

Проблема инвазивных микозов в ревматологии (часть I)

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, М.В. Полянская, Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

В современной ревматологии проблема инвазивных микозов приобретает все большую актуальность. Отмечаются слабая настороженность врачей в отношении микозов у больных системными ревматическими заболеваниями, сложность прижизненной диагностики, трудности терапии. Значение данной проблемы существенно повышается в связи с активным внедрением в клиническую практику биологических агентов, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), что сопровождается нарастанием риска развития оппортунистических инфекций. В первой части обзора представлена информация о различных аспектах системного аспергиллеза, включая тактику его диагностики и рациональной терапии.

Ключевые слова: ревматические заболевания, аспергиллез, диагностика, лечение.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

THE PROBLEM OF INVASIVE MYCOSES IN RHEUMATOLOGY

(Part I)

B.S. Belov, O.N. Egorova, G.M. Tarasova, M.V. Polyanskaya, R.M. Balabanova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The problem of invasive mycoses is becoming ever more urgent in modern rheumatology. The fact that physicians are unalert to mycoses in patients with systemic rheumatic diseases and that there are difficulties in their lifetime diagnosis and treatment is noteworthy. The significance of this problem substantially increases with the active clinical introduction of biologicals, primarily tumor necrosis factor α inhibitors (infliximab, adalimumab, etanercept), which goes on concurrently with the increasing risk for opportunistic infections. Part I presents information on different aspects of systemic aspergillosis, including the tactics of its diagnosis and rational therapy.

Key words: rheumatic diseases, aspergillosis, diagnosis, treatment.

Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

Инфекционная патология по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем медицины, требующих внимания врачей различных специальностей, включая ревматологов. Инфекционные болезни нередко осложняют течение многих ревматических заболеваний (РЗ) и занимают 2—3-е место среди причин летального исхода у этих пациентов.

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту числа микотических инфекций. Дрожжевые и плесневые грибы входят в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клиниках, а в отделениях интенсивной терапии они занимают 5-е место (17,1%). Примерно 7% лихорадок неясного генеза бывает обусловлено грибами, а в онкогематологии частота инвазивных микозов достигает 50% [1].

Летальность при инвазивных микозах остается высокой. Даже при своевременной системной противогрибковой терапии примерно 40% больных погибают от инфекции, вызванной грибами рода *Candida*. При аспергиллезе летальность составляет около 70%, а у больных с сохраняющейся нейтропенией — 100% [2].

Проблема инвазивных микозов в ревматологии в современных условиях стоит весьма остро. В последние годы все чаще появляются отдельные сооб-

щения и серии наблюдений за пациентами, страдающими системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь системной красной волчанкой (СКВ), с развитием коморбидных инвазивных микозов (аспергиллез, кандидоз и др.). При этом к основным факторам риска возникновения инвазивных микозов при СКВ относят высокую степень активности болезни, гранулоцитопению, наличие бактериальной инфекции и применение антибиотиков, а также лечение глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессорами. Отмечается слабая настороженность врачей в отношении микозов у этих больных, сложность прижизненной диагностики, трудности терапии, что может быть обусловлено полиорганностью грибкового поражения [3—7].

Активное внедрение в клиническую практику биологических агентов, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α — ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), и нарастание в связи с этим риска развития оппортунистических инфекций существенно повышают значение проблемы инвазивных микозов в ревматологии. Поэтому так важно, чтобы ревматологи владели современной информацией о системных микозах, в частности об их диагностике и рациональной терапии.

Л Е К Ц И Я

Аспергиллез

Наиболее часто вызывается грибами *Aspergillus fumigatus*. В последние годы наблюдается рост частоты выделения других представителей — *A. flavus*, *A. niger*, *A. ferrens* и др. Споры этих грибов распространены повсеместно, их количество существенно возрастает в жаркую и влажную погоду. В большинстве случаев заражение происходит через верхние дыхательные пути, инфекция может проникать также через поврежденную кожу и кишечник.

