

БАД для похудения в 33–50 млрд дол. США в год. Было констатировано, что «...для американского бизнеса диеты и продукты для похудения являются самым перспективным направлением, так как есть возможность продавать то же самое тем же самым людям снова и снова».

В свою очередь журнал «Obesity and Health Journal» присудил приз за самую возмутительную рекламу средств для похудения, которая гласила: «Озабочены прибавкой в весе после праздников? Synchronol поможет вам: "уникальный гель для душа из морских водорослей, который проникает через открытые поры кожи и атакует целлюлитные отложения"». На втором месте были рекомендации специалиста по нетрадиционным методам лечения: «Вешайте эти магниты на 15 мин на ушные раковины несколько раз в течение дня и ждите, когда у вас начнут исчезать лишние килограммы. Но помните, что если вы слишком сильно похудеете, то немедленно прекратите лечение акупунктурой».

В одной из работ приведены следующие рекомендации для практического врача по анализу медицинских публикаций:

1. Требуйте обоснованных сведений, используя сокращение STEP:

- Безопасность (S, от англ. safety), т.е. вероятность отдаленных или серьезных побочных эффектов, вызванных лекарственным препаратом (помните, что редкие, но серьезные побочные реакции на новые препараты могут быть плохо документированы).

- Переносимость (T, от англ. tolerability), лучше всего измеряется путем сравнения частоты прекращений приема данного лекарственного препарата и его наиболее популярного конкурента.

- Эффективность (E, от англ. efficacy), наиболее значимый аспект этого показателя состоит в сравнении препарата с тем, который вы в настоящий момент предпочитаете больше всего.

- Стоимость (P, от англ. price), должна учитывать прямые и непрямые затраты.

2. Требуйте предоставления независимых сведений, опубликованных в известных рецензируемых журналах.

3. Не читайте рекламных брошюр, которые часто содержат неопубликованные материалы, обманчивые схемы и выборочные цитаты.

4. Игнорируйте такие «доказательства», как, например, использование данного препарата известным уважаемым специалистом.

5. Строго оценивайте научные сведения, обращая особое внимание на размер выборки, методологическое качество клинических испытаний и использование «суррогатных» конечных точек. Не принимайте теоретических доводов в пользу того или иного метода лечения.

Итак, анализ медицинских публикаций не так прост, как кажется. Поэтому современный врач должен быть в известной степени критически настроенным скептиком при оценке предлагаемых ему новых методов лечения.

Тактика врача при подозрении на системную грибковую инфекцию

В.М.Делягин¹, М.Б.Мельникова²

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Нарастающее число пациентов, получающих антибиотики, кортикостероиды, иммуносупрессанты, цитостатики, а также увеличение длительности жизни больных сахарным диабетом, лимфомами, лейкозами, другими опухолями, трансплантатами, приобретенными и врожденными нарушениями иммунитета неизбежно сопровождается распространением системных грибковых поражений. Возникновение генерализованных грибковых инфекций определяется соотношением вирулентности грибка и состояния защитных сил самого пациента. В защите против грибковых инфекций вовлечены практически все части иммунной системы.

Грибковые заболевания, развивающиеся как первичная инфекция, чаще имеют четко очерченный географический район. Например, бластомикоз типичен для Северной Америки и Африки, параккокцидиомикоз – для Южной Америки. Но некоренные жители этих мест, путешественники могут развернуть клиническую картину заболевания спустя некоторое время после возвращения из эндемичной области. У иммунокомпетентных пациентов системные микозы текут как первично хроническое заболевание. Могут пройти месяцы и годы, прежде чем жалобы и симптомы будут расценены как «серьезные» или, тем более, сформулирован

диагноз. Первыми проявлениями обычно являются неясное недомогание, слабость, ночные поты, сыпи, потеря аппетита, снижение массы тела, угнетенность.

У иммунокомпрометированных пациентов системные микозы чаще текут остро или подостро. Быстро прогрессирует пневмония, регистрируется фунгемия, признаки экстрапульмональной манифестации.

