

Роль грибковых инфекций в современной клинике

БАГИРОВА НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) – существенная проблема у определенной группы иммунокомпрометированных больных. Знание эпидемиологии ИГИ в лечебных учреждениях помогает установить пошаговый комплекс действий, необходимых для предотвращения развития инвазивных микозов. Первым шагом является определение групп больных с высоким риском ИГИ, установление точных факторов риска, анализ эпидемиологического профиля родов и видов грибковых патогенов, а также уровень их резистентности к антифунгальным препаратам. Во-вторых, следует создать механизмы предотвращения постоянного воздействия потенциальных грибковых возбудителей, отработать рекомендации, включающие контроль над качеством воздуха и воды в лечебном учреждении. Не менее важен и контроль над архитектурным решением проектов лечебных учреждений. Помимо своевременного осуществления этих мер, важно обратить особое внимание на применение антифунгальных препаратов с целью профилактики ИГИ, которая должна проводиться у пациентов очень высокого риска инвазивных микозов [20].

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, микоз

Контактная информация:

Н. С. Багирова, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, E-mail: nbagirova@mail.ru

Данные по эпидемиологии ИГИ, представленные в литературе, могут существенно отличаться в зависимости от вида возбудителя, группы изучаемых больных, от профиля лечебного учреждения, от основной стратегии и тактики ведения ИГИ, принятых в той или иной стране [21]. В среднем случаи ИГИ, например, среди реципиентов при трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТСКК) составляют лишь 3,4%, что объясняется внедрением новых стандартов антифунгальной профилактики у данной группы больных [14, 19].

Frank C с соавторами [11] провели анализ 2707 аутопсий и выявили 221 пациента с ИГИ. Частота выявления ИГИ на аутопсии увеличилась с 6.6% в 1993-1996 до 10.4% в 2001-2005. Рост инвазивных микозов обусловлен главным образом *Candida spp.*, в то же время частота выявления микозов, вызванных *Aspergillus spp.*, *Syrtosoccus spp.*, *Zygomycetes* и *Pneumocystis spp.* осталась неизменной. Однако лидирующим возбудителем среди последней группы остается *Aspergillus spp.* Онкогематологические больные имели самую высокую частоту ИГИ по данным аутопсии. Желудочно-кишеч-

ный тракт — основная локализация при инвазивном кандидозе, тогда как при аспергиллезе наиболее характерная локализация — легкие. Несмотря на широкий выбор антифунгальных препаратов, ИГИ продолжают оставаться важной причиной заболеваемости и летальности при нозокомиальных инфекциях.

Candida spp. и *Aspergillus spp.* — основные возбудители ИГИ, составляющие 70-90% всех возможных грибковых патогенов. В США случаи грибкового сепсиса увеличились с 1979 по 2000 гг. в три раза. Кроме того, инвазивный кандидоз (ИК) и аспергиллез (ИА) отличаются высокой заболеваемостью и летальностью (40-60% и 60-90%, соответственно) [10, 22].

В настоящее время ИС наиболее часто регистрируется в группе больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (79%), после трансплантации солидных органов (ТСО) (52,9%) и в онкогематологии (13,5% – 44%). ИА чаще всего отмечается в онкогематологии (33% – 69%), при ТСКК (43%) (таблица 1). Зигомикоз в основном актуален в онкогематологии (44%), но также нельзя за-

Таблица 1. Данные литературы о частоте различных инвазивных грибковых инфекций [14].

Группы больных	ИС	ИА	Зигомикоз	прочие	литература
ТСГК	28% (13)	43% (13)	8%–9% (13,23)	15% (13)	13,23
ТОС	52,9%	18,8%	2,3%	19%	19
онкогематология	13,5-44% (7, 16)	33-69% (7, 16)	44% (23)		7, 16, 23
ОРИТ	79%	11%		10%	25

бывать о вероятности его развития при ТСГК (8% — 9%) и при ТОС (2,3%). Криптококкоз (8%) и фузариоз (3%) при определенных условиях также могут иметь место у больных, относящихся к группе риска [14].

