

Микотические инфекции в ревматологии

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проблема инвазивных микозов становится все более актуальной в современной ревматологии. Отмечаются сложности прижизненной диагностики и трудности терапии микозов у больных с ревматическими заболеваниями. Значимость данного вопроса существенно повышается в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. В статье представлены основные данные о клинике, диагностике и терапии наиболее часто встречающихся микозов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; микозы; кандидоз; аспергиллез; гистоплазмоз; пневмоцистоз; диагностика; лечение.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Микотические инфекции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(2):18–24.

Mycotic infections in rheumatology

Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Invasive mycoses are becoming a more relevant problem in modern rheumatology. There are difficulties in the lifetime diagnosis and treatment of mycoses in patients with rheumatic diseases. The significance of this issue increases considerably due to the active clinical introduction of biological agents. The paper provides general information on the clinical presentation, diagnosis, and therapy of the most common mycoses.

Keywords: rheumatic diseases; mycoses; candidiasis; aspergillosis; histoplasmosis; pneumocystosis; diagnosis; treatment.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Mycotic infections in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(2):18–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-18-24>.

В современной ревматологии вопросы инфекционной патологии по-прежнему актуальны. Коморбидные инфекции различной природы и локализации нередко отягощают течение ряда ревматических заболеваний (РЗ) и являются одной из наиболее частых причин летальных исходов.

Важной клинической проблемой за последние десятилетия стали инфекции, обусловленные микроскопическими грибами, — микозы. Дрожжевые и плесневые грибы входят в первую десятку патогенов, которые наиболее часто выявляют в клиниках. Они также становятся причиной около 7% лихорадок неясного генеза. В течение первого десятилетия XXI в. частота кандидемии в европейских странах составила 0,59 на 10 тыс. населения и 11 на 10 тыс. госпитализированных больных. Даже при своевременно начатой антимикотической терапии инвазивного кандидоза больничная летальность достигает 43%. Среди пациентов с инвазивным аспергиллезом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, показатели смертности колеблются от 45 до 95% [1, 2].

В последнее время нередко публикуются сообщения о развитии коморбидных микозов у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь с системной красной волчанкой (СКВ). Частота инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у этих пациентов составляет 0,29–3,24%. Как правило, ИГИ развиваются в первые 2 года после начала болезни (39% — в течение первого года) на

фоне высокой активности процесса (индекс SLEDAI=11). На момент начала ИГИ поражение почек имелось у 87% больных СКВ, ЦНС — у 19%, легких — у 34%, гематологические и иммунологические нарушения — у 67 и 90% соответственно. 90% больных получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 30 мг/сут в пересчете на преднизолон (из них 34% — в дозе ≥60 мг/сут). У 21% больных в ближайшем анамнезе фигурировала пульс-терапия ГК. Более чем у половины больных проводилась терапия цитотоксическими препаратами, включая азатиоприн, циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил и др. Показатели летальности колебались от 25 до 70% [3].

В публикации японских авторов подчеркиваются диагностические трудности, возникающие у пациентов, страдающих аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [4]. Помимо этого, ревматологи могут столкнуться с рядом «подводных камней» при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом или инфекционным эндокардитом (ИЭ) грибковой этиологии, протекающим с поражением как нативных (естественных), так и протезированных сердечных клапанов.

Значимость проблемы микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некро-

ЛЕКЦИЯ

за опухоли α (иФНО α). Применение этих средств ассоциировалось с повышением риска развития оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [5].

Цель настоящей статьи — ознакомить ревматологов с актуальной информацией, касающейся клинической картины, диагностики и подходов к рациональной терапии некоторых наиболее часто встречающихся микозов.

Кандидоз

В современных условиях грибы рода *Candida* являются наиболее частыми возбудителями микотических инфекций. Они способны вызывать широкий диапазон поражений — от безобидных заболеваний кожи и слизистых оболочек до инвазивных процессов с поражением практически любого органа и развитием клинической ситуации, угрожающей жизни.

Нарастание числа инвазивных методов обследования и лечения, особенно с длительным пребыванием инородных предметов в кровяном русле, а также все более широкое применение иммуносупрессивных средств, в том числе у пациентов с РЗ, привело к тому, что грибы рода *Candida* стали одним из основных оппортунистических микроорганизмов, вызывающих госпитальные инфекции. По сути «инвазивный кандидоз — это болезнь медицинского прогресса» [6].

