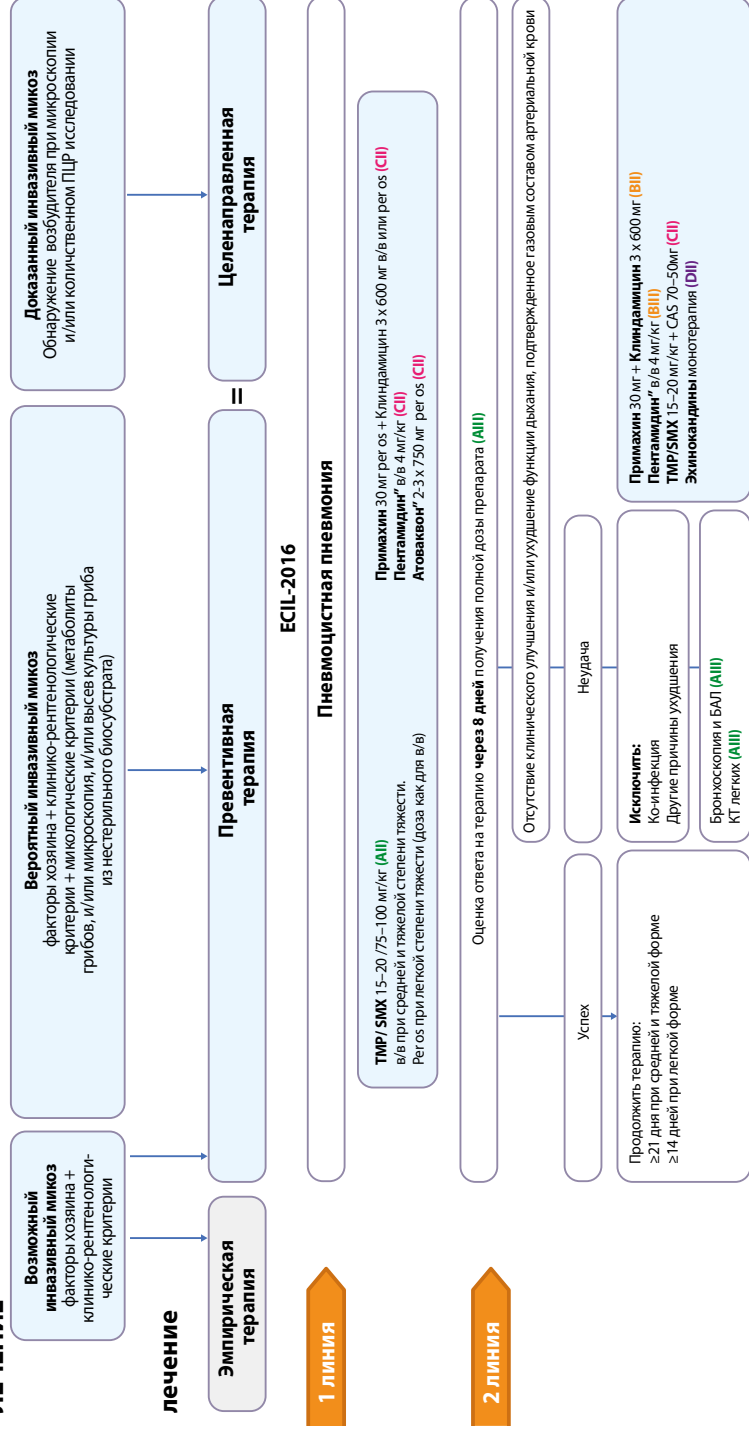
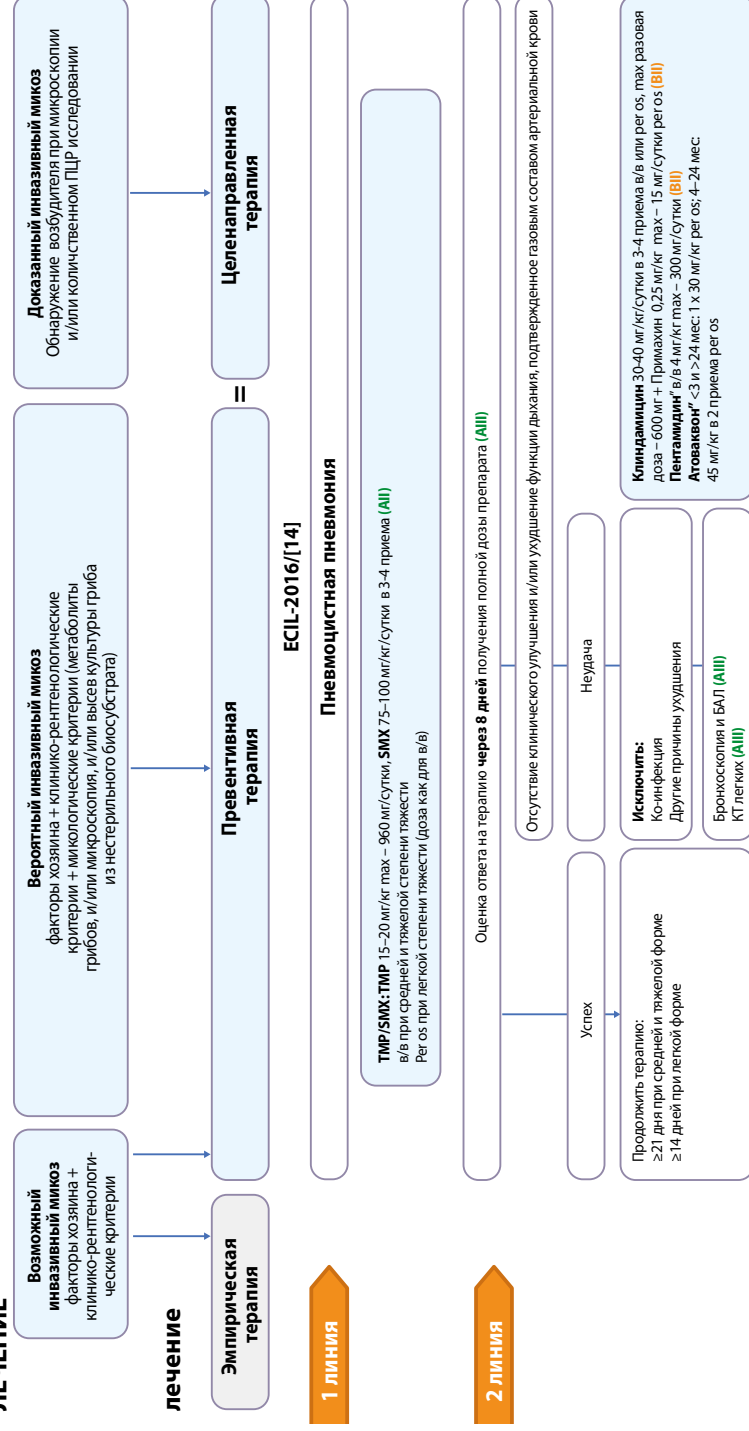


РИСУНОК 16. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: ТЕРАПИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

ЛЕЧЕНИЕ



ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Частота, этиология, «факторы хозяина» и клинические проявления

У детей с «факторами хозяина» частота ИМ, обусловленных мицелиальными и дрожжевыми возбудителями, примерно одинаковая, и зависит от категории пациентов. У новорожденных частота инвазивного кандидоза выше, нежели в других возрастных группах.

Преобладающими возбудителями инвазивного кандидоза у детей являются *Candida parapsilosis*, тогда как во взрослой популяции – *Candida albicans* и *Candida glabrata*.

Факторы риска инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами, включают врожденные иммунологические дефекты; при этом *Aspergillus nidulans* ассоциируется с хронической гранулематозной болезнью, в то время как *Aspergillus fumigatus* чаще наблюдается у других групп пациентов.

Клинические проявления инвазивного кандидоза у новорожденных в основном незначительные, а исследование биологического материала очень часто не дает результата. Диагноз часто ставится на основании нечувствительных и неспецифических суррогатных тестов, таких как повышенный уровень С-реактивного белка или тромбоцитопения, которые являются предикторами кандидемии у младенцев. У новорожденных положительные результаты микробиологического исследования мочи (положительная культура мочи) при инвазивном кандидозе имеют такое же диагностическое значение, как и положительная культура крови.

Клинико-рентгенологические критерии

Учитывая крайнюю важность ранней постановки диагноза, у детей с высоким риском развития инвазивных микозов при наличии лихорадки и гранулоцитопении с длительностью более 96 часов либо при наличии локализованных клинических проявлений настоятельно рекомендуется провести КТ органов грудной клетки.

У онкологических педиатрических пациентов со стойкой лихорадкой, гранулоцитопенией и наличием лёгочного инвазивного микоза радиологические находки зачастую носят неспецифичный характер.

У детей в возрасте менее 5 лет признаки, которые считаются типичными для лёгочных плесневых микозов у взрослых, как правило, не наблюдаются.

Любые изменения могут говорить о наличии лёгочного инвазивного микоза и должны рассматриваться в качестве основания проведения дополнительных диагностических обследований, а также начала противогрибковой терапии с активностью в отношении плесневых грибов.

КТ или МРТ придаточных пазух носа следует проводить лишь у пациентов с локальными клиническими проявлениями и жалобами.

Радиологическую оценку головного мозга рекомендуется проводить даже в отсутствие неврологической симптоматики и жалоб.

Микологические критерии: серологические тесты

1. Галактоманнан

Проведение проспективного мониторинга галактоманнана в сыворотке 2 раза в неделю для ранней диагностики инвазивного аспергиллёза следует проводить у детей с высоким риском развития инвазивных микозов, не получающих системную противоплесневую профилактику.

Галактоманнан настоятельно рекомендуется в качестве диагностического метода у детей с высоким риском развития инвазивных микозов, у которых имеется симптоматика, позволяющая предположить потенциальное наличие инвазивного микоза, включая длительную лихорадку в условиях гранулоцитопении, а также отклонения на КТ органов грудной клетки.

Пороговый уровень положительного результата теста (индекс оптической плотности):

- в сыворотке крови от 0,5 или выше (в отличие от взрослой популяции, где пороговое значение в сыворотке от 1,0 и выше)
- в бронхоальвеолярном лаваже и спинномозговой жидкости – 1,0.

2. β-D-глюкан

Определение β-D-глюкана в сыворотке для проспективного мониторинга или диагностики у педиатрических пациентов с высоким риском инвазивных микозов не рекомендуется:

- оптимальный пороговый уровень для определения положительного статуса у педиатрических пациентов остаётся неопределённым;
- низкая предиктивная ценность (17–49%) результата положительного теста по данным проведенных педиатрических исследований;
- отсутствие возможности выполнить клинически значимую дифференциальную диагностику между дрожжевыми и плесневыми грибами.

Данные по определению β-D-глюкана в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с подозрением на поражение ЦНС слишком ограничены, что не позволяет сделать рекомендацию.

Выявление нуклеиновых кислот (ПЦР)

На сегодняшний день в консенсусные критерии EORTC/MSG и клинические рекомендации ECIL-8 включены диагностические методы, основанные на ПЦР.

1. Для выявления плесневых или дрожжевых организмов:
 - обнаружение грибковых нуклеиновых кислот в образцах ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин (см. критерии доказанного инвазивного микоза).
2. Для подтверждения микробиологического диагноза инвазивного аспергиллёза:
 - обнаружение грибковых нуклеиновых кислот в плазме, сыворотке или цельной крови (стандартизированные методы ПЦР, включенные в консенсусные критерии EORTC/MSG 2019);
 - обнаружение грибковых нуклеиновых кислот в жидкости БАЛ, СМЖ, биологических жидкостях и образцах тканей всякий раз, когда эти образцы будут получены (выполнение теста предпочтительно в референс-лаборатории).

Рекомендации по использованию ПЦР для обнаружения нуклеиновых кислот аспергиллов в плазме, сыворотке или цельной крови с целью *проспективного мониторинга* педиатрических пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов из-за недостатка валидированных данных отсутствуют.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

Лечение больных микозами включает:

- применение противогрибковых лекарственных средств;
- хирургическое лечение;
- лечение основного заболевания;
- устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов.

Лекарственная терапия инвазивных микозов

Выбор, доза и продолжительность применения антимикотика зависят от рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, возраста и общего состояния пациента, а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата, чувствительности к нему возбудителя *in vitro*.

*Следует отметить, что возможность применения показателей чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro* для прогнозирования эффективности лечения установлена далеко не для всех микозов и антимикотиков.*

Крайне важными факторами, нередко определяющими эффективность лечения, являются:

- раннее назначение противогрибковой терапии;
- правильный выбор противогрибкового препарата;
- устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов

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 нужно уменьшить выраженность ятрогенной иммуносупрессии. Возможность медикаментозной коррекции иммунных дефектов у пациентов с инвазивными микозами ограничена.

Хирургическое лечение инвазивных микозов

Кроме применения противогрибковых средств и устранения факторов риска, важным условием эффективного лечения некоторых микозов является своевременное хирургическое удаление пораженных тканей. Например, при микозах придаточных пазух носа хирургическое вмешательство является обязательным условием успешного лечения. При микозах легких основным показанием для хирургического лечения (лобэктомии или резекции пораженного участка легкого) является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Кроме того, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза. Однако у некоторых пациентов применение хирургических методов лечения может быть затруднено в связи с тяжестью состояния и высокой вероятностью угрожающих жизни кровотечений в связи с патологией гемостаза.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Высокий уровень летальности от инвазивных микозов отмечается у пациентов в глубокой нейтропении (4 степени) без эффективной терапии. Эффективность ранней эмпирической антифунгальной терапии была подтверждена в проспективных многоцентровых исследованиях. Назначение эмпирической терапии препаратами широкого спектра действия у пациентов в период агранулоцитоза с лихорадкой, без ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 4 дней (96 часов) обосновано и рекомендовано международными профессиональными сообществами/рекомендациями (Таблица 5).

ТАБЛИЦА 5. ЭМПИРИЧЕСКАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ТЕРАПИЯ

Препарат	ECIL-3	Взрослые пациенты	ECIL-8	Дети
LAmB	A I	3 мг/кг/сут	A I	3 мг/кг/сут
CAS	A I	1 день – 70 мг/сутки, со 2 дня – 50 мг/сутки	A I	1 день – 70 мг/м ² , но не более 70 мг/сутки со 2 дня – 50 мг/м ² , но не более 50 мг/сутки

LAmB – липосомальный амфотерицин В; CAS – каспифунгин.

Показания к эмпирической противогрибковой терапии в педиатрической популяции пациентов:

- детям с гранулоцитопенией при наличии высокого риска инвазивных микозов после 96 часов лихорадки неясного генеза, не отвечающей на антибактериальные препараты широкого спектра;
- пациентам со стойкой лихорадкой, в ситуациях низкого риска, при глубокой и стойкой гранулоцитопении, а также при тяжёлом повреждении слизистых оболочек;

- у пациентов с гранулоцитопенией при развитии рецидивирующей лихорадки, ранее разрешившейся после назначения антибактериальных препаратов широкого спектра.

Продолжительность эмпирической терапии – до завершения агранулоцитоза и подтверждения отсутствия инвазивного микоза. При сохранении нейтропенической лихорадки, несмотря на назначение эмпирической антифунгальной терапии, смена антифунгального препарата не рекомендована. Рекомендовано повторное проведение диагностических мероприятий: КТ легких, посев крови, УЗИ брюшной полости, Эхо-КГ и дополнительных исследований с учетом клинических проявлений.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

Возбудители

Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. flavus* (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, позаконазолу и эхинокандинам, резистентны к флуконазолу. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. При длительном применении азольных антимикотиков приобретенная резистентность развивается редко. Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно, их выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий, системах вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специи, кофе, чай и пр.), на домашних растениях и цветах. Описана контаминация медицинских инструментов (ИВЛ 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 аспергиллез не передается.

Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих пациентов до появления клинических признаков инвазивного аспергиллеза выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа. При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких выявляют у 90–98% больных, придаточных пазух носа – у 2–10%. *Aspergillus* spp. ангиотропны, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких больных неспецифичны. Характерно прогрессирование симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной эмпирической антибактериальной терапии и респираторной поддержки. У половины больных отмечают рефрактерную к антибиотикам лихорадку, реже – типичные признаки ангиоинвазии, например кровохарканье или «плевральные» боли в груди.

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 струев. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания.

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

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС зависит от степени иммуносупрессии и у разных категорий больных варьирует от 3 до 20%. 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.

Диагностика

Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза – ранняя диагностика, которая у больных с факторами риска должна быть проведена в кратчайшие сроки. Основные методы диагностики: КТ легких и бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопией с окраской калькофлуором белым (Рис. 9 Приложения), посевом (Рис. 10 Приложения) и определением галактоманна – компонента клеточной стенки *Aspergillus* – методом *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad). В случае отрицательного результата микроскопии и посева БАЛ и других респираторных субстратов для выявления *Aspergillus* spp. необходимо проводить повторно, поскольку диагностическая чувствительность этих методов невелика. Специфичность и чувствительность определения галактоманна в БАЛ превышают 80%, что существенно выше результатов исследования сыворотки крови. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных лекарственных средств (например, пиперацилина/тазобактама), а также с перекрестными реакциями с экзоантигенами других микромицетов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов. Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту. При внелегочной локализации диагноз устанавливают на основании исследования материала из очага поражения. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации. Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Методы диагностики инвазивного аспергиллеза:

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

Лечение инвазивного аспергиллеза

должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию (Таблица 6), устранение или снижение выраженности факторов риска, а также решение вопроса о возможности хирургического удаления пораженных тканей. Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров, а также коррекцией нейтропении. При выборе препарата для 1 линии терапии инвазивного аспергиллеза необходимо учитывать наличие предшествующей противогрибковой профилактики. Если препараты группы азолов (VOR, POS, ISA) уже применялись для профилактики, то данном случае необходима смена класса препарата для лечения микоза. Алгоритм проведения 1 линии терапии инвазивного аспергиллеза представлен на Рис. 5 (у взрослых пациентов) и 7 (у детей).