Ранняя диагностика, своевременная и адекватная терапия необходимы для снижения заболеваемости и летальности при ИГИ. Адекватные действия при ИГИ, особенно в группе иммунокомпрометированных больных, остаются актуальными ввиду различных причин. Инвазивный микоз никогда не развивается спонтанно, но всегда — постепенно, незаметно на начальных стадиях у больных высокой степени риска. Иммунокомпрометированные больные высокой степени риска развития ИГИ — это реципиенты ТСГК, реципиенты при ТОС, онкогематологические больные и группа больных с другими возможными нарушениями иммунитета. При ТСГК прослеживается 3 фазы развития риска ИГИ. В первой фазе имеет основное значение нейтропения и нарушение барьера защитных механизмов. Во второй фазе имеет большое значение дисфункция клеточного иммунитета. Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и терапия кортикостероидами — основные составляющие риска ИГИ в течение этой фазы. В третьей фазе хроническая РТПХ и терапия кортикостероидами остаются значимыми факторами риска ослабления клеточного иммунитета.

При трансплантации солидных органов риск ИГИ увеличивается благодаря длительной иммуносупрессивной терапии.

Онкогематологические больные подвергаются наибольшему риску ИГИ при длительной нейтропении вследствие иммуносупрессивной химиотерапии (режимы индукции и консолидации).

Большинство факторов, которые способствуют развитию ИГИ у иммунокомпрометированных больных, невозможно устранить, так как они прямо связаны с основным заболеванием, методами терапии.

Таблица 2. Факторы риска инвазивных грибковых инфекций [14].

Факторы риска	
ИГИ	<ul style="list-style-type: none"> • Предрасположенность больного • Нейтропения более 10 дней • Факторы окружающей среды
ИА	<ul style="list-style-type: none"> • РТПХ • Тип ТСГК (аллоТСГК) • Кортикостероиды (доза и длительность) • Истощение Т-клеток вследствие терапии • ЦМВ • Применение ганцикловира • Полиморфизм (TLR 4, TNF или IL 10) • Содержание пациентов после ТСГК вне специальных палат (Нера –фильтры)
ИК	<ul style="list-style-type: none"> • колонизация • Центральный венозный катетер • гемодиализ • Абдоминальная хирургия (осложненная или повторная) • Клинически нестабильное состояние (острая почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) • антибиотики • Парентеральное питание • Длительное пребывание в ОРИТ
Аббревиатуры: СМВ, цитомегаловирус; РТПХ, реакция трансплантат против хозяина; ТСГК, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; IL-10, интерлейкин-10; TLR4, toll-like receptor 4; TNF, фактор некроза опухоли.	

Факторы риска ИГИ специфичны для каждого вида инвазивного микоза (таблица 2).

Риск развития ИГИ возрастает при длительной (свыше 10 дней) и глубокой (нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) нейтропении.

Далеко не всегда развитие аспергиллеза связано со снижением функций иммунной системы. Существует популяция людей, генетически наиболее предрасположенная к этим заболеваниям, что связано с особенностями функционирования системы внутриклеточного клиренса фагоцитов, с дефектами системы гуморальных факторов резистентности слизистых оболочек, с наличием лектина, отвечающего за распознавание углеводов у патогенов, а также ассоциировано с определенными белками, экспрессируемыми генами главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II классов). Макрофаги и полиморфноядерные нейтрофилы могут распознавать конидии *A. fumigatus*. Долгое время не было понятно, как именно макрофаги и другие фагоцитирующие клетки способны распознавать генетически чужеродный материал и активироваться при первой встрече с патогеном. В настоящее время известно, что именно TLR распознают различные типы патогенов и обеспечивают первую линию защиты организма. Лигандами TLR при аспергиллезе является галактоманнан, антиген в составе клеточной стенки аспергилл. Полиморфизм TLR связан с различными типами инфекций, в том числе и с ИА. TNF- α секретируется макрофагами и активируется Т-лимфоцитами при развитии ИГИ. Точечный полиморфизм нуклеотида в гене TNF связан с риском ИА. Было показано, что усиленная продукция IL-10 связана с ИА. Точечный полиморфизм нуклеотида может повлиять на транскрипцию генов IL-10 [3, 5, 14].