Об актуальности проблемы кандидоза в ревматологии свидетельствуют, в частности, данные испанского регистра

Общепринятая классификация рассматриваемой патологии отсутствует. С точки зрения клинициста, принципиально важно различать поверхностный (кожа и слизистые оболочки) и глубокий (кандидемия, острая и хроническая диссеминированные формы, моноорганное поражение) кандидоз. Локальные проявления кандидоза, например, кожно-слизистые, эзофагит и кандидурия, как правило, не представляют угрозы для жизни и не прогрессируют до стадии гематогенной диссеминации. Тем не менее присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза.

При кандидозном остеомиелите в процесс вовлекаются преимущественно поясничные позвонки, значительно реже — трубчатые кости. Поражение суставов (чаще коленного или тазобедренного) протекает по типу классического септического артрита с типичными изменениями синовиальной жидкости (мутная, густая, серовато-желтого или кровянистого цвета, большой аморфный осадок, лейкоцитоз $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ с нейтрофилезом $\geq 85\%$, низкое содержание глюкозы и высокий уровень лактатов). Кандидозную этиологию артрита верифицируют при высеве возбудителя из синовиальной жидкости.

В структуре грибковых возбудителей ИЭ на долю *Candida spp.* приходится 53–68% случаев. Определен ряд значимых факторов риска для кандидозного ИЭ (табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление ИЭ, вызванного *Candida* и иными возбудителями, в ходе проспективного когортного исследования [9]

Показатель	Кандидозный ИЭ, %	Негрибковый ИЭ, %	p
Клапанные протезы	48,5	19,6	0,0005
Катетеры центральных вен	21,2	4,4	<0,0001
ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи	51,5	25,8	0,0009
ИЭ в анамнезе	21,2	7,8	0,005
Показания для хирургического лечения:			
абсцесс миокарда	46,7	22,2	0,026
риск эмболии	40	19,7	0,05
стойко позитивная гемокультура	33,3	9,9	0,003
Госпитальная летальность	30,3	17,1	0,046

биологических препаратов BIOBADASER, в соответствии с которыми частота грибковых инфекций у больных ревматоидным артритом (РА), принимавших иФНО α , составила 6,2%, из них 70% случаев были обусловлены грибами рода *Candida* [7].

В настоящее время в качестве одного из перспективных подходов к лечению иммуновоспалительных заболеваний рассматривается ингибирование биологических эффектов интерлейкина 17 (ИЛ17). Разработаны, проходят клинические испытания и активно внедряются в клиническую практику несколько моноклональных антител к данному цитокину (секукинумаб, бродалумаб, икзекизумаб). Однако следует отметить, что ИЛ17 играет ведущую роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение этих препаратов может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций [8].

При грибковом ИЭ аортальный клапан поражается в 44% случаев, митральный — в 26%, трикуспидальный — в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3:1. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные диагностические трудности. Характерной особенностью грибкового ИЭ является высокая частота развития артериальных эмболий с преимущественным поражением мозговых и бедренных артерий. В подобных ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев. При эхокардиографии (ЭхоКГ), как правило, выявляют крупные рыхлые гетерогенные вегетации диаметром 2 см и более. Наличие гиперэхогенных гетерогенных паравальвулярных очагов в сочетании с клапанными вегетациями с наибольшей вероятностью свидетельствует о формировании миокардиального

ЛЕКЦИЯ

абсцесса и является дополнительным аргументом в пользу диагноза кандидозного ИЭ.

Лабораторная диагностика инвазивного кандидоза базируется на обнаружении дрожжевых клеток в биоптатах или аспиратах либо в культуре из стерильного в норме очага. Выделение *Candida spp.* с кожи или слизистых оболочек значительно чаще свидетельствует о колонизации.