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство при инвазивном аспергиллезе следует рассматривать при локализованном процессе, который легко поддается дебридменту (например, инвазивный синусит или локализованное кожное поражение). Польза хирургического вмешательства при лечении эндокардита, остеомиелита или очагового поражения ЦНС представляется рациональной. Другие показания менее ясны и требуют учета иммунного статуса пациента, сопутствующих заболеваний, подтверждения наличия единичного очага и риска хирургического вмешательства.

Оценка эффективности антифунгальной терапии

При отсутствии быстрого ухудшения состояния оценку эффективности следует проводить на 4–7-е сутки. Критерии оценки ответа на терапию мицелиальных микозов представлены в таблице 24.

При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукомикоз), резистентность *Aspergillus spp.* (редко), взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также особенности фармакокинетики азолов (определение концентрации препарата в сыворотке крови). В том случае, если в первой линии терапии были использованы азолы (вориконазол, изавуконазол, позаконазол), необходима смена класса препарата (Таблица 7).

Алгоритм перехода к 2 линии терапии инвазивного аспергиллеза представлен на Рис. 6 (у взрослых пациентов) и 8 (у детей).

ТАБЛИЦА 6. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА, ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

Препарат	Взрослые пациенты			Дети		
	ECIL-6	ESCMID/ECMM	Доза	ECIL-8	ESCMID/ECMM	Доза
VOR*	AI	AII/DIII*	1 сутки – в/в 6 мг/кг 2 р/сут; затем в/в 4 мг/кг 2 р/сут или per os 0,2–0,3 г 2 р/сут Стартовая терапия всегда в/в – первые 7 дней DIII – рекомендация против использования после профилактики азолами	AII	AII	<u>2-12 лет или 12-14 лет с массой менее 50 кг:</u> 8 мг/кг (9 мг/кг в 1 день) 2 р/сут в/в или 9 мг/кг 2 р/сут per os; <u>12-14 лет с массой более 50 кг или 15 лет и старше:</u> 4 мг/кг (6 мг/кг в 1 день) 2 р/сут в/в или 200 мг 2 р/сут per os
ISA	AI	AII/DIII*	1-2 сутки – в/в 200 мг; затем 200 мг per os DIII – рекомендация против использования после профилактики азолами	AII	-	1-2 сутки – 10 мг/кг каждые 8 часов (максимально 372 мг); затем 10 мг/кг/сут
LamB	BI	BII	в/в 3 мг/кг 1 раз в сутки	BII	BII	в/в 3 мг/кг 1 раз в сутки
CAS	C II	C II	1 день – в/в 70 мг/м ² 1 р/сут; затем 50 мг/м ² 1 р/с (при весе менее 80 кг)	-	C II	<u>1 год:</u> в 1 день в/в 70 мг/м ² ; затем в/в 50 мг/м ² в день 1 р/сут (макс 70 мг/м ²); <u>3-12 мес:</u> 50 мг/м ² в сутки; <u><3 мес:</u> 25 мг/м ² в сут
ABLC	B II	C III	в/в 5 мг/кг 1 р/сут	C II	C III	в/в 5 мг/кг 1 раз в сут
Комбинированная терапия:	C I	C II	VOR 6/4 мг/кг 2 р/сут (через 7 дней возможно per os 300 мг 2 р/сут) + ANI 200/100 мг	C II	C II	VOR* или LamB + эхинокандины

VOR – вориконазол, ISA – изавуконазол, LamB – липосомальный амфотерицин B, CAS – каспофунгин, ABLC – липидный комплекс амфотерицина B. * – Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг

ТАБЛИЦА 7. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА, ВТОРАЯ ЛИНИЯ

Препарат	Взрослые пациенты			Дети		
	ECIL-6	ESCMID/ECMM	Доза	ECIL-8	ESCMID/ECMM	Доза
Переключение на другой класс препаратов	–	AIII				
VOR*	B II	AII	1 сутки – в/в 6 мг/кг 2 р/сут; затем в/в 4 мг/кг 2 р/сут или per os 0,2-0,3 г 2 р/сут Если не использовался в 1 линии терапии	AII	AII	<u>2-12 лет или 12-14 лет с массой менее 50 кг:</u> 8 мг/кг (9 мг/кг в 1 день) 2 р/сут в/в или 9 мг/кг 2 р/сут per os; <u>12-14 лет с массой более 50 кг или 15 лет и старше:</u> 4 мг/кг (6 мг/кг в 1 день) 2 р/сут в/в или 200 мг 2 р/сут per os;
LAmB	B II	BII	в/в 3-5 мг/кг 1 р/сут	AII	B II	в/в 3 мг/кг 1 р/сут
CAS	B II	B II	1 день – в/в 70 мг 1 р/сут; затем 50 мг 1 р/сут (при весе менее 80 кг)	BII	BII	<u>1 год:</u> в 1 день в/в 70 мг/м; затем в/в 50 мг/м ² в день 1 р/сут (макс 70 мг/м ²); <u>3-12 мес:</u> 50 мг/м ² в сут; <u><3 мес:</u> 25 мг/м ² в сут
POS*	B II	B II	суспензия 200 мг 4 р/сутки или 200 мг 2 р/сут или тб 300 мг 2 р/сут 1 день, далее 300 мг 1р/сут	-	B II	старше 13 лет; тб (предпочтительно) 300 мг 1 р/сут (в 1 день 2 раза в сутки); суспензия 800 мг в сут в 2 приема; в/в: 300 мг 1 р/сут (в 1 день 2 р/сут)
ABLC	B II	CII	в/в 5 мг/кг 1 р/сут	B II	B II	в/в 5 мг/кг 1 р/сут
Комбинированная терапия:	B II	C III	Любые комбинации	C II	C II	VOR или LamB + эхинокандины

VOR – вориконазол, ISA – изавуконазол, LAmB – липосомальный амфотерицин В, CAS – каспофунгин, POS – позаконазол, ABLC – липидный комплекс амфотерицинаВ, * – Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

Продолжительность терапии инвазивного аспергиллеза

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

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА / КАНДИДЕМИИ (ОДИК, ХДИК)

Возбудители

Поскольку *Candida spp.* – естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека, источники возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенные: катетеры в центральных сосудах, ЖКТ и мочевые пути больного. Однако возможно и внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики. Спектр возбудителей кандидемии и остро диссеминированного кандидоза в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Возбудители инвазивного кандидоза существенно чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностного кандидоза. В значительной степени это связано с большим количеством не-*albicans Candida* среди возбудителей инвазивного кандидоза. В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза в ОРИТ, где широко используют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительны in vitro к применяемым в настоящее время антимикотикам.

Клинические проявления

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Рефрактерное к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела >38 °С выявляют у 82% больных, синдром полиорганной недостаточности – у 48%, ДВС – у 13%.

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

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 2–10% больных с кандидемией и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5–1,0 см или развитием подкожных абсцессов.

Поражение ЦНС развивается у 2–10% больных с ОДИК.

Поражение органов зрения (кандидозный хориоретинит и эндофтальмит) развивается у 1–10% пациентов с кандидемией. Поэтому при выявлении кандидемии показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и оценки эффективности лечения.

Поражение почек возникает у 1–10% больных с кандидемией и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У больных возникают лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5–15% больных с кандидемией.

Кандидозный эндокардит развивается у 1–10% больных с кандидемией, миокардит или перикардит возникают реже.

Поражение легких может наблюдаться в рамках ОДИК как проявление системной инфекции. Изолированного поражения легких в виде пневмонии, вызванной грибами *Candida* spp., не встречается.

Хронический диссеминированный инвазивный кандидоз (ХДИК) ранее имел название «гепатолиенальный». Характерны неспецифические симптомы (лихорадка, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, гепатоспленомегалия, повышение трансаминаз) и выявление очаговых изменений в печени и селезенке при КТ/УЗИ после завершения агранулоцитоза, протекает длительно, возможны рецидивы.

Диагностика

Диагностические мероприятия у больных с предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДИК следует проводить незамедлительно. Основной метод диагностики кандидемии и ОДИК – посев крови и других стерильных в норме субстратов. Следует учитывать, что диагностическая чувствительность посевов крови – 50–75%, поэтому ежедневно следует проводить от 2 до 4 посевов крови. При этом у взрослых объем исследуемой крови должен быть 40–60 мл/сут, у детей массой <2 кг: 2–4 мл/сут; от 2 до 12 кг: 6 мл/сут; от 12 до 36 кг: 20 мл/сут. При высоком риске кандидемии и ОДИК такие посевы следует проводить ежедневно.

Продолжительность инкубации должна быть не менее 5 суток. Следует определить род и вид микромицета, выделенного из крови и других стерильных в норме субстратов (до 5% возбудителей фунгемии – не *Candida*), поскольку от этого зависит выбор противогрибкового лекарственного средства. Для определения чувствительности возбудителей к антимикотикам *in vitro* следует использовать референтные или коммерческие тесты с доказанной эффективностью. При микроскопии материала из очага поражения нужно использовать окраску калькофлюором белым, при гистологическом исследовании – по Гомори–Грокотту.

Методы диагностики инвазивного кандидоза:

- повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) (Рис. 11 (a,b));
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала;
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата, и его чувствительности к флуконазолу *in vitro*;

- определение маннана и антиманновых антител в сыворотке крови;
- КТ органов грудной и брюшной полостей
- УЗИ брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- чреспищеводная эхокардиография;
- биопсия очагов поражения.

Критерии диагностики инвазивного кандидоза:

- кандидемия – однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови;
- острый диссеминированный инвазивный кандидоз – кандидемия в сочетании с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) либо выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций;
- хронический диссеминированный инвазивный кандидоз – выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей в отсутствие кандидемии у пациентов после продолжительного периода агранулоцитоза (положительный тест Т2 *Candida*, одновременно положительные тесты на маннан и антиманнан).

Лечение инвазивного кандидоза

Антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах (Таблица 8). Основными препаратами для лечения кандидемии являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) и липосомальный амфотерицин В, преимущество которых по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) доказано в рандомизированных клинических исследованиях. Если эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) использовались для анитифунгальной профилактики, необходима смена класса препарата (на липосомальный амфотерицин В) или повышение дозы эхинокандинов на 25–75% в зависимости от МИК. В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику!) все внутрисосудистые катетеры. Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины или липосомальный амфотерицин В, а не азольные антимикотики. Важным компонентом лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, компенсация сахарного диабета и др.). Терапия ХДИК и некоторых локализаций ОДИК имеет особенности и представлена в таблице 9.

Алгоритм проведения 1 линии терапии инвазивного кандидоза представлен на Рис. 11 (у взрослых пациентов) и 13 (у детей).

C. glabrata чувствителен к эхинокандинам, отличается сниженной чувствительностью к флуконазолу и вориконазолу, а также амфотерицину В. Чувствительность *C. tropicalis* к флуконазолу может быть снижена. *C. krusei* устойчив *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчив к вориконазолу, но чувствителен к эхинокандинам. По сравнению с другими грибами рода *Candida*, минимальные ингибирующие концентрации эхинокандинов в отношении *Candida parapsilosis* выше.

Оценка эффективности антифунгальной терапии

Критерии оценки эффективности терапии представлены в таблице 25. На фоне проведения терапии рекомендовано проводить ежедневный посев крови до получения отрицательного результата. Минимальный срок наблюдения для оценки эффективности терапии составляет при ОДИК (кандидемия) 4 недели (посев крови ежедневно), при ХДИК, эндокардите, ретините, менингите – 12 недель. Неэффективность лечения кандидемии и ОДИК может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого катетера, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, а также наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации (эндокардита, флебита, абсцессов и пр.). Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учетом вида и чувствительности возбудителя, проводят повторное обследование пациента для выявления очагов диссеминации (например, чреспищеводную эхокардиографию для исключения эндокардита), удаляют возможные источники инфекции и, при необходимости, проводят хирургическое лечение.

Продолжительность терапии инвазивного кандидоза

Антифунгальную терапию продолжают не менее 14 дней после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. Более продолжительное лечение необходимо при персистирующей нейтропении или иммуносупрессии. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в т. ч. эндофтальмита. Алгоритм перехода к 2 линии терапии инвазивного кандидоза и продолжительность терапии представлены на Рис. 12 (у взрослых пациентов) и 14 (у детей).

ТАБЛИЦА 8. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА / КАНДИДЕМИИ

Препарат	ECIL-3	Взрослые пациенты	ECIL-8	Дети
CAS	All	1 день – в/в 70 мг 1 р/сут; затем 50 мг 1 р/сут	All	1 день – в/в 70 мг/м ² 1 р/сутки; затем в/в 50 мг/м ² 1 р/сут
MICA	All	в/в 100 мг 1 р/сут	All	в/в 2–4 мг/кг/сут (100–200 мг у пациентов с массой тела от 50 кг и выше)
ANI	All	1 день – в/в 200 мг 1 р/сут; затем 100 мг 1 р/сут	All	1 день – в/в 3 мг/кг/сут; затем 1–5 мг/кг/сут
LAmB	All	в/в 3 мг/кг/сут	All	в/в 3 мг/кг/сут
ABLC	BII	в/в 5 мг/кг/сут	CII	в/в 5 мг/кг/сут
FLU	CIII	в/в или per os 10–12 мг/кг 1 р/сут	BII	в/в или per os 12 мг/кг 1 р/сут (максимум – 800 мг) только в рамках ступенчатой (step-down) терапии
VOR*	BII	1 сутки – в/в 6 мг/кг 2 р/сут; затем в/в 4 мг/кг 2 р/сут или per os 0,2 г 2 р/сут Стартовая терапия всегда в/в – первые 7 дней	BII	2–12 лет или 12–14 лет с массой менее 50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг 1 р/сут) 2 р/сут в/в или 9 мг/кг 2р/сут per os; 12–14 лет с массой более 50 кг или 15 лет и старше: 4 мг/кг (6 мг/кг 1 р/сут) 2 р/сут в/в или 200 мг 2 р/сут per os

CAS – каспофунгин; MICA – микафунгин; ANI – анидулафунгин; LAmB – липосомальный амфотерицин В; ABLC – липидный комплекс амфотерицина В; FLU – флуконазол; VOR – вориконазол.

* Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

**ТАБЛИЦА 9. ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА ОСОБОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ**

Локализация	Первая линия терапии	Альтернативный вариант	Комментарии
Кандидоз ЦНС (менингит или интра-церебральный абсцесс)	LAmB в/в 3-5 мг/кг ± 5FC * 4 x 25 мг/кг с последующим переходом на FLU 400-800 мг (6-12 мг/кг)	FLU 400-800 мг/сут (6-12 мг/кг) ± 5FC *	- Продолжительность лечения не менее 4 недель после исчезновения радиологических признаков и неврологической симптоматики - Удаление венозного катетера - Ограниченные данные по применению POS, VOR, эхинокандинов при кандидозе ЦНС
Поражение глаз	D-AmB 0,7–1 мг/кг 1 р/сут + 5FC * 4 x 25 мг/кг или FLU 400–800 мг (6-12 мг/кг)	LAmB в/в 3–5 мг/кг или VOR * 2 x 6 мг/кг 1 р/сут, далее 2 x 3–4 мг/кг	- Лечение в течение 4–6 недель и до исчезновения поражений глаз - В случае витреита – введение антимиотиков интравитреально, витроэктомия - Эхинокандины не рекомендуются из-за низкого проникновения в ткани глаза
Остеомиелит	FLU 400 мг (6 мг/кг) или LAmB в/в 3-5 мг/кг с последующим переходом на FLU	Эхинокандин с последующим переходом на FLU	- Лечение 6–12 месяцев - Дополнительно может требоваться хирургическое лечение
Кандидозный септический артрит	Хирургическое лечение обязательно FLU 400 мг (6 мг/кг) или LAmB в/в 3–5 мг/кг с последующим переходом на FLU	Эхинокандин с последующим переходом на FLU или VOR *	- Лечение минимум 6 недель - Удаление протеза рекомендуется; при отсутствии возможности удаления протеза рекомендуется длительная супрессивная терапия
Кандидозный эндокардит	Хирургическое лечение рекомендовано + LAmB в/в 3–5 мг/кг ± 5FC 4 x 25 мг/кг или эхинокандин	FLU может использоваться в качестве супрессивной терапии, но не следует использовать его в качестве стартовой терапии	- Лечение как минимум 6 недель - Пациентам, не получавшим хирургическое лечение на клапанах сердца, следует пожизненно использовать в качестве супрессии FLU 400–800 мг в день (6–12 мг/кг) - Хирургия особенно важна при эндокардите протезированного клапана
Гепатолитенальный (ХДИК)	FLU 400 мг (6 мг/кг) у стабильных пациентов либо LAmB 3-5 мг/кг или D-AmB 0,5–0,7 мг/кг с последующим переходом на FLU у нестабильных пациентов	Эхинокандин с последующим переходом на FLU	- Длительная нейтропения является фактором риска - Лечение продолжается, пока пациент получает иммуносупрессивную терапию или до разрешения признаков поражения при визуализации (обычно не менее 6 месяцев)

LAmB – липосомальный амфотерицин В; D-AmB – амфотерицин В дезоксихолат; FLU – флуконазол; VOR – вориконазол; 5FC – 5-фторцитозин. *Препарат не зарегистрирован в РФ. * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ МУКОРМИКОЗА

Возбудители

Мукормикоз относится к редким ИМ и встречается значительно реже, чем другие инвазивные микозы, такие как кандидоз и аспергиллез. Первый случай мукормикоза описан *Paultauf* в 1885 г. Его описание достаточно полное для предположения о том, что возбудителем заболевания является *Absidia corymbifera*. Первое время большинство возбудителей мукормикоза относили к грибам рода *Mucor*, однако позднее их повторно классифицировали в различные роды и семейства порядка *Mucorales* и переименовали зигомикоз в мукормикоз. Мукормикоз у людей преимущественно вызывают микромицеты рода *Rhizopus*, главным образом *Rhizopus arrhizus* и *Rhizopus microsporus*. Реже возбудителями заболевания являются *Mucor* spp. (*M. indicus*, *M. circinelloides* и др.). В семействе *Cunninghamellaceae* только *Cunninghamella bertholletiae* является патогенным для человека.