Аспергиллы вызывают поражения, традиционно подразделяемые на инвазивные, сапрофитические и аллергические. К инвазивным формам относят поражение нижних дыхательных путей, синуситы, а также инфекции кожи и мягких тканей, которые могут представлять собой входные ворота для этиотропного агента. Может наблюдаться поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, других органов и тканей вследствие гематогенной диссеминации или непосредственного распространения из близко расположенных очагов. К сапрофитическим поражениям относят отомироз и легочную аспергиллему. Аллергические формы представлены аллергическим аспергиллезным синуситом и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Поражение легких наблюдается при аспергиллезе примерно в 90% случаев. В дебюте болезни у 1/3 больных инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) может быть асимптомным, и первые признаки появляются лишь при прогрессировании микоза. Наиболее ранние симптомы — кашель (вначале — сухой) и лихорадка, устойчивая к антибиотикам широкого спектра действия. В дальнейшем присоединяется одышка, появляются «плевральные» боли в грудной клетке (вследствие грибковой инвазии в сосуды, приводящей к множественным инфарктам легкого) и кровохарканье, обычно умеренное, хотя в отдельных случаях возможно и массивное. Следует иметь в виду, что на фоне терапии ГК температура тела может быть субфебрильной или нормальной, а болевой синдром минимально выраженным. Возможно развитие спонтанных легочных кровотечений, обусловленных формированием полостей распада в легких [8].

Рентгенография органов грудной клетки на ранних стадиях ИАЛ неспецифична. Обычно выявляют очаговые округлые уплотнения, предлежащие к плевре инфильтраты, напоминающие легочные инфаркты, образование полостей, редко — плевральный выпот. Гораздо большей информативностью обладает компьютерная томография (КТ), особенно высокого разрешения. Типичная КТ-картина ИАЛ — множественные узлы и симптом «венчика» или «ореола», представляющий собой зону разрежения вокруг очагового дефекта легочной ткани. Несколько позже появляется симптом «серпа» или «полумесяца», который представлен серповидным просветлением в обла-

сти узла за счет сжатия некротизированной ткани. Необходимо иметь в виду, что симптом «ореола» может встречаться при бронхоальвеолярной карциноме, облитерирующем бронхолите, эозинофильной пневмонии или других микозах [9, 10].

Как трактовать выделение *Aspergillus* из мокроты, зависит от иммунного статуса организма. У больных с нормально функционирующей иммунной системой выделение *Aspergillus spp.* из мокроты в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о колонизации, и антигрибковая терапия, как правило, им не показана, но для исключения ИАЛ должны быть проведены дополнительные исследования. У больных с иммунодефицитом выделение *Aspergillus spp.* из мокроты является важным показателем инвазивного процесса. В то же время отрицательный анализ мокроты отмечается у 70% больных с подтвержденным ИАЛ [11, 12].

«Золотым стандартом» диагностики ИАЛ остается гистологическое исследование биоптата легочной ткани, полученного при торакокопии или открытой биопсии. Однако гистологическое подтверждение не всегда возможно у тяжелых больных с иммуносупрессией, гранулоцитопенией или другими противопоказаниями к биопсии. У таких пациентов при наличии клинической симптоматики или новых инфильтратов в легких выделение *Aspergillus* из бронхоальвеолярного лаважа является достаточным для назначения терапии.

Важную роль в диагностике ИАЛ играет определение галактоманнового антигена. Галактоманнан является полисахаридным компонентом клеточной стенки и высвобождается во время роста *Aspergillus*. Сывороточный галактоманнан может быть обнаружен в среднем за 5—8 дней до появления первых клинических симптомов, изменений на рентгенограммах органов грудной клетки или получения положительных культур гриба.

По данным метаанализа исследований, оценивавших эффективность теста на галактоманнан для диагностики ИАЛ, чувствительность и специфичность его составили 71 и 89% соответственно. Отрицательное прогностическое значение колебалось в пределах 92—98%, положительное — 25—62%. Авторы делают вывод, что тест на галактоманнан в большей степени информативен у больных со злокачественными гемобластозами или реципиентов гематологических трансплантатов, чем у лиц, перенесших пересадку солидных органов, или больных без нейтропении [13]. Чувствительность и специфичность теста на галактоманнан могут изменяться при назначении некоторых препаратов. Ложноположительные реакции продемонстрированы у больных, получавших пиперацillin/тазобактам и амоксициллин/клавуланат, из-за наличия в составе этих антибиотиков галактоманна. Такие же реакции наблюдались в течение 5 дней после прекращения терапии β-лактамами. Чувстви-

Л Е К Ц И Я

тельность теста также снижается при проведении противогрибковой терапии.