Несмотря на большое число исследований по валидации и пригодности использования серологических маркеров для оценки риска кандидемии и инвазивного кандидоза, их место в рутинной практике до конца не определено. Это связано с умеренной чувствительностью указанных методик, гетерогенностью популяций в проведенных исследованиях, проблемами с определением пограничных значений, вариабельностью результатов при разных видах возбудителя и т. д. Среди методов быстрой серологической диагностики, так называемых ранних диагностических тестов, выделяют определение антигена маннана и антител к маннану, а также β -D-глюкана и антител к ростовым трубкам *Candida albicans* [10].

Лечение кандидемии у больных без нейтропении начинают с удаления всех венозных катетеров. В соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2016 г. выбор антифунгального препарата должен проводиться с учетом применения азолов или эхинокандинов в ближайшем анамнезе, сведений о непереносимости антимикотиков, доминирующих видах *Candida* в данном регионе и конкретном клиническом учреждении, тяжести заболевания, сопутствующей патологии, наличии признаков вовлечения в процесс ЦНС, сердечных клапанов и/или других внутренних органов. Решающее значение имеет раннее начало противогрибковой терапии, поскольку задержка лечения сопряжена с более высокими показателями летальности. Препараты выбора — эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), альтернативное средство — вориконазол. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием флуконазола при наличии чувствительности возбудителя к препарату. Амфотерицин В (АмВ) назначают при непереносимости или недоступности других препаратов. Антифунгальную терапию при кандидемии продолжают по меньшей мере в течение 2 нед после ликвидации клинических признаков сепсиса и от момента выявления последней *Candida*-положительной гемокультуры [11].

Развитие кандидемии и инвазивного кандидоза при РЗ является несомненным показанием для прерывания лечения ГИБП (в первую очередь иФНО α) и цитотоксиками (ЦФ, метотрексат — МТ и т. д.). Доза ГК по возможности должна быть снижена до поддерживающей. Пациентам с РЗ, протекающими без нейтропении, эмпирическая противогрибковая терапия показана при сочетании следующих признаков:

а) лихорадка неясного генеза длительностью более 4–6 дней, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия;

б) распространенная (>1 локализации) поверхностная колонизация *Candida spp.*;

в) наличие ≥ 2 факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза (длительно стоящий венозный катетер, хирургические вмешательства на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, лечение ГК или иммуносупрессорами).

Основа лечения кандидозного остеомиелита — сочетание хирургической санации инфекционного очага с назначением флуконазола (400 мг/сут) в течение 6–12 мес. Адекватный дренаж является важным для успешного лечения кандидозного артрита. Поражение тазобедренного сустава требует открытого дренирования. Схемы лечения: а) флуконазол 400 мг/сут; б) эхинокандины (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин) в первые 2 нед с дальнейшим переходом на пероральный прием флуконазола. Учитывая достаточные концентрации этих препаратов в синовиальной жидкости при парентеральном применении, их внутрисуставное введение нецелесообразно. Использование липосомальной формы АмВ рассматривается в качестве менее привлекательной альтернативы. Длительность лечения — не менее 6 нед. Кандидозное поражение суставного протеза, как правило, требует репротезирования после ликвидации очага инфекции и очищения полости сустава.

Схемы выбора для лечения кандидозного ИЭ — липосомальная форма АмВ (3–5 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозином (100 мг/сут в 4 введения) или эхинокандины в высоких дозах (каспофунгин 150 мг/сут или микафунгин 150 мг/сут или анидулафунгин 200 мг/сут) с последующим переходом на пероральный прием флуконазола (400–800 мг/сут). При возбудителях, устойчивых к флуконазолу, переходят на пероральный прием вориконазола (200–300 мг дважды в сутки) или позаконазола 300 мг/сут. При этом, учитывая высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений (эмболия магистральных артерий, абсцесс миокарда, прогрессирующая недостаточность кровообращения), в ранние сроки требуется хирургическое вмешательство — протезирование пораженного сердечного клапана. В послеоперационном периоде продолжают терапию стартовым препаратом или назначают флуконазол в суточной дозе 400–800 мг внутрь. Длительность лечения после операции должна составлять не менее 6 нед. Однако в связи с высокой частотой как ранних, так и поздних рецидивов заболевания, достигающей 30% (особенно при ИЭ, обусловленном *C. albicans*), в считается целесообразным длительный прием флуконазола в течение 2–2,5 лет с периодическим проведением контрольных микробиологических и серологических исследований [12].