Диагностика системных микозов крайне затруднена, так как нет достаточно надежных границ между колонизацией и собственно инфекцией как болезнью. Патогномичных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков не известно. Для диагноза системных микозов важны микроскопические и культуральные исследования мокроты, крови, ликвора, гноя, асцитической или плевральной жидкости, но посеvy становятся положительными сравнительно поздно. Требуется дальнейшее совершенствование серологических методов диагностики.

О грибковой инфекции можно думать:

- пациенты с лихорадкой на фоне злокачественных новообразований, болезней соединительной ткани, нарушений обмена (особенно сахарный диабет), наруше-

ния иммунной системы и фагоцитоза, хронических инфекций (туберкулез, СПИД);

- травмы, большие полостные операции, длительное нахождение катетеров, диализ, трансплантация органов и имплантация инородных материалов (шунты, клапаны сердца, водители ритма), операции на сердце, полихимиотерапия, кортикостероиды в больших дозах, длительное употребление антибиотиков широкого спектра, ожоги, длительное нахождение в отделениях интенсивной терапии и реанимации, искусственное дыхание, алиментарная дистрофия, алкоголь, наркотики;
- узловатая эритема в анамнезе с наличием инфильтрата в легких при отрицательных результатах обследования на туберкулез (особенно подозрительно на тропические микозы!);
- наличие разнообразных клинических синдромов с/без лихорадки, которые клинически, бактериологически или вирусологически не соответствуют инфекционному заболеванию;
- септического характера состояния, не реагирующие на антибиотикотерапию;
- лихорадочные состояния, при которых выделенная флора (*Str. albus* и другая контаминационная флора, гранулоцитопения) не соответствует тяжести болезни;
- первично атипичные пневмонии или пневмонии, не соответствующие клинико-диагностическим схемам или не реагирующие на стандартные схемы лечения;
- туберкулезоподобные изменения в легких при отсутствии микобактериальной инфекции;
- инфекции мочевыводящих путей, не реагирующие на антибактериальную пневмонию;
- атипичные менингиты, особенно при сосуществовании легочной патологии;
- наличие (эхография – ЭхоГ, компьютерная томография – КТ, ядерно-магнитный резонанс – ЯМР) округлых (эхонегативных) очагов в печени, селезенке;
- наличие (рентгеновское исследование, КТ, ЯМР) округлых очагов в легких, особенно при появлении рентгеноположительных округлых структур в их центре;
- появление рентгеноположительного круглого подвижного образования в центре каверны.

Какие же биологические выделения и каким образом должен собрать врач, как часто повторить сбор и какие задачи ставить лаборатории при подозрении на микозы? Весь материал, который направляется в лабораторию, следует рассматривать как потенциально контагиозный и относиться к нему следует соответствующим образом. Вероятность выделения грибов из клинического материала и их идентификация зависят от правильности сбора и транспортировки: материал помещать в стерильный контейнер, немедленно направлять в лабораторию и в ближайшие часы сеять на соответствующие среды. Если все-таки требуется хранение материала, образцы должны находиться при температуре 4°C за исключением крови и спинно-мозговой жидкости (30–37°C), волос и скарификатов кожи (комнатная температура). Если образец пересылается в другую лабораторию, то в пробу с целью предупреждения микробной контаминации можно добавить 5000 Ед пенициллина, или 100 мг стрептомицина, или 0,2 г левомецитина. Лабораторию надо заранее известить о вероятности поступления на исследование соответствующего материала, чтобы заблаговременно были подготовлены все микотические среды.

Материал для изоляции грибов собирается по правилам, известным в общей микробиологии. Образцы для исследо-

вания лучше собирать в манифестную фазу болезни до начала противогрибковой терапии. Материал для исследования надо забирать в месте наиболее вероятной локализации инфекции, объем образца должен быть достаточным для работы. Ниже представлены рекомендации по сбору образцов для исследования.

Внутрисосудистый катетер необходимо удалить из сосуда, внутрисосудистый конец катетера отрезать на протяжении 5 см и поместить в стерильный широкогорлый контейнер, доставить в лабораторию в ближайшие 30 мин.