Факторы окружающей среды также могут сыграть определенную роль в развитии ИГИ. Так, очень важно, в каких условиях находятся пациенты группы риска. Реципиент ТСГК, находясь вне специально оборудованного помещения (HEPA-фильтры) в ранний период после трансплантации (до 40 дней), подвергается повышенному риску ИА.

Немаловажным фактором риска ИГИ является пребывание пациентов в ОРИТ, что связано главным образом с ИК, при котором важную роль отводят массивной и мно-

жественной колонизации кандидами кожи и слизистых оболочек, применение центрального венозного катетера, гемодиализа, хирургических вмешательств. Развитие острой почечной недостаточности, шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) связаны с увеличением риска кандидемии. Значимым фактором риска считают назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия, таких, как карбапенемы, метронидазол, клиндамицин и пиперациллин-тазобактам, но не аминогликозидов, цефалоспоринов и фторхинолонов. Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, вероятно, приводит к выведению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и замещением ее кандидами.

Клинические проявления ИГИ у иммунокомпрометированных больных различны, от лихорадки неизвестного происхождения до неспецифических симптомов вследствие иммуносупрессии, кортикостероидной терапии, нейтропении.

Длительная лихорадка несмотря на проводимую терапию антибиотиками широкого спектра действия при нейтропении — оно из наиболее распространенных проявлений кандидемии у иммунокомпрометированных больных. Кандидоз кожи и мягких тканей сопровождается миозитом, появлением сыпи (эритематозные папулы, узлы), нередко подобной гангренозной эритеме. Кандидозные эндофтальмиты могут протекать бессимптомно, но это зависит от локализации процесса. Описаны случаи кандидозного эндокардита, перикардита, поражение клапанов (в т. ч. искусственного), септический тромбофлебит вследствие установки внутрисосудистого катетера.

Опасность кандидемии связана с диссеминацией патогена, развитием висцерального (хронического диссеминированного) кандидоза, который выявляется чаще всего при разрешении нейтропении после цитотоксической химиотерапии острого лейкоза и при ТСГК. Следует отметить, что при данных обстоятельствах кандиды редко удается обнаружить при посеве крови. При этом могут отмечаться лихорадка, боли в области печени при пальпации, гепатомегалия, увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Диагноз в таких случаях чаще всего определяется на основании

ранее полученных положительных посевов крови. При исследовании 2019 эпизодов кандидемии Pagano L, с соавторами [18] определено, что при диссеминированном кандидозе поражение брюшной полости составляет 95%, легких — 9,5%, кожи и мягких тканей — 7,8%, глаз — 5%, сердца — 3,9%, трахеобронхиального дерева — 3,9%, скелета — 1,7%, центральной нервной системы (ЦНС) — 1,1%. Легкие бывают вовлечены редко; проявляется ИК легких в виде множественных узелков. Поражение скелета при ИК проявляется как вертебральный остеомиелит с болевыми ощущениями в спине. Поражение ЦНС сопровождается симптомами менингита или абсцессов головного мозга.

Наиболее часто ИГИ, обусловленные плесневыми грибами (аспергиллы), проявляются как пневмония с классическими симптомами: лихорадка, кашель, боли в области грудной клетки, время от времени кровохарканье, шум трения плевры. Все эти симптомы редко имеют место одновременно. При трансплантации легких наиболее часто развивается аспергиллезный трахеобронхит. Кроме аспергилл, другие плесневые грибы (*Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.* и *Zygomycetes*) могут быть причиной подобных симптомов. Синуситы, обусловленные плесневыми грибами, проявляются симптомами головной боли и болями в области синусов, заложенностью носа с выделениями или без них, лихорадкой, нарушением иннервации. Быстрое прогрессирование болезни свойственно зигомикозу, и раннее обследование слизистой носовой полости с выявлением бледной слизистой серого оттенка, очагов некроза может помочь своевременно установить верный диагноз. Внутричерепное распространение грибковой инфекции нередко приводит к вовлечению ЦНС с развитием абсцессов, некротического тромбоза, менингита. Инфекция ЦНС может осложниться гематогенной диссеминацией с тромбозом и инфарктами. Тропизм плесневых грибов к сосудам способствует развитию абсцессов головного мозга.