В отличие от «противогрибковой профилактики», применяемой достаточно широко, а нередко бессистемно и безосновательно, предупреждающая (pre-emptive) терапия при высоком индексе колонизации *Candida spp.* у пациентов без нейтропении и признаков системной инфекции в значительной степени ограничивает круг больных, действительно нуждающихся в применении антимикотиков, препятствуя распространению резистентных штаммов. Подобный подход в ревматологии вполне оправдан. В настоящее время с учетом повышенной склонности к развитию кандидоза при лечении ингибиторами ИЛ17 рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования пациентов-кандидатов в отношении инфицирования *Candida spp.* и при необходимости — курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол (табл. 2).

Аспергиллез

Основные возбудители инвазивного аспергиллеза — *Aspergillus fumigatus* (около 90%), *Aspergillus flavus* (около 10%)

ЛЕКЦИЯ

Таблица 2. Схемы превентивного лечения поверхностных форм кандидоза [8, 11]

Локализация кандидоза	Доза флуконазола	Режим терапии
Ротоглоточный	100–200 мг/сут	7–14 дней
Пищеводный: острый рецидивирующий	200–400 мг/сут 100–200 мг	3 раза в неделю
Вульвовагинальный: острый острый выраженный рецидивирующий	150 мг 150 мг 150 мг	Однократно Каждые 72 ч (всего 2–3 дозы) Индукционная местная терапия (миконазол, клотримазол) 10–14 дней или флуконазол 150 мг внутрь каждые 72 ч (всего 3 дозы), затем флуконазол 150 мг внутрь ежедневно в течение 6 мес

и *Aspergillus niger* (около 1–2%). Выраженность и тяжесть заболевания зависят от степени иммуносупрессии. При инвазивном аспергиллезе у 90% больных первично поражаются легкие, у 5–10 — придаточные пазухи носа. Вследствие гематогенной диссеминации могут вовлекаться любые органы, включая головной мозг (7–20%), глаза, кожу, почки. При поражении опорно-двигательного аппарата наиболее частыми очагами аспергиллеза являются позвонки (34%), длинные трубчатые кости и преимущественно коленные суставы (17%) [13]. Имеются описания случаев изолированного аспергиллеза моноартрита с сопутствующим остеомиелитом. *Aspergillus spp.* являются причиной 20–25% случаев грибкового ИЭ. Диагноз ставят на основании рентгенологических признаков инвазивного микоза, а также данных ЭхоКГ, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения. Важную роль в диагностике играет определение галактотоманнанового антигена. Галактотоманнан является полисахаридным компонентом клеточной стенки и высвобождается во время роста *Aspergillus*. В сыворотке галактотоманнан может быть обнаружен за 5–8 дней до появления первых клинических симптомов, изменений на рентгенограммах органов грудной клетки или получения положительных результатов культуральных исследований.

Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза — вориконазол, назначаемый в дозе 6 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 12 ч в течение первых суток, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 ч или 200 мг 2 раза в сутки *per os*. В качестве альтернативы у клинически стабильных пациентов может быть применен итраконазол 600 мг/сут в течение 4 дней, затем по 400 мг/сут (эта же схема используется для профилактики инвазивного аспергиллеза). При неэффективности или непереносимости перечисленных антимикотиков назначают каспофунгин 70 мг в первые сутки, затем по 50 мг/сут. Терапию продолжают в течение 2–6 мес до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования рентгенологических признаков. При аспергиллезном артрите наряду с медикаментозной терапией активно применяют хирургическое лечение (дебридмент, дренирование). При инфицировании суставных имплантатов проводят замену суставно-

го протеза. В плане первичной профилактики предполагается назначение антимикотических препаратов больным, у которых признаки грибковой инфекции отсутствуют, но эпидемиологический профиль указывает на высокую вероятность инвазивного аспергиллеза. Применительно к ревматологии сюда могут быть отнесены больные, получающие ГК в высоких дозах (1 мг/кг преднизолона в сутки не менее 2–3 нед), цитотоксики и иФНОα, но рекомендации, касающиеся конкретных доз и схем, на сегодняшний день отсутствуют. Как подчеркивают эксперты IDSA, выделение групп пациентов, у которых профилактика была бы наиболее эффективной, является одним из важнейших направлений будущих исследований в данной области [14].