При определении *Aspergillus*-ДНК в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных ИАЛ получены неоднозначные результаты — чувствительность 67—100 и 100%, специфичность — 55—95 и 65—92% для образцов бронхоальвеолярной жидкости и сыворотки крови соответственно [14—16]. Этот метод не показывает различия между колонизацией и активной инфекцией. Более того, ПЦР выполняется только в специализированных лабораториях и не может рассматриваться в качестве рутинного исследования.

Определение другого компонента грибковой стенки — 1,3-бета-D-глюкана — высокочувствительный и специфичный тест для выявления глубоких инвазивных микозов, включая кандидоз, фузариоз и аспергиллез, но его диагностическое значение у пациентов без нейтропении и у реципиентов аллогенных стволовых клеток, входящих в категории высокого риска ИАЛ, неясно.

Группой по изучению микозов Европейской организации по исследованию и лечению рака предложены критерии для диагностики инвазивных микозов [17]. Диагностические критерии для ИАЛ представлены в табл. 1. Подчеркивается, что категория «доказанного» диагноза может быть применена к любому пациенту. «Вероятный» и «возможный» диагнозы ИАЛ правомочны лишь у больных с иммунодефицитом.

Таблица 1. Диагностические критерии ИАЛ

Диагноз ИАЛ	Критерии
Доказанный	Выявление мицелия при гистологическом и цитологическом исследовании легочной ткани, полученной при пункционной биопсии, или наличие в биоптате соответствующих тканевых изменений, или высев <i>Aspergillus</i> -культуры из образцов, взятых в ходе стерильной процедуры из неизмененных отделов легких и участков, клинически и рентгенологически соответствующих инфекции (исключая бронхоальвеолярный лаваж)
Вероятный	Наличие факторов макроорганизма* + клинические критерии** + плюс микробиологические критерии***
Возможный	Наличие факторов макроорганизма* + клинические критерии**

*Факторы макроорганизма: нейтропения, пересадка гематопозитических стволовых клеток и солидных органов, онкологические заболевания, длительная и высокодозная ГК-терапия ($\geq 0,3$ мг/кг/сут в пересчете на преднизолон в течение >3 нед), лечение другими Т-клеточными иммуносупрессорами, включая циклоспорин, ингибиторы ФНО α , специфичные моноклональные антитела (например, алемтузумаб) или нуклеозидные аналоги в течение предыдущих 90 дней, хроническая гранулематозная болезнь, тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния.

**Клинические критерии — один из трех признаков, выявленных на КТ: а) плотный четко очерченный очаг (очаги) с симптомом «венчика» или без такового, б) симптом «полумесяца», в) образование полости.

***Микробиологические критерии: а) положительные на *Aspergillus* результаты цитологического, микроскопического или культурального исследований мокроты, бронхоальвеолярной жидкости, образцов, полученных при браш-биопсии, б) положительный тест на галактоманан в сыворотке или бронхоальвеолярной жидкости.

Лечение ИАЛ назначают сразу же при подозрении на инвазивный аспергиллез, т.е. до получения результатов культуральных исследований. Препаратом выбора является вориконазол, назначаемый во всех случаях ИАЛ. В ходе крупных проспективных рандомизированных исследований показано, что у больных ИАЛ, получавших вориконазол в качестве стартовой терапии, наблюдается значимо лучший ответ в течение 12 нед лечения, чем у леченных амфотерицином В (53 и 32% со-

ответственно), а также более высокая 12-недельная выживаемость (71 и 58% соответственно) [18].

Больным с нейтропенией вориконазол назначают внутривенно 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-го дня, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки. При улучшении клинического состояния больного после 7 дней терапии переходят на пероральный прием препарата 200 мг 2 раза в сутки. При отсутствии нейтропении (количество нейтрофилов $> 0,5 \cdot 10^9$) лечение рекомендуют начинать с пероральной формы [19].