Факторы риска

Мукормикоз встречается не только у пациентов онкологического и гематологического профиля. К факторам риска мукормикоза относят декомпенсированный сахарный диабет (40-50% пациентов), гемобластозы, длительный агранулоцитоз, трансплантацию органов и тканей, длительное применение высоких доз глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, недоношенность при рождении, СПИД, лечение дефероксамином. В отличие от некоторых других оппортунистических инвазивных микозов, мукормикоз может развиваться у иммунокомпетентных пациентов, например при травме кожи и подкожной клетчатки, проведении инвазивных процедур или внутривенном введении медикаментов.

Клинические проявления

Инфицирование обычно происходит при вдыхании возбудителя или его травматической имплантации через кожу, реже — через ЖКТ при употреблении в пищу контаминированных продуктов. Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей. При мукормикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются придаточные пазухи носа, легкие, кожа и подкожная клетчатка, а также желудочно-кишечный тракт.

Диагностика

Диагностика мукормикоза сложна, серологических тестов ранней диагностики не разработано. Мукормикоз необходимо исключить у больных с атипично протекающим синуситом, пневмонией или лихорадкой неясного генеза. Мукормикоз характеризуется очень высокой летальностью, поэтому диагностика должна быть незамедлительной, однако этому препятствуют неспецифичность клинических и рентгенографических признаков и очень быстрое развитие заболевания.

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очагов поражения. Помимо микологических методов, важными компонентами успешной диагностики являются КТ и МРТ,

которые позволяют не только выявить очаги поражения, но и определить объем хирургического вмешательства.

Методы диагностики мукормикоза:

- КТ легких;
- МРТ или КТ 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 (Рис. 12-14 Приложения);
- гистологическое исследование биопсийного материала.

При установлении диагноза мукормикоза одной локализации следует провести стадирование (КТ синусов, грудной клетки, живота и таза) для определения объема поражения.

Критерии диагностики мукормикоза

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением мукормицетов при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения. Диагностические критерии мукормикоза представлены в таблицах 1–4, диагностический алгоритм – на рис. 1–3.

Необходимо помнить, что данные обследования на начальных этапах развития заболевания зачастую отрицательны или имеют незначительные изменения, в то же время успех терапии существенно зависит от своевременного старта лечения микоза и успешного лечения основного заболевания. Во всех случаях необходимо как можно раньше взять биоптаты со всех подозрительных мест с последующими микроскопией и культуральным исследованием.

Лечение мукормикоза

В тактике лечения мукормикоза необходимо учитывать четыре фактора.

1. Скорость постановки диагноза.
2. Лечение основного заболевания (если возможно – полное исключение факторов риска).
3. Хирургическое удаление пораженных тканей.
4. Соответствующая антифунгальная терапия (Таблицы 10–12).

Мукормикоз – быстро прогрессирующая инфекция, и одной антифунгальной терапии зачастую недостаточно, чтобы контролировать инфекцию.

Хирургическое лечение необходимо при наличии массивного некроза ткани. При риноцеребральном мукормикозе, микозе мягких тканей и костей скелета ранняя хирургическая обработка, дебридинг в пределах здоровых тканей – единственная возможность остановить инфекцию (All).

У пациентов с легочным мукормикозом сочетание хирургического лечения с антимикотическими препаратами также улучшает показатели выживаемости в сравнении с использованием только противогрибкового лечения (All). Пациентам может быть полезна неотложная операция –

резекция легкого с целью предотвращения кровотечения, а также плановая операция, которая, как было показано, увеличивает выживаемость.

Раннее хирургическое лечение предпочтительнее позднего хирургического вмешательства, поэтому хирурги должны участвовать в команде и принимать участие в принятии решений с момента постановки диагноза.

Возможно использование гипербарической оксигенации в дополнение к стандарту лечения данной патологии, особенно для пациентов с риноцеребральной и кожной формами мукормикоза. Вероятно, более высокое давление кислорода улучшает киллерную способность нейтрофилов; к тому же высокое давление кислорода затрудняет прорастание спор и рост мицелия *in vitro*. Улучшает ли гипербарическая оксигенация фактически результат терапии пациентов с мукормикозом, будет возможно установить посредством проведения соответствующих клинических испытаний.

Стартовая терапия, внутривенная, должна быть начата незамедлительно в случае подозрения на наличие мукормикоза. Продолжительность стартовой терапии зависит от общего состояния пациента и должна быть продолжена до стабилизации состояния пациента и объективного подтверждения контроля над инфекционным процессом. После стабилизации состояния пациента в последующем назначают пероральную терапию. Перевод с внутривенной на пероральную форму должен проводиться в течение 7 дней, в это время пациент должен получать оба препарата одновременно.

Продолжительность терапии пероральными формами азолов зависит от общего состояния пациента, локального контроля и действия факторов риска, в среднем составляет не менее трех месяцев. В случае продолжающегося действия факторов риска (ПХТ, ГКС) пациенту, перенесшему мукормикоз, требуется вторичная противогрибковая профилактика с использованием того препарата, который ранее был эффективен

Особенности терапии мукормикоза в педиатрической популяции пациентов

Наиболее существенными факторами, определяющими исходы мукормикоза, являются быстрое начало терапии амфотерицином В и быстрое проведение оперативного вмешательства. Рекомендации по проведению первой линии терапии мукормикоза схожи с таковыми у взрослых пациентов и включают применение липосомального амфотерицина В и, в меньшей степени, липидного комплекса амфотерицина В. В силу фармакокинетических и фармакодинамических соображений предпочтительным препаратом для лечения инфекций ЦНС является именно липосомальный амфотерицин В; кроме того, учитывая более низкую нефротоксичность, именно он предпочтителен у пациентов с почечной недостаточностью. Учитывая отсутствие адекватных данных, комбинированную терапию липидной формой амфотерицина В с каспофунгином или позаконазолом можно рекомендовать лишь со слабой степенью убедительности. Поскольку педиатрические исследования изавуконазола в настоящее время только продолжаются, не представляется возможным рекомендовать его применение для первой линии терапии мукормикоза

**ТАБЛИЦА 10. ТЕРАПИЯ МУКОРМИКОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ,
1 ЛИНИЯ (ЕСММ, 2019)**

Хирургическое вмешательство с целью локального контроля мукоормикоза, микологического исследования + незамедлительная лекарственная терапия (AII)

Популяция	Терапия	Грейд
Любая	LAmB в/в 5–10 мг/кг	AII
Любая	ISA в/в 3 x 200 мг в день 1 и 2, далее 1 x 200 мг/день	BII
Любая	POS в/в или тб 2 x 300 мг 1 р/сут, далее 1 x 300 мг/день	BII
Любая	POS* суспензия 4 x 200 мг или 2 x 400 мг	CII
Любая	AmB , эскалация дозы в течение нескольких дней	DII
Любая	D-amB при наличии альтернативной терапии	DII
Поражение ЦНС	LAmB в/в 10 мг/кг первые 28 дней	AIII
Любая, без поражения ЦНС	ABLC в/в 5 мг/кг	BII
Гематологические опухоли	LAmB в/в 1–5 мг/кг ± хирургическое лечение	CIII
Орбитальный мукоормикоз	Ретробульбарные инъекции D-amB в дополнение к системной терапии	DIII

LamB – липосомальный амфотерицин В; ABLC – липидный комплекс амфотерицина В; D-amB – амфотерицин В дезоксихолат; ISA – изавуконазол, POS – позаконазол. * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

**ТАБЛИЦА 11. ТЕРАПИЯ МУКОРМИКОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ,
2 ЛИНИЯ (ЕСММ, 2019)**

Популяция	Терапия	Грейд
Рефрактерность	LAmB в/в 10 мг/кг	AII
Рефрактерность	LAmB или ABLC + POS	CII
Рефрактерность/токсичность	ISA в/в или тб 3 x 200 мг 1 р/сут и 2, далее 1 x 200 мг/день	AII
Рефрактерность/токсичность	POS в/в или тб 2 x 300 мг 1 р/сут 1, далее 1 x 300 мг/день	AII
Рефрактерность/токсичность	POS* суспензия 4 x 200 мг или 2 x 400 мг	CII
Рефрактерность/нефротоксичность	ABLC в/в 5 мг/кг	BII
Рефрактерность/нефротоксичность	LAmB в/в 5 мг/кг	BIII

LAmB – липосомальный амфотерицин В; ABLC – липидный комплекс амфотерицина В; D-amB – амфотерицин В дезоксихолат; ISA – изавуконазол, POS – позаконазол. * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

ТАБЛИЦА 12. ТЕРАПИЯ МУКОРМИКОЗА У ДЕТЕЙ (ЕСИЛ-8)

Хирургическое вмешательство с целью локального контроля мукоормикоза, микологического исследования + незамедлительная лекарственная терапия (AII)

Популяция	1 линия	2 линия	Доза	Комментарии
LAmB	AI	-	в/в 1 x 5–10 мг/кг	Предпочтительная терапия первой линии, особенно при вовлечении в инфекционный процесс ЦНС или у пациентов с почечной недостаточностью
ABLC	BII	-	в/в 1 x 5–7,5 мг/кг	Убедительные данные об улучшенном профиле безопасности по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом
POS	-	BII	1 мес–12 лет: внутрь суспензия 3 x 6 мг/кг ≥13 лет: таблетки 2 x 300 мг 1 р/сут, далее 1 x 300 мг; суспензия* 2 x 400 мг или 4 x 200 мг	Не одобренное показание Рекомендации как для взрослых пациентов (Tissot 2017) Отсутствуют рекомендации по дозированию в/в формы у детей
ISA	B II (#)	BII	в/в 3 x 10 мг/кг max – 372 мг 1 р/сут и 2, далее 1 x 10 мг/кг; ≥13 лет: в/в или per os 3 x 200 мг 1 р/сут и 2, далее 1 x 200 мг	± условная рекомендация, привязанная к регистрации Европейским агентством по лекарственным средствам для педиатрической популяции пациентов Одобен для взрослых в качестве терапии первой линии, если лечение амфотерицином В невозможно
Комбинированная терапия: LAmB или ABLC + CAS или POS	CIII	BIII		Нет убедительных данных в пользу или против преимущества использования комбинации в первой линии терапии Во второй линии рекомендация, как для взрослых пациентов (Tissot 2017)

LAmB – липосомальный амфотерицин В; ABLC – липидный комплекс амфотерицина В; D-amB – амфотерицин В дезоксихолат; ISA – изавуконазол, POS – позаконазол. * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ

Характеристика возбудителя

Пневмоцистная пневмония – широко распространенная оппортунистическая инфекция, вызываемая внеклеточным дрожжеподобным грибом *Pneumocystis jirovecii* (старое название – *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis carinii forma especialis Spanish hominis*).

P. jirovecii (*carinii*) обладает выраженным тропизмом к легочной ткани, поражая при этом пневмоциты первого и второго порядков. Цикл развития представлен двумя фазами: половой и бесполой. Различают три основные морфологические формы *P. jirovecii* (*carinii*): трофозоит, циста, спорозоит. Основной путь передачи *P. jirovecii* воздушно-капельный – единственный инвазивный микоз, требующий изоляции пациента. Входными воротами инфекции являются дыхательные пути. *P. jirovecii* (*carinii*) может неопределенное время находиться на эпителии зева, дыхательных путей больных и здоровых носителей. Более 10% здорового населения являются носителями пневмоцист.

Диагностические критерии

Диагностика пневмоцистной пневмонии у пациентов без ВИЧ более сложна в связи с меньшей настороженностью в отношении данного возбудителя и меньшей чувствительностью традиционных гистологических и микроскопических диагностических тестов.

В связи с этим важно оценить наличие факторов хозяина у пациентов с повышенным риском развития пневмоцистной пневмонии. К ним отнесены получение терапевтических доз кортикостероидов как минимум 2 недели за последние 60 дней; противоопухолевая/противовоспалительная/иммуносупрессивная терапия; низкий уровень CD4 лимфоцитов. Факторы хозяина включают, но не ограничиваются, пациентов с первичными иммунодефицитами и гематологическими злокачественными новообразованиями, реципиентов трансплантации солидных органов и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Клинические критерии в этой популяции как правило, неспецифичны: кашель, одышка и гипоксемия. Рентгенологические признаки включают в себя двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», реже — участки консолидации, очаги или односторонние мелкие инфильтраты, долевыми инфильтратами, плевральный выпот и кистозные изменения.

Амплификация ДНК *P. jirovecii* с помощью количественной ПЦР в реальном времени в жидкости БАЛ, мокроте или образцах из ротовой полости предпочтительнее качественной ПЦР и помогает установить вероятный диагноз пневмоцистной пневмонии.

Аналогичным образом, для подтверждения вероятного диагноза пневмоцистной пневмонии применимо обнаружение β-D-глюкана (Fungitell) ≥80 нг/л (нг/мл) в ≥2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения возбудителей другой этиологии (тест не применяется у детей).

Микроскопическое обнаружение микроорганизма в тканях, жидкости БАЛ, отхаркиваемой мокроте с использованием обычного / иммунофлуоресцентного окрашивания (тест «MONOFLUO™ kit *P. jirovecii*») позволяет поставить доказанный диагноз пневмоцистной пневмонии.

Диагностические критерии пневмоцистной пневмонии представлены в таблицах 1–4.

Клиническая картина

Патогномоничных симптомов при пневмоцистной пневмонии нет, но триада клинических симптомов – сухой кашель, субфебрильная температура и постепенно нарастающая одышка – характерна для большинства больных. Орган поражения – легкие. На фоне грубого нарушения клеточного иммунитета пневмоцистоз может проявляться не только поражением легких, но и надпочечников, щитовидной железы, печени, селезенки, ЖКТ, сердца, кожи, а также могут развиться отиты, мастоидиты и гаймориты пневмоцистной этиологии.

Наличие пневмоцистной пневмонии наиболее вероятно у пациентов в группе риска, имеющих клинические симптомы: острое начало с лихорадкой (86%), одышкой (78%), непродуктивным кашлем (71%) и тяжелой гипоксемией (71%), в то время как боль в грудной клетке (14%) и озноб (5%) встречаются редко.

Оценка степени тяжести пневмоцистной пневмонии представлена в таблице 13.

Не рекомендуется, чтобы диагностика пневмоцистной пневмонии основывалась только на клинических критериях или методах визуализации.

ТАБЛИЦА 13. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ

Переменная	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
Симптомы	усиливающаяся одышка при физической нагрузке или без кашля и потливости	одышка при минимальной нагрузке, иногда одышка в покое, лихорадка с потом или без	одышка в покое, тахипное в покое, постоянная лихорадка, кашель
Артериальное напряжение кислорода (PaO ₂) В покое, комнатный воздух	>11,0 кПа (>0,82 мм рт. ст.)	8,1–11,0 кПа (60,75–82,5 мм рт. ст.)	<8,0 кПа (<60 мм рт. ст.)
Артериальное насыщение кислородом (SaO ₂) в покое, комнатный воздух	>96%	91–96%	<91%

Диагностика

Иммунофлуоресцентные анализы остаются рекомендованными как наиболее чувствительный микроскопический метод. Чувствительность иммунофлуоресценции, независимо от используемой техники (прямой или непрямой), выше, чем при обычном окрашивании (A-II). Применение теста «MONOFLUO™ kit *P. jirovecii*» на основе непрямой иммунофлуоресценции повышает диагностическую чувствительность исследования мокроты (до 90%), жидкости БАЛ (до 99%), биоптатов легкого (до 100%).

Количественная ПЦР в реальном времени в БАЛ рекомендована как основа диагностики. Количественное выражение результатов имеет первостепенное значение, так как существует градиент плотности грибковой нагрузки от альвеолы до полости рта (наибольшая плотность – в альвеолах). Следовательно, разные образцы для исследования, не могут считаться идентичными. Для надежного количественного определения грибковой нагрузки и во избежание ложноположительных результатов, рекомендуемым форматом ПЦР (A-III) является количественная ПЦР в реальном времени (A-III). Отрицательный результат количественной ПЦР в БАЛ может исключить диагноз пневмоцистной пневмонии (A-II), при условии, что устранены технические источники ложноотрицательных результатов. В то же время отрицательный результат количественной ПЦР мокроты и других источников не исключает диагноз (A-II), поскольку грибковая нагрузка в этих образцах ниже по сравнению с БАЛ.