Диагностика ИГИ. EORTC (Европейская Организация по Изучению и Терапии Рака/Микозов) разработаны диагностические критерии прежде всего в целях изучения проблемы ИГИ для внедрения их в практику. Основное значение придается анализу факто-

ров риска (показатели состояния пациента, такие как основное заболевание, иммуносупрессивные режимы терапии, трансплантация), микробиологические данные, серологические тесты (галактоманнан при аспергиллезе, β -1,3-D-глюкан) и рентгенологические исследования. Золотым стандартом диагностики ИГИ считается гистологическое исследование тканей и/или культуральное подтверждение инвазивного микоза [4, 8].

Посев крови является наиболее распространенным и доступным в практической работе методом диагностики кандидемии/висцерального кандидоза, но чувствительность данного метода составляет 50-70%. Положительные результаты посева крови при висцеральном ИК составляют только 20-30% [14]. Компьютерная томография (КТ), ультразвуковая диагностика (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут существенно облегчить установление диагноза.

Диагностика инвазивных плесневых микозов наиболее сложна по сравнению с ИК. Высокая летальность при инвазивных плесневых микозах ограничивает возможности своевременной прижизненной диагностики на ранних стадиях ИГИ. Сходные неспецифические симптомы и признаки при различных плесневых инвазивных микозах усложняют задачу. Посев крови при аспергиллезе как правило не дает результатов, тогда как при инвазивных плесневых микозах, обусловленных *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.* и *Scedosporium spp.* можно получить рост грибов. Рентгенологические исследования необходимо проводить как можно раньше, но их признаки неспецифичны. Существенную помощь в диагностике инвазивных плесневых микозов может оказать серологическое исследование (галактоманнан при аспергиллезе, β -1,3-D-глюкан). Следует заметить, что на выявление антигена галактоманнана с целью диагностики аспергиллеза влияет антифунгальная профилактика, снижающая чувствительность метода.

Противогрибковая терапия. В настоящее время врачи располагают целым рядом антифунгальных препаратов системного действия. Единого мнения относительно предпочтительного варианта терапии ИГИ (эмпирическая либо предупредительная, pre-emptive) не существует [8]. Эмпирическая терапия —

терапия больных высокой степени риска ИГИ с признаками и симптомами заболевания даже в отсутствие микробиологического подтверждения (получен рост возбудителя) и прочих доказательств. Предупредительная (pre-emptive) терапия может быть определена как ранняя терапия инфекции с использованием клинических, лабораторных или рентгенологических данных, подтверждающих ИГИ у больных высокой степени риска, до появления клинических симптомов и признаков развития заболевания [21]. Эмпирическая терапия обычно назначается в учреждениях с ограниченными возможностями установления диагноза. В таких случаях рекомендуется начинать эмпирическую антифунгальную терапию в случае неэффективности антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра в течение 72-96 часов при персистирующей лихорадке. В диагностически-ориентированном подходе напротив, персистирующая лихорадка еще не является поводом к старту противогрибковой терапии, но дает основания для активного использования всех диагностических возможностей лечебного учреждения [8].

Эмпирическая антифунгальная терапия при нейтропении у онкологических больных с персистирующей лихорадкой зависит от основного заболевания, методов терапии. Амфотерицин В дезоксихолат наиболее часто применяется у больных острым лейкозом или при аутоТСГК при проведении индукционной химиотерапии и при консолидации, тогда как липосомальная форма амфотерицина В предпочтительнее при аллоТСГК. Клинические данные о больных также влияют на выбор эмпирической антифунгальной терапии. Амфотерицин В дезоксихолат назначают главным образом при лихорадке неясной этиологии, каспофунгин и флуконазол — больным с энтероколитом и/или при колонизации слизистой *Candida spp.* Вориконазол — препарат выбора при выявлении инфильтратов в легких и/или положительном тесте на галактоманнан. Липосомальная форма амфотерицина В или каспофунгин предпочтительны при нестабильном состоянии пациента [15].

Системные противогрибковые препараты включают в себя полиены, азолы, эхинокандины, флуцитозин (таблица 3)

Следует заметить, что универсального препарата не существует, и для успешной терапии ИГИ необходимо стремиться к точному диагнозу с микробиологическим подтверждением, поскольку каждый возбудитель имеет свои особенности, такие, например, как природная резистентность или низкая чувствительность к тому или иному препарату (таблица 4).