Кокцидиоидомикоз

Возбудители — эндемичные диморфные грибы *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*. В ретроспективном исследовании, проведенном в эндемичном по кокцидиоидомикозу юго-западном регионе США, было выявлено 44 случая этой инфекции у пациентов с РЗ. При этом у 33 из них был РА, у 4 — анкилозирующий спондилит, у 3 — псоритический артрит, у 4 — прочие РЗ. На момент диагностики кокцидиоидоза 11 больных получали ГИБП, 8 — синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), 25 — ГИБП + сБПВП. При этом инфликсимаб (ИНФ) использовал 21 пациент, адалимумаб (АДА) — 8, этанерцепт (ЭТЦ) — 6, абатацепт — 1. Среди сБПВП чаще назначали МТ (26 случаев), реже — азатиоприн (5) и лефлуномид (2). Наиболее частой комбинированной схемой лечения было сочетание ИНФ с МТ (11 случаев) [15].

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. Через 1–3 нед после инфицирования в 30% случаев наблюдается первичный легочный кокцидиоидоз, сопровождающийся повышением температуры тела, непродуктивным кашлем, развитием многоформной или узловой эритемы на конечностях и туловище. Характерны симметричные артралгии с преимущественным вовлечением суставов кистей и стоп. Указанная симптоматика в большинстве случаев купируется без лечения. У 5–10% больных развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать внелегочные проявления заболевания. Поражения кожи в виде язв или веррукозных изменений чаще отмечаются на лице. Встречаются крупные подкожные абсцессы различной локализации. В 25–40% случаев наблюдается остеомиелит (нередко бессимптомный) с преимущественным поражением позвонков, ребер, костей черепа. Возможно развитие септического артрита, обычно коленного сустава. Менингит — основной и наиболее тяжелый вариант поражения ЦНС. Диагноз ставят на основании клинических или рентгенологических (КТ, МРТ и др.) признаков локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. immitis* или *C. posadasii* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или с помощью серологических методов. При бессимптомном течении

ЛЕКЦИЯ

антимикотики не показаны. При осложненном течении применяют итраконазол 400 мг/сут или флуконазол 400–800 мг/сут. В качестве первичной профилактики у больных с РЗ, проживающих в эндемичных регионах, рекомендуется проведение серологических исследований на кокцидиоз перед назначением ГИБП (в частности, иФНОα) с дальнейшим клиническим и, при необходимости, лабораторным мониторингом [16].

Гистоплазмоз

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Histoplasma capsulatum*. Заболевание широко распространено в Африке и отдельных регионах Северной Америки (особенно в штате Огайо и долине реки Миссисипи). Описано более 100 случаев развития этой инфекции у больных с РЗ на фоне лечения ИНФ, АДА и ЭТЦ [17, 18].

Как правило, симптомы инфекции появлялись в первые 6 мес после начала терапии иФНОα и включали лихорадку, слабость, кашель, быстрое снижение массы тела, одышку, тромбоцитопению, нейтропению и рентгенологические признаки диффузного интерстициального пневмонита. У 5–15% больных, преимущественно женщин, отмечаются артралгии/артриты, а также узловая или полиморфная эритема. В 70% случаев наблюдается диссеминированная форма гистоплазмоза, на фоне которого возможно развитие панникулита и очагового миозита. Американскими авторами описано 14 случаев гистоплазмозного ИЭ, для которого были характерны преобладание больных мужского пола (100%), высокая частота фоновой сердечной патологии (в том числе протез аортального клапана — у 71% больных) и необходимости кардиохирургического лечения (у 79%) [19].

Диагноз верифицируют на основании клинических и/или рентгенологических (КТ, МРТ и др.) признаков легочной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микотическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительных результатов серологического исследования. При прогрессирующем остром легочном гистоплазмозе назначают АмВ по 0,5–0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5–2,5 г или итраконазол по 200–400 мг/сут в течение 6–12 нед; при хронических формах сроки лечения итраконазолом увеличиваются до 12–24 мес.