β -D-глюкан является основным полисахаридом клеточной стенки *P. jirovecii* и многих других грибов, следовательно, он считается «пангрибковым» маркером. Рекомендован в качестве дополнительного метода диагностики пневмоцистной пневмонии, при условии исключения другой этиологии (A-II). Учитывая высокую чувствительность, отрицательный результат к β -D-глюкану в сыворотке может исключить диагноз пневмоцистной пневмонии у пациента с риском заболевания (A-II). Не рекомендовано использование кинетики β -D-глюкана в сыворотке крови для последующего наблюдения за лечением пациента с пневмоцистной пневмонией (A-II). Отсутствуют рекомендации по обнаружению β -D-глюкана в жидкости БАЛ.

Следует отметить, что в большинстве случаев диагноз пневмоцистной пневмонии так и остается клинический, без лабораторного подтверждения, так как обследование БАЛ не удается провести с учетом тяжести состояния пациента. Информация по рекомендованным диагностическим техникам и образцам представлена в таблице 14.

Первичная профилактика

Первичная профилактика пневмоцистной пневмонии рекомендована в течение всего периода риска (до 6 месяцев и дольше при необходимости; продолжительность – до тех пор, пока продолжается иммуносупрессия). Все другие лекарственные препараты, включая аэрозольный или внутривенно пентамидин, атоваквон и дапсон, считаются альтернативами второго ряда, если TMP / SMX плохо переносится или противопоказан. Схемы многократного дозирования были изучены с использованием таблеток как однократной дозой (80/400 мг), так и таблеток с двойной дозой (160/800 мг), хотя нет убедительных доказательств того, что эффективность различна.

Однако в странах с высокой частотой серопозитивности к *Toxoplasma gondii*, ежедневное дозирование может быть предпочтительным. Нет сравнительных исследований о том, когда начинать и как долго продолжать первичную профилактику. Учитывая потенциальную токсичность

для костного мозга, рекомендуется не начинать профилактику триметопримом/сульфаметоксолом в период до приживления у реципиентов ГСК (с возможным исключением периода кондиционирования). Первичная профилактика обычно назначается в течение всего периода иммуносупрессии, вызванной лечением, или до тех пор, пока количество клеток CD4 + не увеличится до > 200 клеток / мм³, а для аллогенных реципиентов ГСК – от приживления до ≥ 6 месяцев после трансплантации или дольше у пациентов, которые продолжают получать иммунодепрессанты, и / или имеют хроническую РТПХ. Следует отметить, что нет убедительных доказательств того, что профилактика может быть безопасно прекращена, когда нормализуется количество клеток CD4 + (как в случае ВИЧ-инфекции), вероятно, из-за того, что другие факторы риска сохраняются.

ТАБЛИЦА 14. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДИАГНОСТИКА ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГЕМАТОЛОГИИ И ТГСК (ЕСIL, 2016) ПНЕВМОНИИ

Образец/ метод	Рекомендация	Грейд
Диагностический образец		
Жидкость БАЛ	Позволяет выявить возбудителей различной этиологии	AII
другие (неинвазивные образцы ^a)	Альтернатива жидкости БАЛ	BII
Диагностическая техника		
Респираторные образцы		
Иммунофлуоресцентный метод	Наиболее чувствительный микроскопический диагностический метод	AII
Количественная ПЦР	Рутинная диагностика, позволяющая оценить количественно	AIII
	Исключение пневмоцистной пневмонии по отрицательному результату только в БАЛ	AII
Сыворотка		
β -D-глюкан	Обнаружение в сыворотке как дополнительный диагностический инструмент	AII
	Отрицательный результат исключает пневмоцистную пневмонию	AII

^a Включает образцы мокроты, носоглоточные аспираты, смывы из носа или полости рта.



Не рекомендуется, чтобы диагностика пневмоцистной пневмонии основывалась только на клинических критериях или визуализации.

Лечение

Высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола – препарат выбора для лечения пациентов с лабораторно подтвержденной пневмоцистной пневмонией; комбинация примаксина и клиндамицина является предпочтительной альтернативой. Продолжительность лечения, как правило, составляет 3 недели, после чего указывается вторичная профилактика против пневмоцисты. Назначение глюкокортикоидов рекомендовано при тяжелой дыхательной недостаточности, но должны решаться в каждом конкретном случае.

По мере задержки начала лечения возрастает необходимость в искусственной вентиляции легких и летальность, быстрое начало лечения, специфичного для пневмоцистной пневмонии, имеет решающее значение. Быстрые диагностические процедуры и антимикробное лечение против *P. jirovecii* пациента в группе риска должны быть начаты с учетом появления следующих критериев.

- Клинические признаки и симптомы:
 - одышка и/или кашель;
 - лихорадка (редко может отсутствовать);
 - гипоксемия (может еще не присутствовать);
 - боль в груди (редко; от пневмоторакса).
- Результаты рентгенологического исследования, вероятные для пневмоцистной пневмонии (предпочтительно КТ грудной клетки)
- Необъяснимое повышение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы (может отсутствовать).

Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения пневмоцистной пневмонии с тяжелой дыхательной недостаточностью по-прежнему остается не решенным. Тем не менее, нет никаких интервенционных исследований у пациентов без ВИЧ с пневмоцистной пневмонией, а результаты нескольких ретроспективных наблюдения противоречивы.

Обычное дополнительное применение ГКС у не ВИЧ-инфицированных пациентов с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью не рекомендуется. Решение добавить ГКС у пациентов без ВИЧ с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью должен быть сделано на индивидуальной основе.

Через 8 дней получения полной дозы препарата рекомендовано провести оценку ответа на терапию (AIII). Отсутствие клинического улучшения и/или ухудшение функции дыхания, подтвержденное газовым составом артериальной крови, расценивается как неудача. В данном случае до перехода на вторую линию терапии рекомендовано проведение бронхоскопии и исследование жидкости БАЛ (AIII) и КТ легких (AIII), исключение ко-инфекции и других причин ухудшения состояния. В случае положительного ответа следует продолжить терапию 1 линии ≥ 21 дней при средней и тяжелой форме, ≥ 14 дней при легкой форме пневмоцистной пневмонии. В случае медленного клинического улучшения неизменное лечение следует продолжать в течение не менее 3 недель.

Следует избегать перехода к лечению второй линии у пациентов, получающие высокие дозы триметоприма / сульфаметоксазола, эффективность второй линии терапии подтверждена

в меньшей степени, чем лечение триметоприм / сульфаметоксазолом. Поэтому смену лечения следует рассматривать только после исключения ко-инфекции или другой причины ухудшения. Лекарственная терапия пневмоцистной пневмонии представлена в таблице 15; алгоритм терапии у взрослых пациентов – на рис. 15, у детей – на рис. 16.

ТАБЛИЦА 15. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ (PNEUMOCYSTIS JIROVECII)

Взрослые		Дети	
Режим дозирования	ECIL 2016	Режим дозирования	ECIL 2016
Первая линия терапии			
TMP/SMX 15–20 /75–100 мг/кг в/в при средней и тяжелой степени тяжести Per os при легкой степени тяжести (доза как для в/в)	AII	TMP/SMX 15–20 /75–100 мг/кг в 3–4 приема; max TMP -960 мг/сутки по в/в при средней и тяжелой степени тяжести Per os при легкой степени тяжести (доза как для в/в)	AII
Примахин 30 мг per os + Клиндамицин 3 x 600 мг в/в или per os	CII		
Пентамидин” в/в 4 мг/кг	CII		
Атоваквон” 2-3 x 750 мг per os	CII		
Вторая линия терапии			
Примахин 30 мг + Клиндамицин 3 x 600 мг	BII	Клиндамицин 30-40 мг/кг/сутки в 3-4 приема мг в/в или per os, max разовая доза-600 мг + Примахин 0,25 мг/кг max-15 мг/сутки per os	BII
Пентамидин” в/в 4 мг/кг	BIII	Пентамидин” в/в 4 мг/кг max-300 мг/сутки	BII
TMP/SMX 15–20 мг/кг +CAS 70–50мг	CII	Атоваквон” <3 и >24 мес: 1 x 30 мг/кг per os; 4–24 мес: 45 мг/кг в 2 приема per os	-
Эхинокандины монотерапия	DII		

TMP/SMX - триметоприм / сульфаметоксазол; CAS - каспофунгин; “ Препарат не зарегистрирован на территории РФ.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КРИПТОКОККОЗА

Характеристика возбудителя

Возбудитель криптококкоза *Cryptococcus neoformans*, характерной особенностью которого является наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. *C. neoformans* чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, вориконазолу и флуцитозину, устойчив к эхинокандинам. Возможно развитие приобретенной резистентности *C. neoformans* к флуцитозину и флуконазолу.

C. neoformans является доминирующим возбудителем у ЛЖВ, в то время как *C. gattii* наиболее часто вызывает заболевание у иммунокомпетентных лиц. В клинической картине заболевания *C. neoformans* чаще ассоциирован с криптококкозом ЦНС, а *C. gattii* – с легочной формой криптококкоза и крупными криптококковыми.

Диагностические критерии

Обновленные диагностические критерии поддерживают прежние определения диагноза доказанного и вероятного криптококкоза у любого хозяина. В тоже время, у лиц из групп повышенного риска, у которых симптомы отсутствуют, положительный тест на криптококковый антиген в сыворотке крови (бессимптомная криптококковая антигенемия) позволяет поставить диагноз криптококкоза.

Термин «диссеминированный криптококкоз» был отменен в пользу терминов «легочный», «ЦНС» и «другие внелегочные локализации». «Колонизация» *Cryptococcus* spp. не включена в определения, поскольку она плохо изучена.

Идентификация до видового уровня *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* крайне важна у пациентов без ВИЧ в связи с различиями в клинических проявлениях, исходах и ответах на противогрибковую терапию. Исходы ВИЧ-ассоциированного криптококкоза, вызванного *C. neoformans* и *C. gattii*, схожи, и идентификация до видового уровня может оказаться излишней. Для видовой верификации рекомендовано использование MALDI-TOF MS или CGB агара.

Во всех случаях криптококкоза, в том числе вызванного *C. gattii*, рекомендуется проводить оценку иммунной функции, которая включает как минимум общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, скрининг на ВИЧ и измерение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+ Т-клеток) (Сильная рекомендация, уровень доказательств II).

Диагностические критерии криптококкоза представлены в таблицах 1–4.

Клинические проявления

Заражение обычно происходит ингаляционным путем. После более или менее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие и «другие внелегочные участки» (кожа, кости,

почки, надпочечники и т. д.) У других категорий пациентов, как правило, выявляют криптококковый менингит, другие локализации нехарактерны.

Криптококкоз ЦНС развивается у 70–90% больных. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците возможно острое начало заболевания. Проявляется головной болью (75–90%), тошнотой и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания (10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы нехарактерны, их выявляют у 30–45% больных. Характерным признаком криптококкового менингита является высокое внутричерепное давление. Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексами.

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

Криптококкоз «других внелегочных локализаций» с поражением кожи, предстательной железы, органов зрения, костей, почек и других органов и систем возникает у 10–20% больных.

Диагностика

Диагностический алгоритм представлен на рис. 1–3.

Микроскопия и посев осадка СМЖ после центрифугирования (Рис. 15–16 Приложения), культура крови, тестирование СМЖ и крови (сыворотка, плазма, цельная кровь) на криптококковый антиген (метод латексной агглютинации (Crypto-Plus, Bio-Rad) или CrAg LFA (Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay)) и радиологические методы занимают центральное место в диагностике криптококкоза. Молекулярные методы обычно не требуются.

Все пациенты с подозрением на криптококкоз или подтвержденным криптококкозом, включая криптококковую антигенемия, требуют тщательной клинической оценки, которая включает следующие методы (AII):

1. Люмбальная пункция
 - определение давления СМЖ (при любом клиническом варианте криптококкоза);
 - общеклинический и биохимический анализ СМЖ;
 - микроскопия СМЖ (окраска тушью, альциановым синим);
 - посев СМЖ;
 - количественное определение CrAg в ликворе.
2. Кровь
 - количественное определение CrAg;
 - посев.
3. Мокрота и/или другие образцы из дыхательных путей, материал из очагов поражения, другие биологические жидкости (включая мочу)
 - посев.

4. Радиологические методы

- визуализация головного мозга (МРТ предпочтительно);
- визуализация органов грудной клетки (КТ предпочтительно).

Основным методом диагностики является выявление *C. Neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена в СМЖ и крови. Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%. На стандартных средах колонии *C. neoformans* обычно выявляют через 3–10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50–70%. Возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде, в отличие от *Candida* spp. Он не является естественным обитателем организма человека. Поэтому выявление *C. neoformans* в любом субстрате с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции. Определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови имеет важное значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad) превышают 90%. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при злокачественном новообразовании, высоким титре ревматоидного фактора в сыворотке крови, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon* spp., *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*.

Люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть проведена при любой локализации криптококковой инфекции, поскольку криптококковый менингит может протекать бессимптомно, а нормализация внутричерепного давления является важнейшим методом снижения ранней летальности. МРТ – более эффективный метод диагностики изменений ЦНС при криптококкозе, чем КТ. Дифференциальную диагностику криптококкового менингита проводят с инфекцией, обусловленной простейшими (*Toxoplasma gondii*), вирусами (JCV, CMV, EBV, HSV, VZV), бактериями (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*) и другими микромикробами (*Cladophialophora bantiana*, *Aspergillus* spp. и пр.).

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

При КТ или МРТ головного мозга у 30–40% больных криптококковым менингитом выявляют атрофию коркового слоя, у 15–25% – поражения вещества головного мозга, у 10–20% – гидроцефалию.

Особенности диагностики разных клинических форм криптококкоза

Криптококкоз ЦНС:

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

Криптококкоз легких:*

- 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 внелегочной локализации:

- клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. Neoformans* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

* Классификация криптококкоза легких по степени тяжести основана на оценке клинической картины заболевания:

1. Легкая форма заболевания (бессимптомное течение заболевания; наличие легких симптомов; одиночный небольшой узел (<2 см)) 2. Тяжелая форма заболевания (множественные узлы; большие узлы (≥2 см), долевая консолидация, кавитация, мульти-долевое поражение; гипоксемия).

Лечение

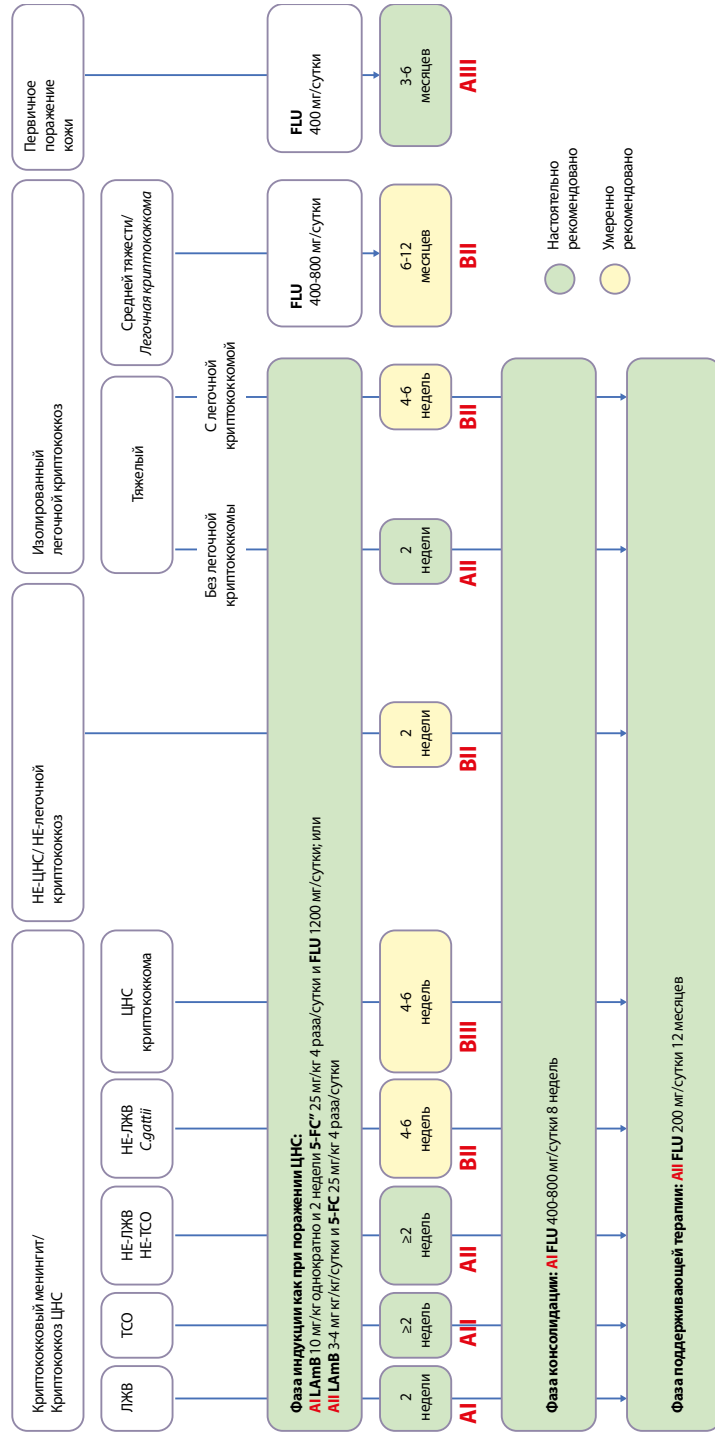
Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия (таблицы 16-20, рисунки 17-19), коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска. Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависят от состояния больного и локализации процесса, фоновой патологии, а также от фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

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

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

В связи с тем что результаты исследований у гематологических пациентов ограничены, и необходимые для формирования рекомендаций данные преимущественно получены в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией, мы включили с одной стороны рекомендации по лечению криптококкоза не только у гематологических пациентов, но и в других популяциях пациентов, а также подходы описанные в Европейских и Австралийских клинических рекомендациях.