Кровь собрать асептически. Успешность выявления грибов существенно зависит от объема образца, поэтому требуется минимум 2 забора с интервалом 30 мин. Инкубация крови проводится в течение 3–4 нед с субкультурами в промежутках.

Сыворотка. Собрать кровь асептически в стерильную пробирку и в течение 15 мин при комнатной температуре дать образоваться тромбу, центрифугировать, перелить сыворотку в стерильную пробирку. Если образец невозможно исследовать в течение ближайших 4–6 ч, 3–4 дня его можно хранить при температуре 2–8°C. При необходимости более длительного хранения поместить в холодильный шкаф при температуре ниже 20°C.

Костный мозг собирают в объеме 0,5 мл по условиям, аналогичным для забора крови. При подозрении на гистоплазмоз мазок окрашивают по Райт–Гимзе.

Спинно-мозговая жидкость. Рекомендуется собрать спинно-мозговую жидкость в 3 стерильные пробирки и немедленно передать в лабораторию. Образец можно центрифугировать в течение 15 мин при 2000 об/мин и после окраски провести прямую микроскопию осадка.

Абсцесс. Содержимое собрать через стерильную иглу. Если в пунктате содержатся отдельные зерна или плотный детрит, его можно отмыть стерильным физиологическим раствором и культивировать.

Экссудат и тканевые жидкости собрать в стерильный контейнер с гепарином. При большом объеме образца центрифугировать со скоростью 2500 об/мин и перенести осадок на питательную среду.

Биоптаты получают асептически и переносят в пробирку со стерильным физиологическим раствором. Вероятность выделения грибов резко повышается при измельчении биоптата перед посевом на специфические среды.

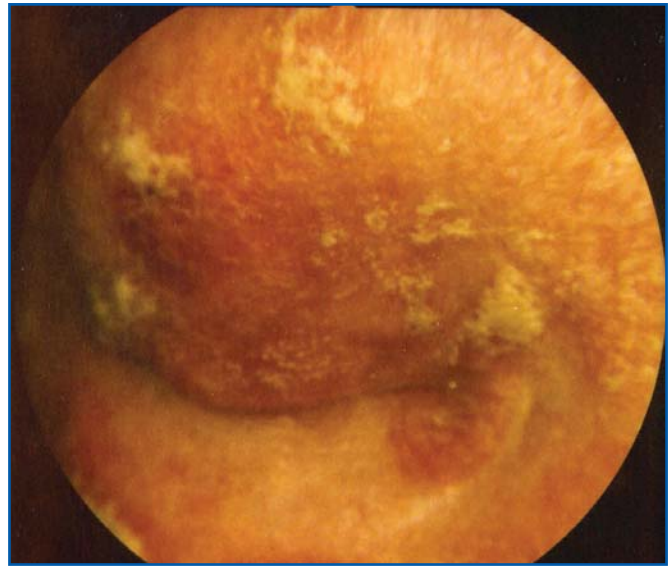
Кожа и ее придатки. Все образцы могут быть собраны в стерильную чашку Петри и доставлены в лабораторию не позже, чем через 30 мин. После обработки 70° спиртом образцы кожи собирают с краевых участков поражения, используя стерильный скальпель или покровное стекло. В случаях онихомикоза скарифицируют верхний слой ногтя, после чего забирают на исследование его глубинные слои. Инфицированные волосы собирают стерильным пинцетом. Некоторые дерматофиты способны флюоресцировать, поэтому применение лампы Вуда помогает отобрать на исследование именно пораженные волосы.

Глаз. Вероятность выделения грибов с поверхности глаза резко возрастает при немедленном посеве собранного материала на кровяной агар. Если достаточно материала, можно приготовить мазок для микроскопии. Для сбора образца используют платиновую петлю.

Из полости носа мазок получают стерильным тампоном. Необходима немедленная передача образца в лабораторию, что резко снижает вероятность его бактериального загрязнения. Аналогично собирают фарингеальное отделяемое.

Респираторный секрет собирают в широкий стерильный контейнер при глубоком утреннем кашле сразу после

Массивный кандидоз век.