Основное противопоказание для назначения вориконазола — печеночная порфирия. Также следует иметь в виду, что вориконазол является субстратом и ингибитором систем цитохромов P2C19, P2C9 и P3A4, поэтому возможно развитие нежелательных лекарственных взаимодействий с такими препаратами, как циклоспорин, варфарин, карбамазепин, терфенадин, рифампицин, статины и др.

При наличии противопоказаний к применению вориконазола в качестве препарата выбора при ИАЛ применяют каспофунгин. Амфотерицин В используют как препарат первого ряда при ИАЛ крайне редко из-за его недостаточной эффективности и высокой токсичности, прежде всего нефротоксичности, вероятность развития которой связана с суммарной дозой препарата.

Если через 7 дней лечения у больного ИАЛ при КТ наблюдается отрицательная динамика в легких (увеличение первичного очага или появление новых

очагов) и при этом сохраняется лихорадка, к вориконазолу добавляют каспофунгин или при его отсутствии — амфотерицин В. При стабилизации процесса (уменьшение числа очагов на 50%) терапию вориконазолом продолжают.

Критериями отмены антимикотиков при ИАЛ являются отсутствие клинических проявлений инфекции и регрессия очагов при КТ легких. Длительность курса лечения — 1—3 мес.

Л Е К Ц И Я

Иммуномодулирующая терапия (колониестимулирующий фактор, интерферон γ) может быть назначена с целью снижения степени иммуносупрессии и как дополнение к противогрибковому лечению ИАЛ.

При развитии ИАЛ у больных СКВ, ревматоидным артритом (РА) и другими системными РЗ требуется модификация терапии основного заболевания. Цитостатики и ингибиторы ФНО α целесообразно временно отменить, а дозу ГК (при невозможности их отмены) снизить до минимальной, позволяющей контролировать активность воспалительного процесса. К сожалению, отсутствие исследований, посвященных профилактике и лечению ИАЛ у таких больных, не позволяет дать конкретные рекомендации.

Хронический некротизирующий аспергиллез легких (ХНАЛ) — особая форма легочного аспергиллеза, характеризующаяся медленно прогрессирующим течением, низкой частотой инвазии и диссеминации возбудителя в другие органы. ХНАЛ обычно развивается у лиц зрелого и пожилого возраста с фоновыми хроническими заболеваниями легких (хронические обструктивные заболевания, перенесенный туберкулез, последствия операций и др.), а также у пациентов с умеренным иммунодефицитом на фоне сахарного диабета, алкоголизма, ревматических заболеваний (РА, анкилозирующий спондилоартрит), а также при длительной терапии ГК в низких дозах.

Основные жалобы у пациентов с ХНАЛ — лихорадка, снижение массы тела, недомогание, быстрая утомляемость, длительный продуктивный кашель и кровохарканье, которые варьируют от малой до средней степени выраженности. Изредка наблюдается асимптомное течение.

При рентгенографии и КТ органов грудной клетки обычно выявляют уплотнение и утолщение плевры с формированием полостей в верхних долях легких вплоть до образования бронхоплевральной фистулы.

Диагностическая ценность бронхиальной или чрескожной пункционной биопсии относительно

Таблица 2. Диагностические критерии ХНАЛ

Диагностические критерии

Клинические:

длительные (>1 мес) легочные или системные симптомы, включая по крайней мере один из следующих: потерю массы тела, продуктивный кашель, кровохарканье

Рентгенологические:

полостные легочные поражения с наличием паракавитарных инфильтратов; образование новых полостей и увеличение их размеров со временем

Лабораторные:

повышенный уровень маркеров воспаления (СОЭ, СРБ). Выделение *Aspergillus spp.* из легочной или плевральной полости или положительная реакция преципитации на *Aspergillus*. Исключение других легочных патогенов (с помощью микробиологических и серологических исследований), включая микобактерии и эндемические грибы, которые могут вызывать схожую симптоматику

низкая, поэтому их проводят редко. У больных ХНАЛ часто имеет место поздняя диагностика, что ведет к повышению морбидности и летальности. В связи с этим для ранней диагностики чрезвычайно важен высокий «индекс настороженности» врача, особенно, при наличии характерных клинических и рентгенологических проявлений.