РИСУНОК 17. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОЗА 1 ЛИНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИНДРОМА (ЕСММ, 2024)



LAmB – липосомальный амфотерицин В; FLU – флуконазол; 5FC – 5-фторцитозин; ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ; ТСО – трансплантация солидных органов; ЦНС – центральная нервная система.
 *Препарат не зарегистрирован в РФ.

ТАБЛИЦА 16. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (ПОПУЛЯЦИЯ ЛЖВ)(ЕСММ, 2024)

Популя-ция	Терапия выбора	Грейд	Альтернативная схема терапии	Грейд
ЛЖВ	Фаза индукции (2 недели)			
	Однократно LAmB 10 мг/кг + 2 недели 5-FC * 25 мг/кг в 4 р/сутки и FLU 1200 мг/сут	AI	Если LAmB недоступен: ABLC 5 мг/кг/сут и 5-FC * 25 мг/кг 4 р/сут	BII
	или LAmB 3-4 мг/сут и 5-FC * 25 мг/кг 4 р/сут	AII	Если LAmB и ABLC недоступны: D-amB 0,7- 1 мг/кг/сут + 5-FC * 25 мг/кг 4 р/сут	BI
			или D-amB 1 мг/кг/сутки + 5-FC * 25 мг/кг 4 р/сут 1 неделя, далее FLU 1200 мг/сут 1 неделя	BI
			Если 5-FC * недоступен: LAmB 3-4 мг/кг/сут + FLU 800-1200 мг/сут Или ABLC 5 мг/кг/сут + FLU 800-1200 мг/сут Или D-amB 0,7-1 мг/кг/сут + FLU 800-1200 мг/сут	BIII BIII BI
			Если все формы атВ недоступны: 5-FC * 25 мг/кг в 4 р/сут и FLU 800-1200 мг/сут	BI
			Если только FLU доступен: FLU 800-1200 мг/сут	CI
	Фаза консолидации (8 недель)			
	FLU 400-800 мг/сут	AI	VOR * 200 мг 2 р/сут	BIII
			POS 300 мг/сут	BIII
			ISA 200 мг/сут	BIII
			ITRA * 200 мг 2 р/сут	CII
	Фаза поддерживающей терапии (12 месяцев/восстановление иммунитета)			
	FLU 200 мг/сут	AII	VOR * 200 мг 2 р/сут	BIII
			POS 300 мг/сут	BIII
			ISA 200 мг/сут	BIII
			ITRA * 200 мг 2 р/сут	CII

LAmB – липосомальный амфотерицин В; D-AmB – амфотерицин В дезоксихолат; ABLC – липидный комплекс амфотерицина В; FLU – флуконазол; VOR – вориконазол; POS – позаконазол; ISA – исаваконазол; ITRA – итраконазол; 5FC – 5-фторцитозин. *Препарат не зарегистрирован в РФ. * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

**ТАБЛИЦА 17. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОВОГО
МЕНИНГИТА У ВЗРОСЛЫХ (ПОПУЛЯЦИЯ НЕ-ЛЖВ)(ЕСММ, 2024)**

Популя- ция	Терапия выбора	Грейд	Альтернативная схема терапии	Грейд
Фаза индукции (минимум 2 недели)				
Реци- пиенты транс- план- тации солидный органов	LAmB 3-4 мг/сут и 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут	AII	Если LamB недоступен: ABLC 5 мг/кг/сут и 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут	BII
			Если LamB и ABLC недоступны: D-amB 0,7- 1 мг/кг/сут + 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут	BI
			Если все формы amB недоступны: 5-FC" 25 мг/кг в 4 р/сут и FLU 800-1200 мг/сут	BI
	Фаза консолидации (8 недель)			
	FLU 400-800 мг/сут	AII	VOR* 200 мг 2 р/сут	BIII
			POS 300 мг/сут	BIII
			ISA 200 мг/сут	BIII
			ITRA* 200 мг 2 р/сут	CII
	Фаза поддерживающей терапии (12 месяцев)			
	FLU 200 мг/сут	AII	VOR* 200 мг 2 р/сут	BIII
POS 300 мг/сут			BIII	
ISA 200 мг/сут			BIII	
ITRA* 200 мг 2 р/сут			CII	
НЕ-ЛЖВ и НЕ- реци- пиент транс- план- тации солидных органов*	Фазы индукции (минимум 2 недели, 4-6 недель при <i>C. gattii</i>), консолидации и поддерживаю- щей терапии как при лечении у реципиентов трансплантации солидных органов	AII	Как при лечении у реципиентов транс- плантации солидных органов	BII

* Группа «не-ЛЖВ и не-ТСО» неоднородна и включает как иммунокомпетентных лиц, так пациентов с онкогематологическими заболеваниями, циррозом печени и др. В связи с чем не существует единого терапевтического режима или продолжительности лечения, которые отвечали бы потребностям всех пациентов. Индукционная терапия в данной группе пациентов может быть продлена у пациентов с устойчиво положительными культурами спинномозговой жидкости и/или персистирующими симптомами в течение двух недель.

LAmB – липосомальный амфотерицин В, D-AmB – амфотерицин В дезоксихолат, ABLC – липидный комплекс амфотерицина В, FLU – флуконазол, VOR – вориконазол, POS – позаконазол, ISA – исаваконазол, ITRA – итраконазол, 5FC – 5-фторцитозин; * Препарат не зарегистрирован в РФ; * Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг.

**ТАБЛИЦА 18. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОВОГО
МЕНИНГИТА, МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
КРИПТОКОККОМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГЕМАТОЛОГИИ
(АВСТРАЛИЯ, 2021)**

Терапия выбора	Грейд	Комментарии	Альтернативная схема терапии	Комментарии
Фаза индукции (минимум 2 недели)				
LAmB 3-4 мг/сут и 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут	AI	Режим D-AmB 1 мг/кг/сут + 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут ассо- циирован с меньшей летальностью по сравнению с D-AmB + флуконазол или моноте- рапией D-AmB 1 мг/кг/сут. LAmB предпочтителен по сравнению с D-AmB для снижения нефро- токсичности. В случае криптококко- мы ЦНС рекомендована более длительная терапия.	Если липосомальная форма амВ недоступна: D-amB 0,7– 1 мг/кг/сутки + 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут	Режим D-AmB 1 мг/кг/сут + 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут ассо- циирован с меньшей летальностью по сравнению с D-AmB + FLU или монотерапией D-AmB 1 мг/кг/сут.
			При отсутствии 5-FC": LAmB 3–4 мг/кг/сут или D-AmB 1 мг/кг/сут + FLU 800–1200 мг/сут	D-AmB 1 мг/кг/сут + FLU 400 мг 2 р/сут уступал D-AmB 1 мг/кг/сутки + 5-FC" 25 мг/кг 4 р/сут, но превосходил моноте- рапию FLU.
			Если все формы амВ и 5-FC" недоступны: FLU 1200 мг/сут	Использование высоких доз FLU для индукци- онной терапии дает лучшие результаты, чем низкие дозы FLU.
Фаза консолидации (8 недель)				
FLU 400-800 мг/ сутки	AII	При тяжелом течении заболевания следует рассмотреть более высокие дозы FLU.	-	-
Фаза поддерживающей терапии (6-12 месяцев; по мере устранения иммунодефицита, например, CD4 >100 на АРТ)				
FLU 200 мг/сутки	AIII	Для не-ЛЖВ популяции точная продолжитель- ность фазы терапии неизвестна.	-	-

LAmB – липосомальный амфотерицин В, D-AmB – амфотерицин В дезоксихолат, FLU – флуконазол, 5FC – 5-фторцитозин; * Препарат не зарегистрирован в РФ.

ТАБЛИЦА 19. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОЗА ЛЕГКИХ И «ДРУГИХ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ» У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГЕМАТОЛОГИИ (АВСТРАЛИЯ, 2021)

Синдром/степень тяжести криптококкоза	Схема терапии	Грейд	Комментарии
Криптококкоз легких и ЦНС	Схема терапии как при криптококкозе ЦНС	AIII	Клинические симптомы при криптококкозе ЦНС могут быть малозаметными. Рекомендуется тщательное обследование, включая люмбальную пункцию и анализ СМЖ.
Тяжелый криптококкоз легких (напр., обструкция)	Схема терапии, как при криптококкозе ЦНС	AIII	Клинические симптомы при криптококкозе ЦНС могут быть малозаметными. Рекомендуется тщательная оценка, включая люмбальную пункцию и анализ СМЖ. Хирургическое вмешательство рекомендовано, если жизненно важные структуры могут быть повреждены, отсутствует уменьшение очага на фоне оптимальной терапии, нет клинического улучшения на фоне длительной терапии.
Криптококкоз легких легкой или средней степени тяжести, асимптоматический криптококкоз	FLU 400–800 мг/сутки в течение 6–12 месяцев	BIII	У пациентов с иммунодефицитом возможен выбор схемы терапии как при криптококкозе ЦНС даже при легкой/умеренной форме заболевания.
Криптококкоз «других внелегочных локализаций»	FLU 400–800 мг/сутки в течение 6–12 месяцев	BIII	Нет исследований, которые могли бы определить выбор схемы или продолжительность терапии. Рекомендовано тщательное обследование для исключения поражения ЦНС и легких.

FLU – флуконазол.

Терапия криптококкоза в педиатрической популяции

В педиатрической популяции пациентов криптококкоз преимущественно протекает с поражением ЦНС.

ТАБЛИЦА 20. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ КРИПТОКОККОЗА У ДЕТЕЙ (ЕСММ, 2024)

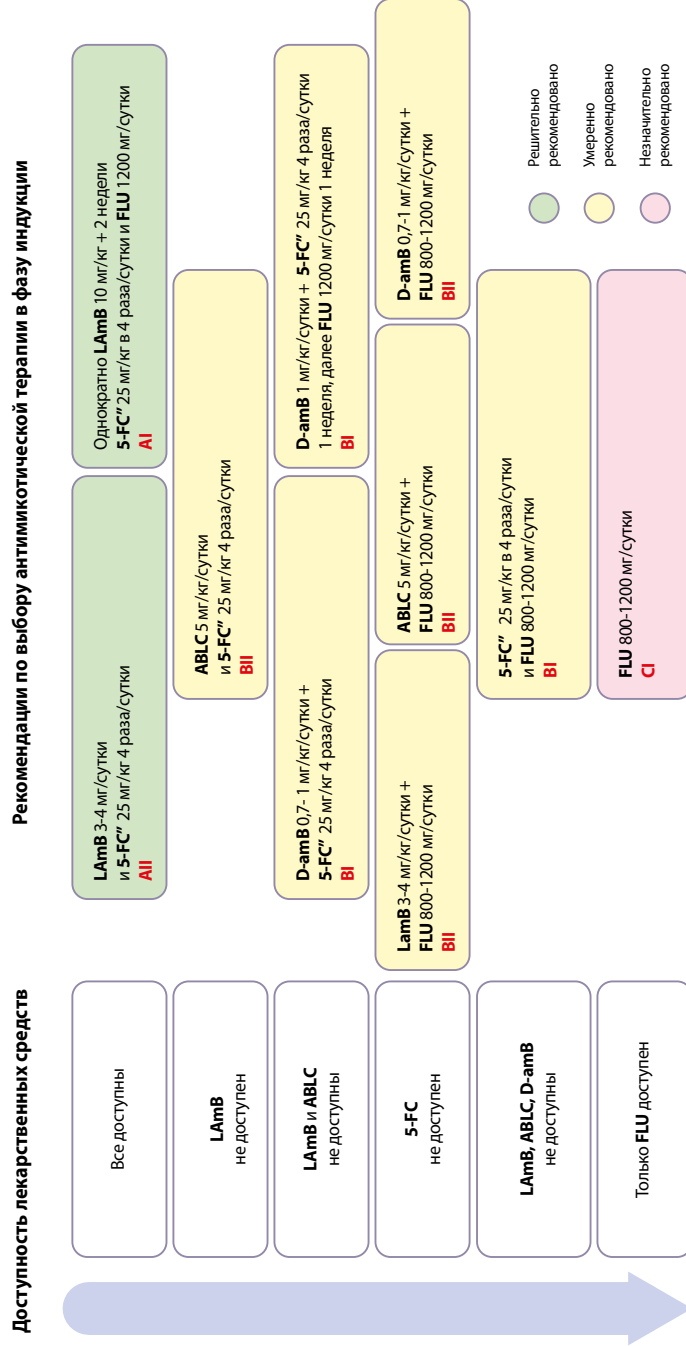
Криптококкоз с поражением ЦНС и криптококкоз «внелегочных локализаций» у детей		
Фаза индукции	D-AmB 1 мг/кг/сут или LAmB 3–4 мг/кг/сут + 5-FC 100–150 мг/кг/сут в 4 приема 2 недели	AII
Фаза консолидации	FLU 12 мг/кг/сут 8 недель	AII
Фаза поддерживающей терапии	FLU 6 мг/кг/сут 6–12 месяцев	AII*/BII**
Тяжелый изолированный легочный криптококкоз (без поражения ЦНС)		
Фазы индукции, консолидации и поддерживающей терапии	Как при криптококкозе с поражением ЦНС	AIII
Легкий изолированный легочный криптококкоз (без поражения ЦНС)		
	FLU 12 мг/кг/сут 3–6 месяцев	AIII

LAmB – липосомальный амфотерицин В; FLU – флуконазол; 5FC – 5-фторцитозин. *Препарат не зарегистрирован в РФ.
* Для иммунокомпрометированных пациентов и ЛЖВ. ** Для иммунокомпетентных пациентов.

Мониторинг

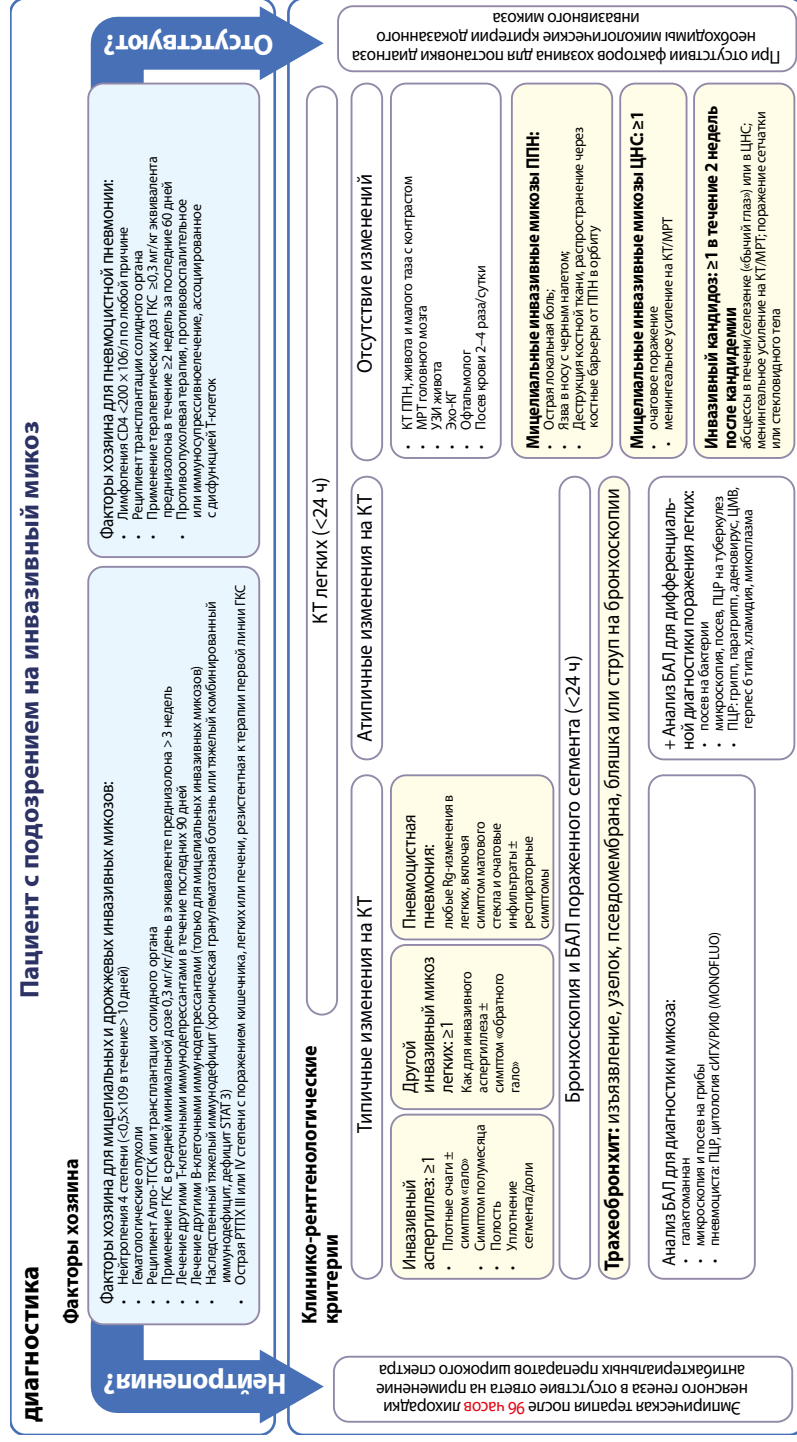
Клиническая оценка состояния пациента имеет решающее значение при мониторинге пациентов с перенесенным криптококкозом. Криптококкомы и сывороточная антигенемия обычно сохраняются после окончания терапии, а CrAg в сыворотке крови может быть положительным в течение многих лет, особенно если начальные значения были высокими. Устойчиво высокие титры или небольшое повышение титров не имеют большого значения и не должны использоваться изолированно для изменения тактики лечения. Регулярное или долгосрочное вторичное наблюдение за CrAg в сыворотке крови малоэффективно (не рекомендовано, DII). Для интерпретации любого результата CrAg необходимо принимать во внимание данные клинической картины. В случае подозрения на рецидив криптококкоза необходимо инициировать тщательное клиническое обследование, включая люмбальную пункцию с оценкой давления СМЖ, посев СМЖ и радиологические методы, а также провести дифференциальную диагностику с синдромом воспалительной иммунореабилитации (AII).