Грибковые патогены могут обладать различными механизмами резистентности, самый распространенный тип резистентности — различные мутации или изменение экспрессии генов, например, ответственных за выведение антифунгального препарата из клетки гриба (efflux pumps). Увеличение экспрессии эффлюкс-генов — наиболее значимый механизм резистентности кандид к азолам, который также связан с перекрестной резистентностью внутри рода *Candida*. Относительно антифунгальных препаратов группы эхинокандинов основной механизм резистентности связан с мутацией гена FKSI, ответственного за синтез белка β -1,3-D-глюкан.

Механизм резистентности плесневых грибов рода *Aspergillus* сходен с таковым у кандид: мутация гена CH3 51, кодирующего синтез 14- α -стерол-деметилазы, приводит к перекрестной резистентности между итраконазолом и позаконазолом, но не к эхинокандинам.

Инвазивный аспергиллез. Вориконазол имеет наилучшую активность против *Aspergillus spp.* и *Scedosporium spp.*, считается препаратом первой линии в терапии инфекций, обусловленных этими грибами. Препарат второй линии — амфотерицин В при непереносимости вориконазола или его неэффективности, эхинокандины рассматривают как альтернативные препараты.

Инвазивный кандидоз. В некоторых случаях, при тяжелом течении ИК амфотерицин В применяют в монотерапии или в комбинации с флуцитозином. Эхинокандины эффективны при ИК и считаются препаратами первой линии. Флуконазол и вориконазол также эффективны при ИК, в сложных случаях как продолжение терапии ИК или кандидемии амфотерицином В или эхинокандинами [12].

Зигомикоз и другие плесневые грибы. Задержка в назначении амфотерицина В при зигомикозе связана с низкой выживаемостью, поэтому при зигомикозе и неизвестных возбудителях

Таблица 3. Выбор антифунгальных препаратов [1, 2].

препарат	применение	комментарии
Полиены: Амфотерицин В и различные его формы	Широкий спектр активности, эмпирическая терапия Терапия при зигомикозе	основной недостаток – нефротоксичность и побочные эффекты при инфузии
Азолы • Флуконазол	Эмпирическая терапия ИК при стабильном состоянии пациента криптококкоз Профилактика при ТСГК	Неактивен при плесневых микозах
• итраконазол	Эмпирическая терапия Терапия при резистентности или непереносимости других азолов при ИК или ИА Криптококкоз Профилактика при ТСГК, высокодозной цитостатической терапии	Ограничено применение Зависимость адсорбции от пищи, pH желудка Побочные эффекты (жкт, сердце, печень) Контроль уровня в крови
• вориконазол	Эмпирическая терапия при фебрильной нейтропении Препарат первой линии при ИА ИК – при стабильном состоянии пациента Профилактика при лихорадке неясного происхождения у пациентов группы риска	Вероятность суперинфекции <i>Zygomycetes</i> При клиренсе креатинина ≤ 50 мл/мин. побочные эффекты (сыпь, печень, сердце) Контроль уровня в крови
• позаконазол	Профилактика при ТСГК и при длительной нейтропении вследствие высокодозной цитостатической терапии ИК, ИА при резистентности или непереносимости других азолов	Адсорбция зависит от содержания жира в пище Побочные эффекты (печень, сердце) Только форма для приема внутрь Контроль уровня в крови
Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин)	В основном при ИК Каспофунгин в эмпирической терапии при фебрильной нейтропении Терапия при ИА Потенциально в комбинационной терапии Незначительное количество побочных эффектов Активность при пневмоцистозе	Не в монотерапии при ИА Низкая активность для <i>Zygomycetes</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida guilliermondii</i> Хорошая переносимость Можно использовать при печеночной недостаточности при снижении дозы (каспофунгин)
Флуцитозин	используется в комбинации с другими антифунгальными препаратами при ИК и <i>Cryptococcus spp.</i>	Токсичен для ткани мозга Только форма для приема внутрь

ИГИ полиены следует считать препаратом первой линии. Из азолов только позаконазол может быть эффективен при зигомикозе [6].