В табл. 2 представлены диагностические критерии ХНАЛ, которые могут быть полезны для раннего распознавания болезни и улучшения прогноза у этих пациентов [20].

В соответствии с рекомендациями экспертов Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America — IDSA), наиболее обоснованным подходом к терапии ХНАЛ является назначение пероральных форм итраконазола в дозе 400 мг/сут. Вориконазол также является эффективным, но публикаций о его применении при данной форме аспергиллеза значительно меньше. Пероральные формы препарата предпочтительнее из-за необходимости длительных курсов лечения (до 24 нед) [21].

Аспергиллема (грибной комок) — самая частая и наиболее распознаваемая форма легочных поражений, вызванных грибами *Aspergillus*. Она состоит из мицелия гриба, воспалительных клеток, фибрина, слизи и тканевого детрита. Обычно развивается в уже сформированной полости в легком. Образование аспергиллем описано у больных туберкулезом (наиболее часто), саркоидозом, бронхоэктатической болезнью, анкилозирующим спондилитом, новообразованиями и легочными инфекциями [22, 23].

В ряде случаев аспергиллема протекает асимптомно. При наличии клинических симптомов ведущим является кровохарканье. Возможно развитие жизнеугрожающих кровотечений из бронхиальных сосудов. Реже наблюдаются кашель, одышка и лихорадка, что в большей степени может быть связано с фоновой легочной патологией или бактериальной суперинфекцией в полости легкого. При рентгенографии легочная аспергиллема представляет собой круглое, иногда подвижное образование с округлой или овальной полостью и воздушным мениском по периферии. Подобные рентгенологические проявления могут наблюдаться при других заболеваниях, например при гематоме, опухолях, абсцессе, эхинококкозе и гранулематозе Вегенера, причем аспергиллема может сочетаться с ними [24]. Выделение культуры *Aspergillus* из мокроты возможно лишь в 50% случаев [25]. Результаты исследования сывороточных IgG-антител к *Aspergillus* могут быть отрицательными при лечении ГК. Противогрибковая терапия с использованием итраконазола, вориконазола и, возможно, позаконазола может давать благоприятный результат при сравнительно минимальном риске. Отдельным больным с единичной аспергиллемой может быть показана хирургическая резекция или внутриполостная противогрибковая терапия.

Л Е К Ц И Я

Одно из тяжелейших осложнений ИАЛ — поражение ЦНС, летальность при котором превышает 90%. В литературе имеются описания случаев развития аспергиллезной патологии ЦНС у больных СКВ [26, 27]. В отличие от кандидоза и криптококкоза ЦНС для аспергиллеза более характерны очаговые неврологические поражения и судорожный синдром. При диссеминации инфекции из околоносовых пазух, особенно из решетчатой кости, в процесс могут быть вовлечены лобные и височные доли головного мозга, кавернозный синус и даже внутренняя сонная артерия. Обнаружение антигена галактоманна в спинномозговой жидкости улучшает достоверность диагностики и помогает избежать инвазивных процедур для гистологической верификации диагноза. Для лечения данной формы аспергиллеза наиболее предпочтительным является вориконазол, эффективность которого была продемонстрирована в ряде исследований. Высокий уровень смертности при этой патологии в дополнение к антимикотической терапии обуславливает необходимость хирургической резекции пораженных участков [21]. Предложены и другие методы терапии, в том числе более высокие дозы одного антимикотика, комбинации противогрибковых препаратов, иммуномодуляторы [28]. Однако нет данных проспективных контролируемых клинических исследований, доказывающих преимущества указанных методов перед стандартной монотерапией.

Очаговый внелегочный инвазивный аспергиллез может протекать как инфекционное поражение определенного органа или же быть проявлением диссеминированной инфекции. Опираясь на результаты рандомизированных исследований, эксперты IDSA рекомендуют для стартовой терапии внелегочных форм ИА использовать вориконазол. При назначении аль-

тернативных препаратов можно руководствоваться принципами лечения ИАЛ.