РИСУНОК 18. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У ЛЖВ В ФАЗУ ИНДУКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЕСММ, 2024)



LAmB – липосомальный амфотерицин В, FLU – флуконазол, 5FC – 5-фторцитозин; ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ; ТСО – трансплантация солидных органов; ЦНС – центральная нервная система.
*Препарат не зарегистрирован в РФ.

РИСУНОК 19. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ЛЖВ (ЕСММ, 2024)



СИНДРОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Синдром воспалительной иммунореабилитации (СВИ), также известный как болезнь восстановления иммунитета или парадоксальная реакция, можно определить как восстановление иммунитета у иммунокомпрометированного пациента, проявляющееся нерегулируемой чрезмерной реакцией иммунной системы на инфекционный агент, что приводит к повреждению организма хозяина. Несмотря на то что впервые СВИ был описан при криптококкозе у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, впоследствии он был зафиксирован в других популяциях пациентов, имеющих высокий риск инвазивных грибковых инфекций. «Парадоксальный» СВИ относится к диагностированному и леченому инфекционному заболеванию с вторичным усилением воспаления, возникающим во время антимикробной терапии на фоне устранения иммунодефицита. Второй тип СВИ называют «манифестация» и относят к симптомам инфекционного заболевания, которые впервые появляются после восстановления функции иммунной системы.

Патофизиологическая основа СВИ может отличаться у разных пациентов, но, как правило, она включает сложное взаимодействие факторов организма хозяина, патогена и противогрибкового препарата. Иммуногенность грибкового патогена может вызвать избыточную продукцию IFN- γ либо за счет усиления оси Th1/Th17 и/или быстрого восстановления нейтрофилов, что приводит к перепроизводству/активации макрофагов CD68+ и способствует образованию гранулем. Эта гранулематозная реакция описывается как скопление эпителиоидных макрофагов, которые иногда вакуолизованы и всегда CD68-позитивны. Также может наблюдаться лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно по периферии гранулематозных поражений. В дополнение к этой иммунной дисрегуляции используемые противогрибковые препараты обладают некоторыми иммуномодулирующими свойствами, которые могут способствовать развитию СВИ. Амфотерицин В дезоксихолат усиливает Th1-ответ посредством транскрипции, опосредованной толл-2-подобным рецептором (TLR-2), и транскрипции воспалительных цитокинов. Напротив, липосомальный амфотерицин В подавляет воспалительную реакцию благодаря непосредственно свойствам липосом. Эхинокандины демаскируют β -D-глюкан из клеточной стенки грибов, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов при его распознавании. Было показано, что флуконазол и вориконазол усиливают фагоцитарную провоспалительную активность посредством взаимодействия с TLR2.

Поскольку в настоящее время нет установленных тестов или биомаркеров для СВИ, его может быть трудно отличить от прогрессирования исходной инфекции. Диагноз является клиническим и требует исключения других диагнозов, включая обострение или рецидив инфекции, другие оппортунистические инфекции, опухоли и побочные эффекты, связанные с приемом лекарств. Клиническая картина и характеристики СВИ в зависимости от вида возбудителя инвазивного микоза представлены в таблице 21. СВИ следует заподозрить у пациентов с ранее диагностированным инвазивным микозом, когда присутствуют все три из следующих критериев:

1. появление новых или ухудшение имеющихся клинических или рентгенологических проявлений, соответствующих воспалительному процессу;
2. симптомы, возникающие при получении надлежащей противогрибковой терапии, которые нельзя объяснить вновь приобретенной инфекцией;
3. отрицательные результаты культур и/или стабильный или сниженный уровень биомаркеров грибкового возбудителя.

Криптококкоз

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота развития «парадоксального» СВИ описана от 8% (в странах с высоким уровнем дохода) до 49% (в странах с низким уровнем дохода). Частота развития СВИ по типу «манифестация» составляет от 0 до 7%. У ВИЧ-инфицированных пациентов СВИ возникает через несколько дней или месяцев после начала АРТ. У реципиентов солидных органов (чаще почки) среднее время возникновения СВИ через 6 недель после старта противогрибкового лечения и сокращения иммуносупрессивной терапии. Диагноз по принципу исключения (таблица 21). СМЖ обычно стерильна при СВИ; однако, если СВИ возникает вскоре после противогрибкового лечения, посев может оставаться положительным. В этом случае сравнение грибковой нагрузки может помочь дифференцировать СВИ от рецидива. Мониторинг ПЦР и (1-3)- β -D-глюкана в СМЖ также может быть полезным. Однако эти методы не являются частью рутинной практики.

Кандидоз

Хронический диссеминированный кандидоз (гепатолиенальный) может потребовать дифференциальной диагностики с кандидоз-ассоциированной формой СВИ. Эта клиническая форма СВИ развивается у больных, недавно перенесших глубокую и длительную нейтропению, особенно при восстановлении нейтрофилов после курса химиотерапии при лечении острых лейкозов (таблица 21). Частота развития данной формы СВИ до введения профилактики позаконазолом варьировала от 3 до 29% у пациентов этой популяции. Старт СВИ чаще наблюдается через 2 недели после восстановления функции иммунной системы, в отдельных случаях до 165 дней. Симптомы, описанные в таблице 12, продолжают персистировать, несмотря на адекватную противогрибковую терапию. МРТ обладает гораздо большей чувствительностью, чем УЗИ и КТ, для выявления микроабсцессов, которые чаще всего локализуются в печени и селезенке, и гистологически описываются как эпителиоидные гранулемы и микроабсцессы. Культуры крови отрицательны более чем в 80% случаев, а микроскопия показывает присутствие дрожжей менее чем в 50% случаев. Биомаркеры могут быть полезны для диагностики хронического диссеминированного кандидоза: уровень (1-3)- β -D-глюкана обычно сильно повышен (>500 нг/л); обнаружение в сыворотке маннанных антигенов и антител (Platelia® *Candida*) оказывается более чувствительным для выявления заболевания и контроля эффективности лечения.

Аспергиллез

Связанный с *Aspergillus* СВИ также возникает во время восстановления уровня нейтрофилов, особенно после курса химиотерапии для лечения острого лейкоза или после трансплантации стволовых клеток. Среднее время до появления клинических и радиологических признаков СВИ при абсолютном количестве нейтрофилов >100 /мкл составляет 2-3 суток. Клинические проявления, представленные в таблице 21, включают неспецифическое ухудшение или новое появление гипоксии, боль в груди, кашель, одышку и кровохарканье. По данным КТ возможно выявление таких признаков, как увеличение размеров легочных инфильтратов, плевральный выпот, узловые поражения и/или кавитация ранее существовавшего поражения. В пользу СВИ, вызванного *Aspergillus*, может свидетельствовать снижение уровня галактоманна в сыворотке одновременно с ухудшением клинической картины и отрицательной динамикой рентгенологических данных.

Пневмоциста

Случаи СВИ, ассоциированного с пневмоцистной пневмонией, были описаны в основном у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также у пациентов, получавших высокие дозы кортикостероидов с последующим снижением дозы. В среднем время до появления симптомов СВИ после начала АРТ составляет 15 дней. Клинически проявляется рецидивом лихорадки, одышки, кашля и ночной потливости. При выполнении КТ часто выявляют рецидив помутнения по типу «матового стекла»; однако также отмечаются атипичные рентгенологические проявления, включая узелки и очаги консолидации. Микробиологические тесты (прямое исследование БАЛ, ПЦР) чаще оказываются отрицательными.

Другие возбудители микозов

СВИ также был описан при инфекциях *Talaromyces marneffeii*, *Coccidioides spp.*, *Paracoccidioides spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Fusarium spp.*, *Emergomyces africanus*. Ни один случай СВИ не был описан при инвазивных микозах, вызванных *Mucorales* и феогифомицетами. Все случаи СВИ, связанные с данными возбудителями, описаны у ЛЖВ после начала АРТ, за исключением 1 случая фузариоза у пациента с острым миелоидным лейкозом.

ТАБЛИЦА 21. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА

Патоген	Пациент	Симптомы	Диагностические тесты	Гистопатология
<i>Cryptococcus spp.</i>	• ВИЧ • Трансплантация • Лимфатическая • Органов	• Головные боли, • судороги, неврологический дефицит • Лимфаденопатия, • пневмонит, хориоретинит, поражение • кожи и мягких тканей	• Диагноз исключения* • Нет согласованного • диагностического теста • Стерильная культура • СМЖ • (1-3)-β-D-глюкан (-), • ПЦР (-) в СМЖ	Гранулематозное поражение
<i>Candida spp.</i>	• Нейтропения (острый • лейкоз, лимфома, • ТТСК)	• Лихорадка, боль в • животе, увеличение печени и селезенки • МРТ: абсцессы в печени, селезенке, • почках и/или легких	• Диагноз исключения* • ↑ ферменты печени • ↑ (1-3)-β-D-глюкан • Обнаружение • маннана/антитела к маннану	Эпителиоидная гранулема, некроз с минимальной воспалительной реакцией, микроабсцессы с выраженной воспалительной реакцией
<i>Aspergillus spp.</i>	• Нейтропения (ТТСК • и острый лейкоз)	• Гипоксия, боль в • груди, одышка, кровохарканье • КТ: ↑ легочные инфильтраты	• Диагноз исключения* • ↓ галактоманнан	Недостаточно изучена

<i>Pneumocystis jiroveci</i>	• ВИЧ • Пациенты, получавшие • кортикостероиды	• Лихорадка, кашель, • одышка, ночной пот	• Диагноз исключения*	Пневмония: организация • грануляционной ткани
<i>Histoplasma capsulatum</i>	• ВИЧ • Трансплантация • солидных органов • Ингибиторы • рецептора TNF-α	• Кровохарканье, • одышка, лимфаденопатия, • кожные узелки • КТ: легочные двусторонние • узелки и уплотнения по типу • «матового стекла»	• Диагноз исключения* • ↓ Сывороточный антиген • гистоплазмы • Стерильная культура	Гранулематозное воспаление

LamB – липосомальный амфотерицин В, FLU – флуконазол, 5FC – 5-фторцитозин; *Препарат не зарегистрирован в РФ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ, ДОЗИРОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ ДО 18 ЛЕТ

Решение о назначении и дозировании антимикробных и противогрибковых препаратов у детей при отсутствии указаний в инструкции о применении препарата в педиатрии (таблица 22) необходимо оформлять консилиумом.

**ТАБЛИЦА 22. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЕСIL-8)**

Антифунгальные лекарственные средства	Режим дозирования (согласно клиническим рекомендациям ECIL 8)				Комментарии (инструкция по применению лекарственного препарата)	Одобренное показание (ЕМА)
	Эмпирическая терапия	Инвазивный кандидоз	Инвазивный аспергиллез	Мукормикоз		
ЛС, разрешенные к применению с периода новорожденности						
MICA		2-4 мг/кг/сутки в/в, 100-200 мг у пациентов			С рождения	Лечение эзофагального и инвазивного кандидоза
FLU		12 мг/кг/сутки (макс 800 мг) в/в или внутрь			С рождения	Лечение инвазивного кандидоза, криптококкоза и кокцидиоидомикоза
ЛС, разрешенные к применению в педиатрии, имеющие ограничения по возрасту						
		3 мг/кг/сутки в/в		5-10 мг/кг/сутки в/в	С 1 месяца жизни	Лечение инвазивных микозов, эмпирическая терапия у пациентов с гранулоцитопенией
LAmB (Амбизом)		5 мг/кг/сутки в/в		5-7,5 мг/кг/сутки в/в	Отсутствуют данные об эффективности и безопасности препарата у детей до 1 месяца жизни	2 линия терапии инвазивного кандидоза и аспергиллеза
ANI		1-5 мг/кг/сутки, 3 мг/кг в день 1 в/в			С 1 месяца жизни	Лечение инвазивного кандидоза
CAS		<3 мес: 25 мг/м² в сутки; 3-12 мес: 50 мг/м² в сутки; с 1 года: 50 мг/м²/сутки, 70 мг/м² в день 1 в/в			С 3 месяцев жизни	Лечение инвазивного кандидоза, 2 линия в лечении инвазивного аспергиллеза, эмпирическая противогрибковая терапия у пациентов с гранулоцитопенией
VOR*		2-12 лет или 12-14 лет при массе тела < 50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг в день 1) 2 раза в сутки в/в или 9 мг/кг 2 раза в сутки внутрь; 12-14 лет при массе тела ≥50 кг или 15 лет и старше: 4 мг/кг (6 мг/кг в день 1) 2 раза в сутки в/в или 200 мг 2 раза в сутки внутрь			С 2 лет	Лечение инвазивного аспергиллеза, фузариоза, сифидоспориоза, лечение кандидемии у пациентов без гранулоцитопении
POS* (суспензия)				1 мес-12 лет: внутрь суспензия 6 мг/кг 3 р/день	Безопасность и эффективность препарата у детей до 13 лет не установлена	2 линия терапии аспергиллеза, фузариоза, хромобластомикоза, кокцидиоидомикоза, лечение орофарингеального кандидоза
ЛС, не разрешенные к применению в педиатрии						
POS (таблетки кишечнорастворимые, концентрат для приготовления инфузий)				≥13 лет: внутрь таблетки 300 мг в 1 день 2 р/сутки, со 2 дня 1 р/сутки. Отсутствуют рекомендации по дозированию в/в формы у детей	Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлена	2 линия терапии аспергиллеза, фузариоза, хромобластомикоза, кокцидиоидомикоза, лечение орофарингеального кандидоза
ISA (капсулы, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий)			10 мг/кг/сутки (макс 372 мг) в/в (в дни 1 и 2 каждые 8 часов)	10 мг/кг/сутки (макс 372 мг) в/в (в дни 1 и 2 каждые 8 часов)	Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлена	Лечение инвазивного аспергиллеза; лечение мукормикоза при отсутствии возможности применения амфотерицина В

КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА АНТИФУНГАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

Критерии ответа на антифунгальную терапию при лечении инвазивных микозов разработаны группой экспертов Европейской организации по изучению и лечению рака/группы исследова-
ния микозов (EORTC/MSG) (Segal B.H. et al., 2008). Группой экспертов были разработаны как гло-
бальные критерии для оценки эффективности терапии и исходов у пациентов с инвазивными
микозами, так и для разных видов микозов по отдельности (таблицы 23–26).

Следует отметить, что определение промежутка времени для оценки эффективности терапии
имеет ключевое значение и различается в зависимости от этиологии инвазивного микоза.

**ТАБЛИЦА 23. ОБЩИЕ КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА ПРОТИВОГРИБКОВУЮ
ТЕРАПИЮ**

Результат, ответ	Критерии
Успех, полный ответ	Выживание в течение установленного периода наблюдения, устранение всех клинических симптомов и признаков заболевания, радиологических отклонений, а также отсутствие микологических признаков
Успех, частичный ответ	Выживание в течение установленного периода наблюдения, улучшение клини- ческих симптомов и признаков заболевания, радиологических отклонений, а также исчезновение роста культуры или снижения активного роста грибов, что оценивается количественным лабораторным маркером
Неудача лечения, стабилизация†	Выживание в течение установленного периода наблюдения и незначительное улучшение или отсутствие улучшения течения инвазивного микоза, при этом нет признаков прогрессирования, что определяется на основе совокупности клини- ческих, рентгенологических и микологических критериев
Неудача лечения, прогрессирование	Свидетельство прогрессирующего инвазивного микоза на основе совокупности клинических, рентгенологических и микологических критериев
Неудача лечения, смерть	Смерть в течение установленного периода оценки, независимо от причины смерти

† При определенных инвазивных микозах (например, аспергиллез, мукормикоз) стабилизация в периоды тяжелого
иммунного компромисса обеспечивает доказательство эффективности лечения и может быть разумной краткосрочной
терапевтической целью до тех пор, пока не произойдет восстановление иммунного ответа.