Криптококкоз

Возбудителями являются дрожжевые грибы *Cryptococcus spp.*, в подавляющем большинстве случаев — *C. neoformans*. Абсолютное большинство описанных случаев развития этой инфекции у больных РА связано с назначением ИНФ, АДА и ЭТЦ [20, 21]. Наиболее распространенные клинические варианты криптококкоза — пневмония (заражение обычно происходит ингаляционным путем) и менингит. Клинические проявления криптококковой инфекции неспецифичны, ее диагностируют редко. Для криптококкового менингита характерно подострое прогрессирующее течение. Критериями диагностики инфекции при менингите служат выявление *Cryptococcus spp.* при микроскопии или посеве спинномозговой жидкости (СМЖ) или определение антигена *Cryptococcus spp.* в СМЖ; при пневмонии — рентгенологические или КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением *Cryptococcus spp.* при микологическом исследовании мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, биоптата из очага поражения или обнаружение антигена *Cryptococcus*

spp. в сыворотке крови. Люмбальную пункцию с определением давления СМЖ проводят при любом клиническом варианте криптококкоза. Важно отметить, что у больных РА с инвазивной криптококковой инфекцией тесты на определение грибкового антигена могут быть отрицательными. В то же время описаны случаи ложнопозитивных результатов данного теста при наличии ревматоидного фактора.

Лечение криптококковой пневмонии проводят флуконазолом 200–400 мг/сут или итраконазолом 200–400 мг/сут. Продолжительность терапии зависит от выраженности симптомов заболевания. При развитии криптококкового менингита назначают АмВ по 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 8–10 нед.

Пневмоцистоз

Возбудитель — *Pneumocystis jirovesi* (ранее — *P. carinii*) — длительное время относили к простейшим, однако в последние годы установлена принадлежность этих микроорганизмов к дрожжеподобным грибам. В подавляющем большинстве случаев данной инфекции развивается картина пневмонии, внелегочные поражения встречаются крайне редко. По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных с РЗ, частота развития пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов, страдавших гранулематозом с полиангиитом, составила 12%, дерматомиозитом/полимиозитом — 6%, СКВ — 5%, РА — 1% [22]. У больных РА возникновение ПП, в том числе с летальным исходом, ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, включая МТ и иФНОα. Также имеются описания случаев ПП у больных гранулематозом с полиангиитом и РА при лечении ритуксимабом [23, 24]. Характерны лихорадка, одышка, сухой непродуктивный кашель при скудности данных физикального исследования. Диагноз верифицируют при помощи рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovesi* при микроскопии или гистологическом исследовании биопсийного материала или с помощью полимеразной цепной реакции.

Препаратом выбора при ПП является ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). При непереносимости сульфаниламидных препаратов возможно назначение дапсона, атоваквона или пентамидина (в виде ингаляций).

Госпитальная летальность при ПП среди больных РА составляет 30,8% [25]. Подчеркивается, что в целом летальность от ПП у ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно) [26, 27]. В связи с этим крайне необходима разработка международного консенсуса по профилактике ПП с четким определением показаний и лекарственных схем [28]. Однако, по мнению других авторов, данные о распространенности ПП у больных в США и Европе, получающих иФНОα, свидетельствуют о том, что эти пациенты не нуждаются в рутинной профилактике, которая может принести больше вреда, чем пользы. Важное значение придется уделять улучшению диагностических тестов, созданию соответствующих рекомендаций по диагностике и дальнейшим исследованиям проблемы естественного течения пневмоцистной колонизации макроорганизма [29].

Споротрихоз

Споротрихоз — подострый или хронический микоз, вызываемый диморфным грибом *Sporothrix schenckii*, который распространен повсеместно, обитает в почве, часто