пробуждения пациента. Предварительно обрабатывают рот стерильным физиологическим раствором. При отсутствии секрета его отделение можно спровоцировать солевым аэрозолем. Сапрофитных микроорганизмов значительно меньше в бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

Уретра. Собрать материал из уретры стерильным тампончиком. Для хранения и транспортировки образца не использовать среды для хламидий, так как они содержат противогрибковые препараты. Аналогично проводят сбор и транспортировку влагалищного содержимого.

Катетер из мочевого пузыря необходимо удалить, внутренний конец катетера отрезать на протяжении 2–3 см и поместить в стерильный широкогорлый контейнер, доставить в лабораторию в ближайшие 30 мин.

Моча может быть собрана из средней струи. Сбор проводить при первом утреннем мочеиспускании. Мочу следует центрифугировать при скорости 2000 об/мин, осадок изучить под микроскопом. В суточной моче очень много бактериальной флоры, поэтому нецелесообразно исследовать ее на грибки.

Каловые массы исследуются на грибки очень редко. Обнаружение в стуле грибов не имеет большого клинического значения: высокие концентрации дрожжевых грибов в каловых массах можно обнаружить даже у здоровых людей. Полезным может оказаться динамическое полуколичественное определение дрожжевых грибов в стуле у иммунокомпрометированных пациентов.

Дрожжевые грибки (кандидоз = монолиаз). Грибки рода *Candida* в норме являются комменсалами, колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и реже – кожу. Поэтому в противоположность другим системным микозам кандидоз – эндогенная инфекция и не зависит от окружающих условий. Кандидоз – самая частая грибковая оппортунистическая инфекция: на него приходится 75–85% всех системных микозов. В настоящее время *Candida spp.* занимают четвертое место среди всех других возбудителей, обнаруживаемых в крови, и являются самой частой грибковой инфекцией у иммунокомпрометированных пациентов.

Поражение полости рта, дыхательных путей (у 80% больных, находившихся на искусственном дыхании более

10 сут, развивается грибковая пневмония), пищеварительного тракта (боли в животе, анальный зуд, проктит, наличие более 10⁶ дрожжевых клеток на 1 г стула), кожи типично прежде всего для новорожденных и пациентов с резко ослабленным иммунитетом. Первичная кандидозная инфекция манифестирует как поражение кишечника, мочевыводящих путей (особенно при сахарном диабете) или как бронхопневмония. Предрасполагающими к кандидозу факторами являются также гранулоцитопения (50% таких больных заболевают кандидозом), внутрисосудистые катетеры, значительные по площади ожоговые поверхности. Оперативные вмешательства с имплантацией могут привести к кандидозному сепсису. Септикопиемические очаги обнаруживаются в миокарде, почках, на мозговых оболочках. Клиническая картина соответствует бактериальной генерализованной инфекции: «потрясающие» ознобы, «проливные» поты, гепато- и спленомегалия, дистрофия, анемия, лейкоцитоз. Церебральные и периферические эмболии более присущи грибковому сепсису, в то время как при бактериальных эндокардитах чаще наблюдаются микроэмболии. Гематогенный грибковый эндофтальмит выглядит как белое пятно на сетчатке, иногда геморрагическое, но с белым центром. Беловатый цвет витреальных помутнений, сбивающихся в комки, вызывает подозрение на микоз. Микотические передний увеит и пануеит могут быть гранулезными или негранулезными, развиваться остро с выраженным раздражением глаза и гипопионом, вторичной глаукомой либо с самого начала приобретать хронический характер (см. рисунок). Иногда при исследовании щелевой лампой с большим увеличением в передней камере глаза удается увидеть густое переплетение коричневых нитей, напоминающих мох. Глубокий локализованный кандидоз встречается в виде спондилита, артрита, остеомиелита, абсцесса печени. Восходящая грибковая инфекция возникает после пересадки почек и рентгенологически характеризуется образованием фунгусных шаров в лоханке. Изолированная пневмония встречается очень редко. У подавляющего количества иммуносупрессивных пациентов с легочным инфильтратом и наличием дрожжевых грибов в мокроте дело идет о банальной колонизации.