**ТАБЛИЦА 24. КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА ПРОТИВОГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ
У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНЫМИ МИКОЗАМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ
ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ**

Результат, Ответ	Критерии
Успех, Полный ответ	Выживание и устранение всех симптомов и признаков заболевания; плюс Разрешение рентгенологических изменений; сохранение только рубца или послеоперационных изменений может быть приравнено к полному радиологическому ответу; плюс Документированное исчезновение патогена с пораженных участков, которые доступны для повторного забора проб (например, микоз с поражением, вовлекающее небо, пазухи или кожные поражения)
Успех, Частичный ответ	Выживание и улучшение симптомов и признаков заболевания [†] ; плюс Уменьшение не менее 25% диаметра радиологического очага(ов); плюс Документированное исчезновение патогена с зараженных участков, которые доступны для повторного забора проб (например, микоз, вовлекающий небо, пазухи или кожные поражения) В случаях рентгенологической стабилизации (определяемой как уменьшение диаметра очага(ов) на 0–25%) разрешение всех симптомов и признаков инвазивного микоза можно приравнять к частичному ответу В случаях рентгенологической стабилизации биопсия инфицированного участка (например, биопсия легкого), не обнаруживающая признаков гифы и отрицательных результатов посева, может быть приравнена к частичному ответу
Неудача лечения, Стабилизация [‡]	Выживание и незначительное улучшение или отсутствие улучшения симптомов и признаков микоза; плюс Радиологическая стабилизация (определяется как уменьшение диаметра поражения на 0–25%); или же Стойкое повторное выделение плесневых грибов или гистологическое подтверждение присутствия инвазивных гиф грибов в биоптатах пораженных органов/тканей
Неудача лечения, Прогрессирование	Ухудшение клинических симптомов или признаков заболевания; плюс Новые участки поражения или рентгенологическое ухудшение ранее существовавших поражений; или же Стойкое выделение видов плесени из пораженных участков
Неудача лечения, Смерть	Смерть в течение установленного периода оценки, независимо от причины смерти

[†] Ясное свидетельство радиологического ответа (уменьшение диаметра по крайней мере на 25% без новых участков заболевания) должно иметь больший вес, чем субъективные, неспецифические или трудно поддающиеся количественной оценке симптомы или признаки заболевания. Таким образом, в сценарии инвазивного микоза с поражением легких, предлагается, что рентгенологическое улучшение с сохранением лихорадки или кашля было оценено как частичный ответ. Поскольку рентгенологическое улучшение часто отстает от клинического улучшения, особенно если используется краткосрочный период оценки, предлагается, что рентгенологическую стабилизацию и разрешение всех симптомов и признаков заболевания также можно приравнять к частичному ответу.

Сроки оценки ответа на терапию при инвазивных микозах, обусловленных плесневыми грибами!

Минимальный период наблюдения составляет не менее 6 недель в случаях оценки эффективности первичной терапии, но оценка результата на 12 неделе или позже должна быть включена в качестве вторичной конечной точки. Для оценки эффективности терапии «спасения» оценку первичной конечной точки необходимо проводить, по крайней мере, через 12 недель после начала лечения.

**ТАБЛИЦА 25. КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА ПРОТИВОГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ
У ПАЦИЕНТОВ С КАНДИДЕМИЕЙ И ДРУГИМИ ФОРМАМИ ИНВАЗИВНОГО
КАНДИДОЗА**

Результат, Ответ	Критерии
Успех, Полный ответ	Выживание и устранение всех симптомов и признаков заболевания; плюс Документированное исчезновение патогена из крови при кандидемии; плюс Документированное исчезновение патогена из зараженных сайтов, которые доступны для повторного забора (например, ликвор) Если повторное взятие материала неосуществимо (например, в случаях кандидоза, затрагивающего висцеральные органы), выживание и разрешение всех симптомов и признаков заболевания и рентгенологическое разрешение можно приравнять к полному ответу
Успех, Частичный ответ	Выживание и улучшение симптомов и признаков заболевания [†] ; плюс Документированный клиренс крови при кандидемии; плюс Документированное исчезновение патогена из зараженных сайтов, которые доступны для повторной выборки (например, ликвор) Если повторное взятие материала неосуществимо (например, в случаях кандидоза, затрагивающего висцеральные органы), выживание и разрешение сопутствующих симптомов и признаков заболевания, рентгенологическое улучшение или стабилизацию можно приравнять к частичному ответу ^{‡†}
Неудача лечения, Стабилизация [‡]	Выживание и незначительное улучшение или отсутствие улучшения симптомов и признаков заболевания; плюс Стойкое повторное выделение видов <i>Candida</i> из образцов крови или образцов из других стерильных участков; или же Если получение дополнительных культур невозможно, рентгенологическая стабилизация может быть приравнена к стабильному ответу ^{‡†}
Неудача лечения, Прогрессирование	Стойкое повторное выделение видов <i>Candida</i> от образцов крови или образцов из других стерильных участков в связи с ухудшением клинических симптомов или признаков заболевания (например, септический шок, прогрессирование гематогенного кожного кандидоза); или же Появление новых очагов поражения или ухудшения ранее существовавших очагов поражения рентгенологически (например, наблюдаемые при хроническом диссеминированном кандидозе) в связи с клиническим ухудшением
Неудача лечения, Смерть	Смерть в течение установленного периода оценки, независимо от причины смерти

[†] Лихорадка без локальных симптомов или других ненормальных результатов медицинского осмотра является наиболее распространенным проявлением кандидемии. Однако, поскольку лихорадка может быть следствием множества причин, не связанных с кандидемией, следует уделять больше внимания документированному исчезновению патогенов из крови, чем разрешению лихорадки в оценке ответа на терапию. Таким образом, сценарий постоянной или рецидивирующей лихорадки, несмотря на клиренс возбудителя в крови, должен оцениваться как, по меньшей мере, частичный ответ и, следовательно, приравниваться к успешному ответу. [‡] При висцеральном кандидозе (например, гепатолиенальном кандидозе) с отрицательными результатами посева крови, персистирующая лихорадка может быть единственным клиническим признаком кандидоза, и рентгенологические изменения могут сохраняться в течение длительного периода. В таких ситуациях разрешение лихорадки и стабильную рентгенологическую картину следует приравнять к частичному ответу. Лабораторные маркеры, такие как ПЦР и анализ (1-3-β-D-глюкана, не были адекватно подтверждены в качестве маркеров ответа на терапию инвазивного кандидоза.

Сроки оценки ответа на терапию при инвазивном кандидозе!

Минимальный срок наблюдения для составления заключения об эффективности терапии с применением критериев, составляет 4 недели после начала терапии. Основанием для этого минимального периода оценки является выявление рецидивов инвазивных микозов. Для установления рецидива инвазивного кандидоза требуется положительный результат взятия образца крови или другого стерильного участка, а не просто повторения симптомов или признаков (например, лихорадки), которые обычно неспецифичны. В особых случаях поражения висцеральных органов (например, эндокардит, менингит, ретинит или хронический диссеминированный кандидоз) период наблюдения для оценки ответа на терапию составляет не менее 12 недель после начала лечения.

**ТАБЛИЦА 26. КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА ПРОТИВОГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ
У ПАЦИЕНТОВ С КРИПТОКОККОВЫМ МЕНИНГИТОМ**

Результат, Ответ	Критерии
Успех, полный ответ	Выживание и устранение всех симптомов и признаков заболевания; плюс Документированный клиренс патогена из ликвора; плюс Документированный клиренс патогена из крови при заболеваниях кровотока; плюс Документированный клиренс патогена из других мест поражения (если проводятся дополнительные посевы); плюс Улучшение или стабилизация радиологической картины поражений, если они присутствуют (например, ЦНС (криптококком) [†])
Успех, частичный ответ	Выживание и улучшение симптомов и признаков заболевания; плюс Документированный клиренс патогена из ликвора; плюс Документированный клиренс патогена из крови при заболеваниях кровотока; плюс Документированный клиренс патогена из других мест поражения (если проводятся дополнительные посевы); плюс Улучшение или стабилизация рентгенологической картины повреждений, если они исходно присутствуют
Неудача лечения, стабилизация [†]	Выживание и незначительное улучшение или отсутствие улучшения симптомов и признаков заболевания; плюс Стойкое повторное выделение культур грибов из образцов ликвора или образцов из других пораженных органов и тканей
Неудача лечения, прогрессирование	Ухудшение клинических симптомов или признаков микоза; плюс Стойкое повторное выделение культур грибов из образцов ликвора или образцов из других пораженных органов и тканей; или же Радиологические подтвержденные новые области поражения или ухудшение ранее существовавших очагов поражения
Неудача лечения, смерть	Смерть в течение установленного периода оценки, независимо от причины смерти

[†] Исчезновение поражения ЦНС (криптококком) может занять годы после излечения от криптококкового менингита. Таким образом, полный или частичный ответ может быть оценен, несмотря на сохранение этих поражений.

Сроки оценки ответа на терапию при криптококковом менингите!

Минимальный срок наблюдения составляет 10 недель после начала терапии. Основанием для этого минимального периода оценки является то, что клинические и микологические критерии ответа могут конфликтовать на ранних этапах времени.

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

* Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг

“ Препарат не зарегистрирован на территории РФ

ГКС – глюкокортикостероиды

LAmb – липосомальный амфотерицин В

D-amB – амфотерицин В дезоксихолат

amB – амфотерицин В

ABLC – липидный комплекс амфотерицина В

CAS – каспофунгин

MICA – микафунгин

ANI – анидулафунгин

FLU – флуконазол

VOR – вориконазол

POS – позаконазол

ISA – изавуконазол

ITRA – итраконазол

5FC – флуцитозин

TMP/SMX – триметоприм/сульфаметоксазол

ESCMID – The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ECMM – European Confederation of Medical Mycology

ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia

EORTC MSG ERC – Европейская организация по исследованию и лечению рака и Консорциум образовательных и исследовательских групп по изучению микозов

EMA – European Medical Agency

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

КТ – компьютерная томография

MPT – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

Эхо-КГ – эхокардиография

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

ИГХ – иммуногистохимия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЦМВ – цитомегаловирус

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

ЦНС – центральная нервная система

ППН – придаточные пазухи носа

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация

гемопозитических стволовых клеток

ТСО – трансплантация солидных органов

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

ХТ – химиотерапия

АРТ – антиретровирусная терапия

МЛВ – межлекарственные взаимодействия,

ОДИК – острый диссеминированный инвазивный

кандидоз (кандидемия ± поражение других

органов, за исключением ХДИК)

ХДИК – хронический диссеминированный

инвазивный кандидоз/гепатолиенальный

КМ – криптококковый менингит

СВИ – синдром воспалительной

иммунореабилитации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125; PMCID: PMC7486838.
2. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):674-83.
3. The EBMT Handbook 2019 /Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies/ Editors: Enric Carreras, Carlo Dufour, Mohamad Mohty, Nicolaus Kröger <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
4. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018. 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
5. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Sep;25(9):1096-1113. doi: 10.1016/j.cmi.2019.05.019. Epub 2019 May 31. PMID: 31158517.
6. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al.; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664; PMCID: PMC8559573.
7. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 Guidelines For The Treatment Of Invasive Candidiasis, Aspergillosis And Mucormycosis In Leukemia And Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Haematologica* 2017; 102(3):433-444.
8. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, et al.; 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-hematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811813.
9. Cornely O, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: nonneutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*; 2012; Suppl 7: 19-37.
10. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*; 2012; Suppl 7: 9-18.
11. Chen SC, et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1315-32.
12. Keighley C, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov;51 Suppl 7:89-117.
13. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2405-13.
14. Mantadakis E. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Children with Hematological Malignancies: Diagnosis and Approaches to Management. *J Fungi (Basel)*. 2020 Dec 2;6(4):331.
15. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2397-404.
16. John R. Perfect, William E. Dismukes, Francoise Dromer, et al., Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 3, 1 February 2010, Pages 291-322, <https://doi.org/10.1086/649858>.
17. Всемирная организация здравоохранения. www.who.int/news/item/20-04-2022-rapid-advice-new-guidelines-for-simpler-safer-treatment-for-cryptococcal-disease-in-plhiv (по состоянию на декабрь 2023 г.).

18. Jarvis JN, Lawrence DS, Meysa DB, Kagimu E, et al.; Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904. PMID: 35320642; PMCID: PMC7612678.
19. Garcia-Covarrubias L, Barratt DM, Bartlett R, and Van Meter K. Treatment of mucormycosis with adjunctive hyperbaric oxygen: five cases treated at the same institution and review of the literature // *Rev. Investig. Clin.* -2004.- Vol. 56.- P.51-55.
20. Abzug MJ, and Walsh TJ. Interferon-gamma and colonystimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* -2004. - Vol. 23.- P.769-773.
21. Ramage G, Jose A, Sherry L, Lappin DF, Jones B, Williams C. Liposomal amphotericin B displays rapid dose-dependent activity against Candida albicans biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May;57(5):2369-71. doi: 10.1128/AAC.02344-12. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23422915; PMCID: PMC3632906.
22. Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, Zaragoza O, Bouza E, Guinea J. Biofilm Production and Antibiofilm Activity of Echinocandins and Liposomal Amphotericin B in Echinocandin-Resistant Yeast Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May 23;60(6):3579-86. doi: 10.1128/AAC.03065-15. PMID: 27021323; PMCID: PMC4879372.
23. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Клишко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015.– 96 с.
24. Dellièrre S, Guery R, Candon S, Rammaert B, Aguilar C, Lanternier F, Chateaufort L, Lortholary O. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. *J Fungi (Basel)*. 2018 Dec 17;4(4):139. doi: 10.3390/jof4040139. PMID: 30562960; PMCID: PMC6308948.
25. Bicakci Z, Koca D and Bozbeyoglu G. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Hepatosplenic Candidiasis in a Patient with Acute Myeloblastic Leukemia: Possible Pathogenesis and Treatment in the Light of Current Knowledge. *Austin Hematol*. 2021; 6(2): 1039.
26. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, Barlogie B, Anaissie EJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):112-20. doi: 10.1002/cncr.22738. PMID: 17525971.
27. Jung J, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in neutropenic patients with invasive pulmonary aspergillosis, *J Infect* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.12.020>.
28. Antinori S, Corbellino M, Necchi A, Corradini P, Vismara C, Montefusco V, Gianni AM. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Aspergillus terreus pulmonary infection in an autologous stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 64-68.
29. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM (2023), <https://www.ecmm.info/news/ecmm-isham-cryptococcus-guidelines>
30. Инструкции по применению лекарственных средств опубликованные на сайте государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
31. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Maertens J; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2379-85. doi: 10.1093/jac/dkw155. Epub 2016 May 12. PMID: 27550990.
32. Chang CC, Hall V, Cooper C, Grigoriadis G, Beardsley J, Sorrell TC, Heath CH. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J*. 2021;51:118-142. <https://doi.org/10.1111/imj.15590>.
33. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM (2024), [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00731-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4).

НОМЕНКЛАТУРА ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА МИКРОМИЦЕТОВ

Прежнее наименование	Настоящее наименование
<i>Absidia corymbifera</i>	<i>Lichtheimia corymbifera</i>
<i>Bipolaris australiensis</i>	<i>Curvularia australiensis</i>
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	<i>Curvularia hawaiiensis</i>
<i>Bipolaris spicifera</i>	<i>Curvularia spicifera</i>
<i>Botryodiplodia theobromae</i>	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>
<i>Candida bracarensis</i>	<i>Nakaseomyces bracarensis</i>
<i>Candida catenulata</i>	<i>Diutina catenulata</i>
<i>Candida colliculosa</i>	<i>Torulaspora delbrueckii</i>
<i>Candida fabianii</i>	<i>Cyberlindnera fabianii</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Nakaseomyces glabratus</i>
<i>Candida kefyr</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida lipolytica</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Clavispora lusitanae</i>
<i>Candida nivariensis</i>	<i>Nakaseomyces nivariensis</i>
<i>Candida norvegensis</i>	<i>Pichia norvegensis</i>
<i>Candida pelliculosa</i>	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida rugosa</i>	<i>Diutina rugosa</i>
<i>Cryptococcus albidus</i>	<i>Naganishia albida</i>
<i>Cryptococcus laurentii</i>	<i>Papiliotrema laurentii</i>
<i>Galactomyces candidus</i>	<i>Geotrichum candidum</i>
<i>Dipodascus geotrichum</i>	<i>Geotrichum candidum</i>
<i>Geotrichum capitatum</i>	<i>Magnusiomyces capitatus</i>
<i>Geotrichum clavatum</i>	<i>Magnusiomyces clavatus</i>
<i>Hendersonula toruloidea</i>	<i>Neoscytalidium dimidiatum</i>
<i>Lecythophora hoffmannii</i>	<i>Coniochaeta hoffmannii</i>
<i>Madurella grisea</i>	<i>Trematosphaeria grisea</i>
<i>Microsporum cookei</i>	<i>Paraphyton cookei</i>
<i>Microsporum fulvum</i>	<i>Nannizzia fulva</i>
<i>Microsporum gallinae</i>	<i>Lophophyton gallinae</i>