ЛЕКЦИЯ

обнаруживается на растениях, влажной древесине и пр. Обычно инфицирование происходит при травматической имплантации возбудителя, значительно реже — при ингаляции. Чаще всего поражаются кожа и подкожная клетчатка с возможным лимфатическим распространением процесса (около 70% всех случаев споротрихоза). Эта форма встречается преимущественно у садоводов, шахтеров, плотников и других работников, часто контактирующих с источниками возбудителя (почва, растения и пр.). Первые признаки заболевания — безболезненные подвижные подкожные узелки размером 3–10 мм — появляются через 1–4 нед после травмы. Постепенно размеры подкожных узелков увеличиваются, кожа над ними становится гиперемизированной, появляется болезненность при пальпации. Далее узелки размягчаются с образованием незаживающих язв с неровными отечными краями и серозным или гнойным отделяемым. Через несколько недель по ходу лимфатических сосудов в направлении регионарных лимфатических узлов появляются новые подкожные узелки, которые превращаются в язвы. Примерно у 25% больных лимфатического распространения процесса не происходит. Диссеминированные формы возникают преимущественно у иммунокомпрометированных больных и протекают с поражением любых органов и систем, включая опорно-двигательный аппарат, легкие и головной мозг. В отличие от других микозов для споротрихоза характерен как моно-, так и олиго-/полиартрит с преимущественным поражением коленных (64%), лучезапястных (50%), локтевых (24%) и голеностопных (20%) суставов [30]. При этом рентгенологические проявления варьируют от околосуставного ос-

теопороза до выраженных изменений по типу «симптома пробойника».

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения. Серологические методы не разработаны.

Препарат выбора: итраконазол — 0,1–0,2 г/сут в течение 3–6 мес (при кожной форме) или 0,2–0,4 г/сут в течение 12–16 мес (при артрите и/или остеомиелите). Альтернативные средства — флуконазол и АмВ. Специфические методы профилактики отсутствуют.

Заклучение

Таким образом, проблема микозов сохраняет свое значение, как в ревматологии, так и в других разделах клинической медицины. Следует подчеркнуть, что клинические симптомы микозов часто бывают неспецифическими, особенно у пациентов с РЗ и другими иммунными нарушениями. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, в то время как многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением [31]. В связи с этим для раннего распознавания и эффективного лечения микозов ревматологи должны не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь правильно оценить полученные результаты с привлечением, по мере необходимости, специалистов соответствующего профиля.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281. doi: 10.4414/smw.2016.14281
- Gregg KS, Kauffman CA. Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(5):662–72. doi: 10.1055/s-0035-1562893.
- Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325–330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Takaku Y, et al. Combined Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Three Cases and a Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55(7):793–7. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5431
- Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1
- McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):103–24. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.013
- Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533–40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032.
- Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2016 Aug 31. doi: 10.1111/bjd.15015. [Epub ahead of print].
- Tattevin P, Revest M, Lefort A, et al. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):290–4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003
- Веселов АВ, Козлов РС. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18 (Прил 2):1–103. [Veselov AV, Kozlov RS. Invasive candidiasis: modern aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (questions and answers). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2016;18 (Suupl 2):1–103. (In Russ.)].
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435–86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
- Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Aspergillosis of bones and joints — a review from 2002 until today. *Mycoses*. 2014 Jun; 57(6):323–35. doi: 10.1111/myc.12165. Epub 2014 Jan 8.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326
- Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs.

Л Е К Ц И Я

- Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1903-9. doi: 10.1002/acr.21784.
16. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):e112-46. doi: 10.1093/cid/ciw360
17. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis*. 2011 May 23;11:145. doi: 10.1186/1471-2334-11-145.
18. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):409-17. doi: 10.1093/cid/civ299
19. Riddell J, Kauffman CA, Smith JA, et al. Histoplasma capsulatum endocarditis: multicenter case series with review of current diagnostic techniques and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(5):186-93. doi: 10.1097/MD.0000000000000034
20. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):181-94.
21. Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):815.e1-815.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.030
22. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):663-70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9
23. Hugel B, Solomon M, Harvey E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia following Rituximab treatment in Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1661-4. doi: 10.1002/acr.20279. Epub 2010 Jun 25.
24. Teichmann LL, Woelckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
25. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):780-9.
26. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1098-107.
27. Gerrard JG. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust*. 1995;162(5):233-5.
28. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
29. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(10):445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
30. Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EM, et al. Sporothrix schenckii infection presented as monoarthritis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):926-8.
31. Васильева НВ, Клишко НН, Цинзерлинг ВА. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник СПб МАПО. 2010;2(4):5-18. [Vasil'eva NV, Klimko NN, Tsinkerling VA. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: current recommendations. *Vestnik SPb MAPO*. 2010;2(4):5-18. (In Russ.)].

Поступила 15.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.