Комбинация антифунгальных препаратов. Различные комбинации противогрибковых препаратов активно изучаются. При инвазивных кандидозах с вовлечением ЦНС, при кандидозных эндокардитах применяют комбинацию

амфотерицина В с флуцитозином, так как имеет место синергизм данной комбинации, а также лучшее проникновение в ЦНС, синовиальную жидкость, в клапаны [12]. В отношении прочих ИГИ данные получены главным образом в исследованиях *in vitro*, на моделях животных, при ретроспективных анализах и при описании отдельных случаев. Комбинация препара-

Таблица 4. Активность системных противогрибковых препаратов против основных возбудителей инвазивных грибковых инфекций [9]

возбудитель	Полиены Амф В	триазолы				эхинокандины		
		флуко- назол	итрако- назол	ворико- назол	позако- назол	каспо- фунгин	мика- фунгин	анидула- фунгин
Candida spp								
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++	++
C. glabrata	++	+/-	нд	+	+	++	++	++
C. tropicalis	++	++	++	++	++	++	++	++
C. parapsilosis	++	++	++	++	++	+	+	+
C. krusei	+	+/-	+/-	+	+	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	+	+	++	++	-	-	-
Trichosporon spp	-	++	нд	нд	нд	-	-	-
Aspergillus spp								
A. fumigatus	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. flavus	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. terreus	-	-	++	++	++	+	+	нд
A. niger	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. nidulans	-	-	++	++	++	+	+	нд
Scedosporium prolificans	-	-	нд	нд	нд	-	-	-
Scedosporium apiospermum	-	-	+/-	+	нд	-	-	-
Fusarium spp	+	-	-	+	+	-	-	-
Zygomycetes	+	-	+/-	-	+	-	-	-

тов при лечении ИА — более спорный вопрос. Комбинация амфотерицина В и азола может демонстрировать антагонизм и клиническую неэффективность, если комбинация назначена после лечения итраконазолом. Комбинируя три класса препаратов (вориконазол, каспофунгин и амфотерицин В), можно получить различные результаты. При зигомикозе комбинация позаконазола и амфотерицина В не сопровождается усилением клинической эффективности. Данные в отношении комбинации антифунгальных препаратов при других инвазивных плесневых микозах еще более ограничены.

Хирургическое вмешательство как компонент противогрибкового лечения в некоторых случаях целесообразно, особенно при условиях плохого проникновения препарата в очаг инфекции (очаги в легких, остеомиелит, инфекции перикарда, эндокардит, инфицированные внутрисосудистые катетеры) [26]. В некоторых случаях ИГИ хирургическое вмешательство просто необходимо (риносинусит, поражение мозга, инфицированная кожа и мягкие ткани), особенно при зигомикозе [24].

Подходы к ведению больных с ИГИ широко изучаются в различных направлениях (эм-

пирическая терапия, профилактика, терапия с учетом конкретного возбудителя и проч.). Раннее начало эмпирической терапии при фебрильной нейтропении (упорная лихорадка после 4-7 дней лечения антибиотиками широкого спектра действия) в настоящее время не подлежит сомнению [12]. Но не следует забывать и о своевременных рентгенологических исследованиях, о серологических тестах (галактоманнан, β -1,3-D-глюкан), гистологическом и микробиологическом исследованиях, которые могут существенно помочь в ранней диагностике ИГИ у пациентов группы риска.

Профилактика ИГИ (флуконазол, позаконазол) при нейтропении у онкогематологических больных острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом, при ТСГК связана со снижением случаев инвазивных микозов.

Каждый год появляются новые антифунгальные препараты. Большая их часть изучена *in vitro* или на моделях животных. Однако некоторые из них проходят клинические испытания. Появляются новые азолы и эхинокандины, такие как энфумафунгин и изавуконазол. Созданы и изучаются препараты с совершенно новым механизмом действия. Например, E1210 широкого спектра действия, который ингибирует рост грибковой клетки и формирование ею биопленок, подавляет вирулентность *C. albicans* *in vitro* активный против *Aspergillus fumigatus*. Другой класс антифунгальных препаратов включает FG3409. В экспериментальных моделях показано, что этот препарат отличается свойством снижать повреждающее действие аспергилл на ткани, которое превосходит по силе воздействия азолы и амфотерицин В *in vitro*. Кроме того, показана более выраженная активность против *Scedosporium spp.*, включая *S. prolificans* (этот вид резистентен почти ко всем известным антифунгальным препаратам), по сравнению с позаконазолом и вориконазолом [17, 27, 28]. Разрабатывается новая улучшенная форма суспензии итраконазола и позаконазол для приема внутрь с более высокой биодоступностью.