Первичная профилактика подразумевает назначение противогрибковых препаратов больным, у которых нет симптомов грибковой инфекции, но эпидемиологический профиль свидетельствует о высокой вероятности инвазивного аспергиллеза. Однако выделение групп риска для профилактики развития этой инфекции по-прежнему остается одной из проблем. Применительно к ревматологии сюда могут быть отнесены больные, получающие ГК-терапию в высоких дозах (1 мг/кг преднизолона в сутки не менее 2—3 нед), цитотоксики и ингибиторы ФНО α , но рекомендации, касающиеся конкретных доз и схем, на сегодня отсутствуют. У пациентов с гематологическими заболеваниями, сопровождающимися нейтропенией, определенное влияние на снижение частоты инвазивного аспергиллеза оказывал итраконазол, назначаемый внутривенно и *per os* в виде раствора, однако использование этого препарата ограничено из-за его дозозависимой токсичности. В настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные применению вориконазола с профилактической целью, но окончательные результаты пока не опубликованы.

В заключение отметим, что появление новых противогрибковых препаратов с большей активностью и лучшей переносимостью позволило значительно улучшить исходы лечения больных с риском возникновения тяжелой аспергиллезной инфекции. Однако существует еще много вопросов, требующих решения, в частности разработка способов раннего выявления инфекционного процесса, оценка исходов заболевания, лечение прогрессирующей или рефрактерной аспергиллезной инфекции, а также выделение групп пациентов, у которых профилактика аспергиллеза была бы наиболее эффективной [21].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pauw B. Epidemiology and frequency of systemic fungal infections In: Serious Candida infections: diagnosis, treatment, and prevention Ed V.Pauw, G.Bodey 1998; 1P3.
2. Bodey J.P. Цит. по: Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Инфекции и антимикробная тер 2000;6:184—9.
3. Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г., Макаров К.В. и др. Аспергиллез при системной красной волчанке. Науч-практич ревматол 2007;4:81—8.
4. Garrett D.O., Jochimsen E., Jarvis W. Invasive Aspergillus spp infections in rheumatology patients. J Rheumatol 1999;26(1):146—9.
5. Katz A., Ehrenfeld M., Livneh A. et al. Aspergilliosis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1996;26(3):635—40.
6. Chen H.S., Tsai W.P., Leu H.S. et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. Rheumatology 2007;46(3):539—44.
7. Kim H.J., Park Y.J., Kim W.U. et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. Lupus 2009;18(7):661—6.
8. Zmeili O.S., Soubani A.O. Pulmonary aspergilliosis: a clinical update. QJM 2007;100(6):317—34.
9. Gaeta M., Blandino A., Scribano E. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. J Thorac Imaging 1999;14(2):109—13.
10. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergilliosis. Med Mycol 2005;43 (Suppl 1):147—54.
11. Yu V.L., Muder R.R., Poorsattar A. Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergilliosis. Results from a three-year prospective study. Am J Med 1986;81(2):249—54.
12. Tang C.M., Cohen J. Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. J Clin Pathol 1992;45(1):1—5.
13. Pfeiffer C.D., Fine J.P., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergilliosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2006;42(10):1417—27.
14. Hizel K., Kokturk N., Kalkanci A. et al. Polymerase chain reaction in the diagnosis of invasive aspergilliosis. Mycoses 2004;47(7):338—42.
15. Buchheidt D., Baust C., Skladny H. et al. Detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. Clin Infect Dis 2001;33:428—35.
16. Halliday C., Hoile R., Sorrel T. et al. Role prospective screening of blood for invasive aspergilliosis by polymerase chain reaction in febrile neutropenic recipients of haematopoietic stem cell transplants and patients with acute leukaemia. Br J Haematol 2006;132:478—86.
17. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813—21.
18. Herbrecht R., Denning D.V., Patterson T.F.

et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408—15.

19. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008;2:96—142.

20. Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R. et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3):265—80.

21. Walsh T.J., Anaisie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice

guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327—60.

22. Kauffman C.A. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet* 1996; 347: 1640.

23. Zizzo G., Castriota-Scanderbg A., Zarrelli N. et al. Pulmonary aspergillosis complicating ankylosing spondylitis. *Radiol Med* 1996; 91:817—8.

24. Le Thi Huong D., Wechsler B., Chamuzeau J.P. et al. Pulmonary aspergilloma complicating Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:260.