Хронический диссеминированный кандидоз известен под названием «гепатоспленальный», хотя могут поражаться и почки. Протекает с трудно классифицируемой лихорадкой у пациентов с лейкемией, болями в животе, повышением активности щелочной фосфатазы. Диагноз основывается на результатах ЭхоГ или КТ, пункционной биопсии. Но даже в последнем случае результаты посевов в основном отрицательны.

Криптококкоз (бластомикоз = торулоз) распространен по всему миру. Протекает как хроническая грибковая инфекция с преимущественным поражением центральной нервной системы и легких, реже – кожи и костей. Мужчины зрелого возраста заболевают чаще, чем женщины. Развитие и исходы криптококкоза определяются не вирулентностью грибка, а иммунной системой хозяина. Предрасполагают сахарный диабет, лимфомы, саркоидоз, иммуносупрессанты, ВИЧ-инфекция, т.е. состояния с дефицитом клеточного, а не гуморального иммунитета.

Криптококковый менингит является болезнью-индикатором СПИДа. Базальный менингит и легочная манифестация криптококкоза очень схожи с туберкулезом. Диссеминированный кожный процесс может возникнуть у любого инфицированного и предстает в виде папул, пустул, изъязвлений, узлов, симулируя угри, контактный моллюск или базально-клеточную карциному.

Первичная пульмональная инфекция часто протекает бессимптомно, хотя служит источником рецидивов, точно так же, как и криптококковая инфекция предстательной железы. Диагноз строится на основании микроскопических находок, культуральных исследований, выявлении К-антигена латекс-агглютинацией и обнаружении антител непрямо иммунофлюоресценцией. При обнаружении криптококков в мокроте обязательно надо исследовать и ликвор.

Торулопсимикозы (*Torulopsis glabrata*) часто протекают как пиелонефрит. О них надо помнить в каждом случае хронической инфекции мочевых путей у пожилых людей, особенно страдающих сахарным диабетом. Не исключены фунгемия, пневмония и другие очаговые поражения. Дифференцировать *Torulopsis (Candida) glabrata* от других дрожжевых грибов очень важно, так как они значительно более устойчивы к противогрибковым азолам (кетоконазол, флюконазол, интраконазол), чем собственно *Candida*.

Плесневые грибки (аспергиллез) чрезвычайно распространены в окружающей среде. Встречаются в кондиционерах, обогревателях, на стенах палат, операционных, на медицинском оборудовании. Аналогично кандидам и криптококкам, поражают предварительно измененные ткани и органы. Чаще всего поражается респираторный тракт. Генерализованный аспергиллез – прогностически очень тяжелое состояние. Развиваются поражение центральной нервной системы (головные боли, очаговая симптоматика, судороги), гематурия и почечная недостаточность, эндокардиты. В сущности, могут поражаться все органы и системы, но течение аспергиллезного сепсиса настолько стремительное, что симптоматика в основном ограничивается перечисленными признаками. Для диагностики применяется обнаружение антител методом иммунодиффузии.

Риноцеребральный аспергиллез протекает как тяжелый хронический синусит у иммунонесостоятельных пациентов на фоне гранулоцитопении. Появляется боль, параорбитальный отек и заглазничная боль, офтальмоплегия. Инфекция может распространяться в мозг, что сопровождается сужением сознания и эпилептическими припадками. Диагноз основывается на результатах КТ параназальных синусов и их пункции. Пульмональный аспергиллез протекает как некротизирующая пневмония и характеризуется лихорадкой, кашлем, кровохарканьем, формированием полостей в легких. Но эти симптомы являются сравнительно поздними, первое проявление – лихорадка, протекающая на фоне неизменной рентгенологической картины. В этом случае решающей является КТ, обнаруживающая множественные легочные очаги с ореолами или полости. Аспергиллезные пневмонии при стандартной рентгенографии могут давать картину инфаркта легкого или диффузной интерстициальной пневмонии. Решающим для этиологического диагноза является исследование промывных вод бронхов. Возможна хроническая некротизирующая аспергиллезная пневмония у пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, получающих кортикостероиды. В отличие от аспергиллезной пневмонии у пациентов с гранулоцитопенией хроническая аспергиллезная пневмония прогрессирует медленно, отсеивы грибов в другие органы возникают редко.