За последние 20 лет количество ИГИ продолжает расти несмотря на появление все новых противогрибковых препаратов, использование стандартов профилактики и терапии ИГИ, применение новых методов диагностики инвазивных микозов. Исследование пробле-

мы продолжается в различных направлениях. Поскольку при ИГИ наиважнейшим является ранняя диагностика, которая обеспечивает своевременную и адекватную терапию, наиболее актуальным направлением следует считать экспресс-методы диагностики инвазивных микозов в группе риска.

Литература

1. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей, Москва, 2007 г., 336с.
2. Российские Национальные Рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» под ред. Н. Н. Климко, Москва, 2010 г., 92 с.
3. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2010; 50 (12):1559-1567
4. Baron E. J., M. Miller, M. P. Weinstein et al. A Guide to utilization of a microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society for Microbiology. Clin. Infect. Dis. Advance Acces published July 10, 2013. IDSA Guidelines/Downloaded from [http://oid.oxfordjournal.org/by guest on September 24, 2013](http://oid.oxfordjournal.org/by%20guest%20on%20September%2024,%202013)
5. Branger J., Leemans J. C., Florquin S. et al. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice// Int. Immunol. — 2004. — Vol. 16 (3) — P.509-516
6. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. ClinInfect Dis. 2008;47 (4):503-509
7. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or intraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356 (4):348-359.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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 (12):1813-1821

9. Denning David W and William W. Hope Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends in Microbiology*, Volume 18, Issue 5, 195-204, 09 March 2010
10. Flückiger U., O. Marchetti, J. Bille, P. Eggimann, et al., Treatment options of invasive fungal infections in adults. Review. *Swiss Med. WKLY* 2006;136:447-463
11. Frank C; Engels K; Kriener S; Groll A H; Schwabe D. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *The Journal of infection*. 2010, 61 (3):259-65
12. Ito JI, Kriengkauykiat J, Dadwal SS, Arfons LM, Lazarus HM. Approaches to the early treatment of invasive fungal infection. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51 (9):1623-1631
13. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (8):1091-1100.
14. Kriengkauykiat J., J.I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 175-191
15. Marchetti O., C. Cordonnier., T. Calandra. EJC, Guidelines from the first European Conference on Infections in Leukemia: ECIL1., EJC Supplements, Volume 5, №2, July 2007
16. Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, et al. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer*. 2004;100 (3):581-589.
17. Miyazaki M, Horii T, Hata K, Watanabe N. In vitro antifungal activity of E1210: A novel antifungal with activity against clinically important yeasts and moulds. Abstract F1–840 presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, MA, September 12-15, 2010
18. Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87 (5): 535-541
19. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (8):1101-1111
20. Pemán J, Salavert M.. Epidemiology and prevention of nosocomial invasive infections by filamentous fungi and yeasts. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2013 May; 31 (5):328-41. doi: 10.1016/j.eimc.2013.02.002. Epub 2013 Apr 3
21. Pfaller M. A., and Diekema D. J. Epidemiology of invasive candidiasis; a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Review*, Jan., 2007, p. 133-163
22. Sardi J. C. O., L. Scorzoni, T. Bernard et al. Candida species current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J. Med. Microbiol.*, 2013, 62: 10-24
23. Skiada A1, L. Pagano2, A. Groll et al.. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1859-1867
24. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (12):1743-1751
25. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302 (21):2323-2329.
26. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46 (3):27-60
27. Warn PA, Sharp A, Gould J, et al. Efficacy of FG3409 a new antifungal agent, in reducing tissue burden in murine models of disseminated aspergillosis. Abstract F1–1182 presented at the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 25-28, 2008
28. Watanabe N, Horii T, Miyazaki M, Hata K. E1210, a new broadspectrum antifungal, inhibits glycosylphosphatidylinositol (GPI) biosynthesis and effects Candida albicans cell characteristics. Abstract F1–841 presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, MA, September 12-15, 2010