25. McCarthy D.S., Pepys J. Pulmonary aspergilloma—clinical immunology. *Clin Allergy* 1973;3:57—70.

26. Lammens M., Robbrecht W., Waer M. et al. Purulent meningitis due to aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(1):39—43.

27. Gaubitz M., Moskopp D., Fegeler W. et al. Cerebral aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;10:2518—9.

28. Clemons K.V., Espiritu M., Parmar R. et al. Comparative efficacies of conventional amphotericin B, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4867—75.

Ревматоидная кисть (часть I)

Ю.А. Олюнин, А.В. Смирнов
НИИ ревматологии РАМН, Москва

На ранней стадии симптоматика ревматоидного артрита (РА) представлена в основном признаками воспаления синовиальной оболочки суставов. При осмотре отмечаются изменение конфигурации суставов, локальная болезненность при пальпации, а также нарушение функции. Одним из самых ранних и характерных рентгенологических проявлений полиартрита является околосуставной остеопороз (ОП). К числу важнейших рентгенологических симптомов следует отнести сужение суставных щелей. Оно отражает деструкцию суставного хряща и учитывается при оценке прогрессирования патологического процесса. Наиболее типичный признак РА — эрозии костей — сравнительно редко возникают в начале болезни и являются неблагоприятным прогностическим признаком. Прогрессирование РА со временем приводит к деструкции суставного хряща и костей, поражению связок и сухожилий. Несостоятельность связочного аппарата может вызвать возникновение тыльного подвывиха лучевой кости. На поздней стадии РА эрозии костей выявляются практически у всех больных. Это — наиболее характерный рентгенологический симптом полиартрита. Обширные и множественные деструктивные изменения суставов сопровождаются формированием типичных для РА множественных подвывихов, вывихов и контрактур суставов. Помимо деструктивных изменений в суставах, большинство деформаций связано с сухожильной и связочной разболтанностью и разрывами в них, а также с перестройкой нормального мышечного натяжения вокруг одного или более суставов. На поздних стадиях РА происходит и анкилозирование суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кисть, тендовагинит, околосуставной остеопороз, сужение щелей суставов, ульнарная девиация, эрозии костей, анкилозы суставов, синдром запястного канала.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин yuryaolyunin@yandex.ru

THE RHEUMATOID HAND (Part I)

Yu. A. Olyunin, A. V. Smirnov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Early rheumatoid arthritis (RA) is mainly presented as the signs of articular synovial membrane inflammation. Examination reveals the changed outline of joints, their dysfunction, and local palpatory tenderness. Juxta-articular osteoporosis is one of the earliest and characteristic X-ray manifestations of polyarthritis. Its most important X-ray symptoms should include joint space narrowing. It reflects articular cartilage destruction and it is taken into account in evaluating the progression of a pathological process. The most typical sign of RA is bone erosions that comparatively rarely occur at the onset of the disease and are a poor predictor.

Progression of RA leads to articular cartilage and bone destruction and ligament and tendon damage over time. Incompetence of the ligamentous apparatus may cause dorsal subluxation of the radius. In late RA, bone erosions are detectable in practically all patients. This is the most characteristic X-ray symptom of polyarthritis. Extensive and multiple destructive changes in the joints are accompanied by the development of their multiple subluxations, dislocations, and contractures. In addition to destructive changes in the joints, most deformities are associated with their tendinous and ligamentous looseness and ruptures and with the rearrangement of normal muscle tension around one joint or more. Articular ankylosis occurs in late RA.

Key words: rheumatoid arthritis, hand, tendovaginitis, juxta-articular osteoporosis, joint space narrowing, ulnar deviation, bone erosions, articular ankyloses, carpal tunnel syndrome.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin yuryaolyunin@yandex.ru

Ранний артрит

Поражение кисти занимает особое место в клинической картине хронических заболеваний суставов. С одной стороны, своеобразие ее изменений имеет большое значение для диагностики, с другой — связанные с ни-

ми нарушения могут приводить к выраженной функциональной недостаточности и значительному снижению качества жизни больных. Воспаление суставов кистей — типичное проявление системных ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита (РА).