Мукормикозы (*Phycomyzeten: Rhizopus, Absida, Mucor*) развиваются только у иммунодефицитных пациентов. Различают церебральную, легочную, гастроинтестинальную и диссеминированную формы. Церебральная форма поражает преимущественно людей с сахарным диабетом, для нее типичны синусит с геморрагическим отделяемым и

поражением черепно-мозговых нервов, особенно глазных и глазодвигательных пар. Злокачественные лимфомы и лейкозы предрасполагают к развитию легочных и диссеминированных вариантов. Поражение легких напоминает картину эмболии. Культуральные и микроскопические исследования чаще всего малоинформативны, поэтому основное значение для диагноза имеет биопсия, где гистологически обнаруживают большие ветвящиеся формы грибов.

Кокцидиомикоз (*Coccidioides immitens*) = лихорадка святого Жоакина, наблюдается преимущественно в Америке. Как завозная инфекция кокцидиомикоз стал встречаться и в Европе. Заболевание высококонтагиозно, хотя без предшествующей иммуносупрессии в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно. Преимущественно поражается ЖКТ. В 30% случаев развивается узловая эритема, что существенно затрудняет дифференциальный диагноз с туберкулезом. Диссеминированные варианты кокцидиомикоза развиваются очень редко, протекают с остеолизом, периоститами и подострыми абсцессами и гранулемами, лептоменингитами. Печень и селезенка увеличиваются в размерах. Болезнь может развиваться спустя недели, годы после выезда из эндемического ареала. Диагноз подтверждается реакцией связывания комплемента и преципитацией.

Паракокцидиомикоз (*Paracoccidioides brasiliensis*) – прогрессирующий микоз кожи, слизистых, лимфатических узлов, внутренних органов. Первоначально описан как четко локализованный микоз мужчин 20–50 лет, сборщиков кофе в Колумбии, Венесуэле и Бразилии. Но иногда стал регистрироваться у иммуноскомпрометированных пациентов в Европе и США.

Слизисто-кожные очаги появляются первоначально на лице, на губах, по краю ноздрей. Узловатые поражения медленно изъязвляются. Региональные лимфатические узлы увеличиваются, некротизируются. Висцеральные отсевы инфекции обнаруживаются в виде очагов в печени, селезенке, брыжеечных лимфатических узлах, что проявляется болями в животе.

Гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*) встречается повсеместно. Передается аэрогенно. Преимущественно поражает бронхолегочную систему с развитием бронхопневмоний и регионарных лимфаденитов. Наиболее вероятный контингент: недоношенные, иммуносупрессированные и ВИЧ-инфицированные пациенты, больные лимфомами и лейкозами. Но чаще гистоплазмоз развивается при лечении блокаторами туморнекротизирующего фактора. Клинически доминируют поражения легких, ретикулоэндотелиальной системы, менее часто поражаются почки, ротоглотка (изъязвления), оболочки мозга, эндокард, кожа и ЖКТ. В крови – лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Особое значение для диагноза диссеминированных форм имеет микроскопическое исследование биоптатов костного мозга и других пораженных тканей. Культуральные исследования посевов крови, ликвора, мокроты очень длительны. Из серологических методов диагностики наиболее значимы иммунодиффузия и реакция связывания комплемента.

Другие оппортунистические грибковые инфекции

Многие грибки могут выступать как оппортунистическая инфекция у иммуноскомпрометированных пациентов. Но они крайне редко поражают людей с интактной системой защиты. Распространенность грибковой инфекции определяется прежде всего разрушением естественных защитных барьеров и расстройством иммунитета.

Trichosporum beigelii и *Blastoschizomyces capitatus* типичны для людей с нейтропенией. У этих же больных *Fusarium* и *Scedosporium* вызывают васкулит, симулирующий инвазивный аспергиллез. Дети и глубокие старики, получающие внутривенно липидные смеси, предрасположены к фунгемии *Malassezia furfur*.

Несмотря на сходную симптоматику многих грибковых инфекций, очень важен специфический культуральный диагноз, определяющий исход заболевания путем подбора соответствующего препарата.