Прежнее наименование	Настоящее наименование
<i>Microsporum gypseum</i>	<i>Nannizzia gypsea</i>
<i>Microsporum nanum</i>	<i>Nannizzia nana</i>
<i>Microsporum persicolor</i>	<i>Nannizzia persicolor</i>
<i>Mycocladius corymbifera</i>	<i>Lichtheimia corymbifera</i>
<i>Neosartorya fischeri</i>	<i>Aspergillus fischeri</i>
<i>Ochroconis gallopava</i>	<i>Verruconis gallopava</i>
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	<i>Purpureocillium lilacinum</i>
<i>Paecilomyces marquandii</i>	<i>Marquandomyces marquandii</i>
<i>Penicillium marneffeii</i>	<i>Talaromyces marneffeii</i>
<i>Phialophora hoffmannii</i>	<i>Coniochaeta hoffmannii</i>
<i>Phialophora parasiticum</i>	<i>Phaeoacremonium parasiticum</i>
<i>Phialophora richardsiae</i>	<i>Pleurostoma richardsiae</i>
<i>Pithomyces chartarum</i>	<i>Pseudopithomyces chartarum</i>
<i>Pleurostomophora richardsiae</i>	<i>Pleurostoma richardsiae</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>	<i>Scedosporium boydii</i>
<i>Ramichloridium schulzeri</i>	<i>Myrmecridium schulzeri</i>
<i>Rhizomucor variabilis</i>	<i>Mucor irregularis</i>
<i>Rhizopus oryzae</i>	<i>Rhizopus arrhizus</i>
<i>Rhodotorula rubra</i>	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>
<i>Saprochaete capitata</i>	<i>Magnusiomyces capitatus</i>
<i>Saprochaete clavata</i>	<i>Magnusiomyces clavatus</i>
<i>Scedosporium prolificans</i>	<i>Lomentospora prolificans</i>
<i>Sporothrix cyanescens</i>	<i>Quambalaria cyanescens</i>
<i>Trichophyton ajelloi</i>	<i>Arthroderma uncinatum</i>
<i>Trichophyton terrestre</i>	<i>Arthroderma terrestre</i>
<i>Trichosporon cutaneum</i>	<i>Cutaneotrichosporon cutaneum</i>
<i>Trichosporon dermatis</i>	<i>Cutaneotrichosporon dermatis</i>
<i>Trichosporon domesticum</i>	<i>Apiotrichum domesticum</i>
<i>Trichosporon jirovecii</i>	<i>Cutaneotrichosporon jirovecii</i>
<i>Trichosporon loubieri</i>	<i>Apiotrichum loubieri</i>
<i>Trichosporon mucoides</i>	<i>Cutaneotrichosporon mucoides</i>
<i>Trichosporon mycotoxinovorans</i>	<i>Apiotrichum mycotoxinovorans</i>

Рис. 1. Плотные, хорошо очерченные очаги с или без симптома ореола (halo sign)

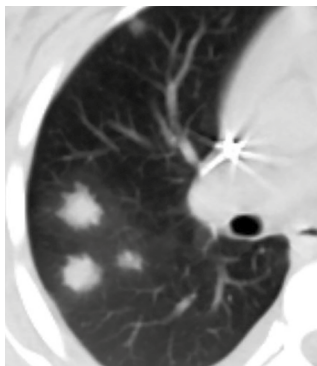


Рис. 2. Симптом «полумесяца» (Air crescent sign)

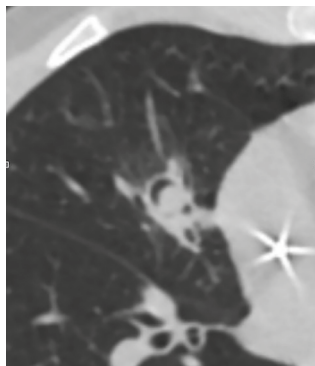


Рис. 3. Полость

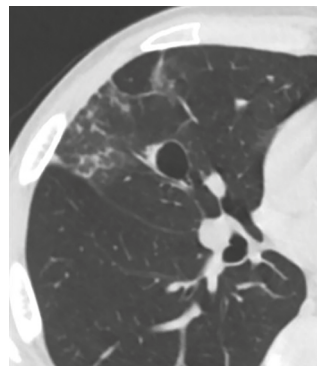


Рис. 4. Клиновидная зона консолидации

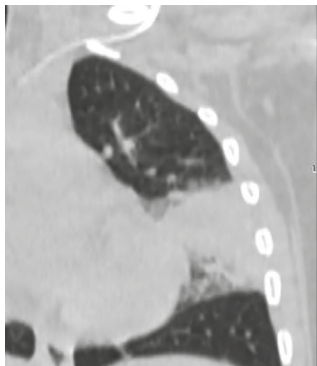


Рис. 5. Симптом обратного ореола (reversed halo sign)

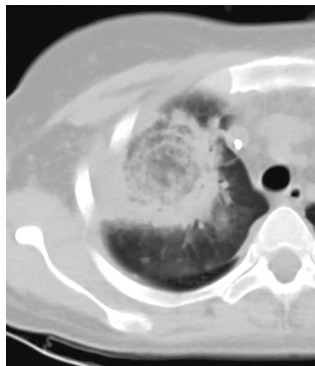


Рис. 6. двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (пневмоцистная пневмония)



Рис. 7. Мелкие абсцессы печени, селезенки, почек



ПРИЛОЖЕНИЯ

Рис. 8. Абсцесс печени (симптом «мишени» или «бычьего глаза»)

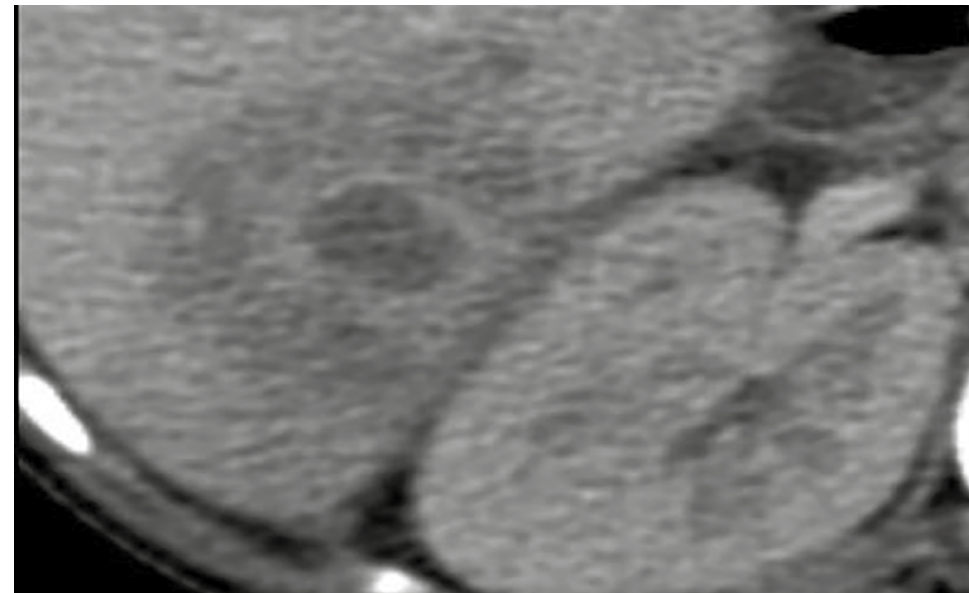
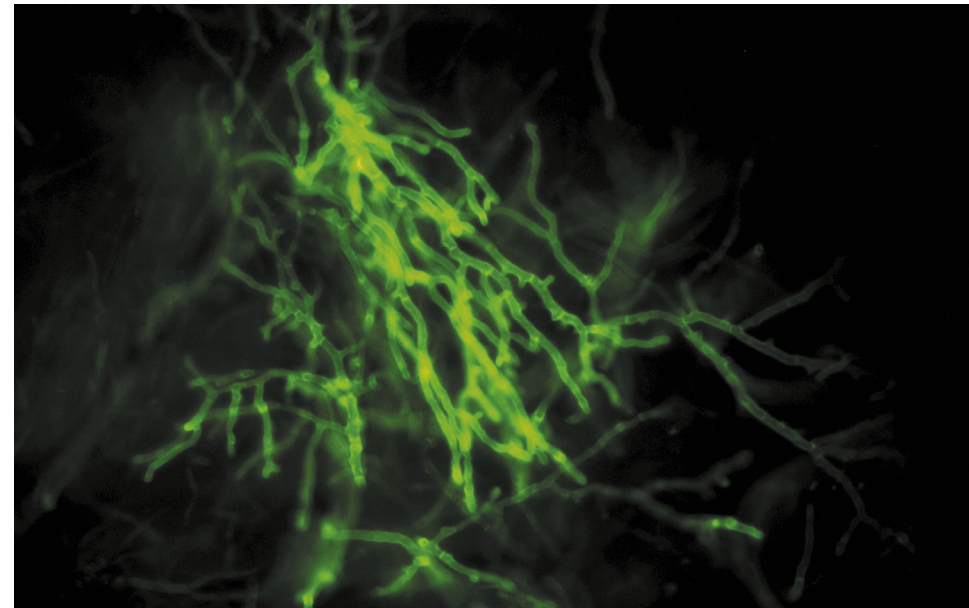


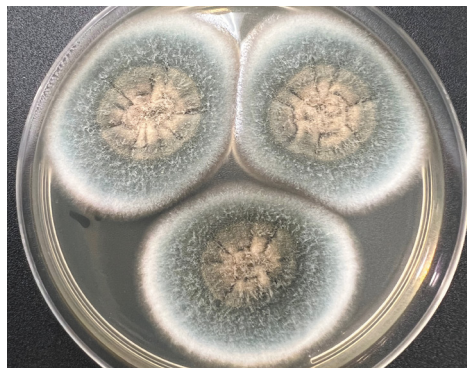
Рис. 9. Септированный мицелий, дихотомически ветвящийся под острым углом (мицелий гриба рода *Aspergillus* sp)



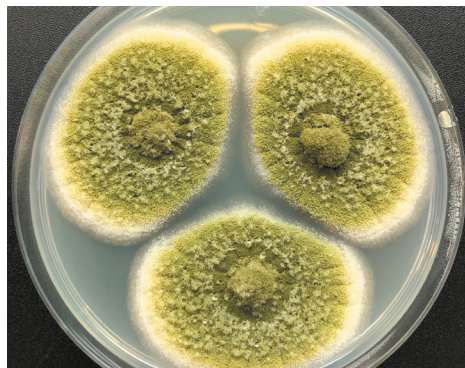
ПРИЛОЖЕНИЯ

Рис. 10 (а-е). Фотографии колоний *Aspergillus* spp. на агаре Сабуро через 3-5 дней инкубации:

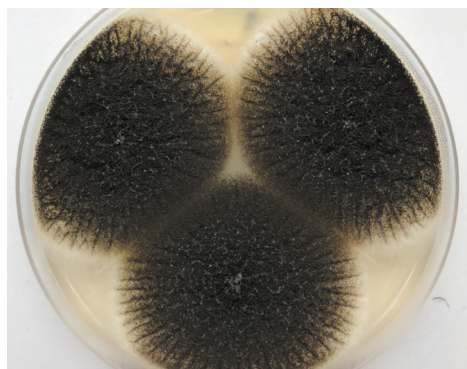
A.fumigatus (а)



A.flavus (б)



A.niger (в)



A.terreus (г)



A.nidulans (д)



A.calidoustus (е)



Рис. 11 (а). Микроскопия образца крови из положительного флакона (дрожжевые почкующиеся клетки)

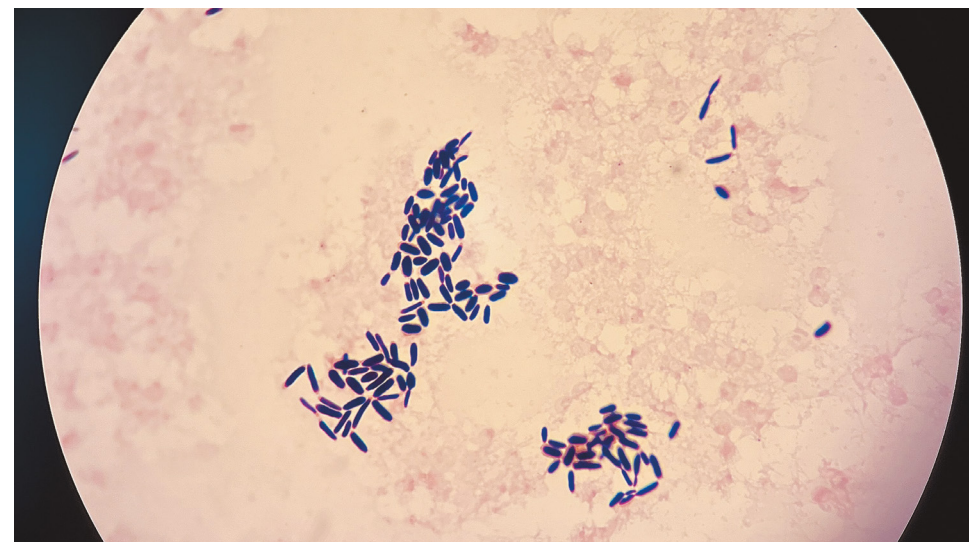


Рис. 11 (б). Колонии грибов рода *Candida* на хромогенной среде и агаре Сабуро



ПРИЛОЖЕНИЯ

Рис. 12. Широкий несептированный мицелий, ветвящийся преимущественно под прямым углом (мицелий мукорового гриба), х400

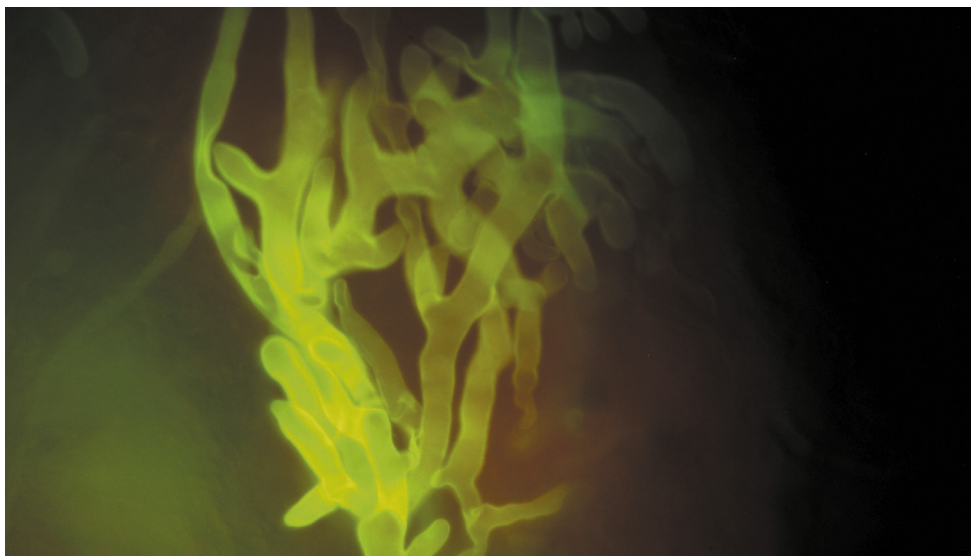


Рис. 13. *Rhizopus arrhizus* на агаре Сабуро



Рис. 14. Микроскопия *Rhizopus arrhizus*, 200



Рис. 15. Инкапсулированные клетки в препарате СМЖ, окраска тушью, х400

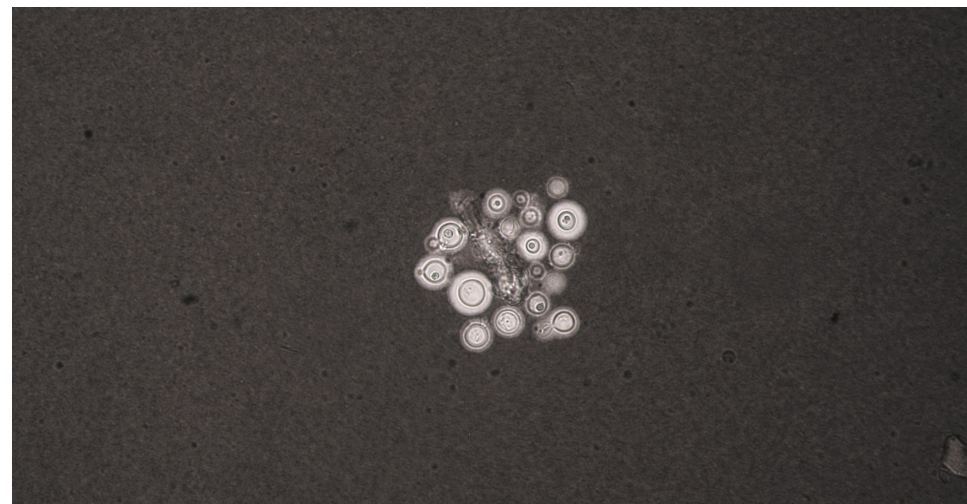


Рис. 16. Рост *C. neoformans* на агаре Сабуро



ПОДГОТОВЛЕНО КОЛЛЕКТИВОМ АВТОРОВ:

Попова Марина Олеговна,
Пинегина Ольга Николаевна, Николаев Илья Юрьевич,
Рогачева Юлия Александровна, Синяев Александр Альбертович,
Заграничнов Валентин Дмитриевич, Спиридонова Анна Анатольевна

Ссылка на цитирование



<https://elibrary.ru/pklmho>

Материал разработан в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
при поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Идея и концепция, сбор и обработка данных, первичный дизайн –
Попова М.О. (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Все права принадлежат ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Перед принятием решения необходимо ознакомиться с утвержденной в РФ инструкцией
по медицинскому применению соответствующего лекарственного препарата, актуальной на дату назначения,
а также полными версиями соответствующих клинических рекомендаций.

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша», 125196 Россия, Москва, ул. Лесная, дом 9. Бизнес-центр «Белые Сады»,
+7 (495) 139 95 00, info_russia@gilead.com