

УДК 616.992.282: 638.252

# БЛАСТОМИКОЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Боровицкий В.С. (врач-фтизиатр)\***

Федеральное казенное учреждение лечебное  
исправительное учреждение №12 (ФКУ ЛИУ-12)  
управления федеральной службы исполнения  
наказаний РФ по Кировской области, г. Кирово-  
Чепецк, Россия

© Боровицкий В.С., 2013

*Бластомикоз, или Северо-Американский бластомикоз, о котором впервые было сообщено в 1894 году и считали географически локализованным заболеванием, в настоящее время регистрируют во всем мире. Грибы попадают в организм человека через легкие, с последующим распространением в другие органы, в том числе – кожу, глаза, кости и мочеполовую систему. Пациенты чаще всего предъявляют жалобы на боли кожные или легочные. Определённая морфология гриба при микроскопии или гистологии очень характерна для Blastomyces dermatitidis. Тем не менее, достоверное доказательство диагноза – выделение культуры возбудителя. Определённый прогресс был достигнут с помощью лабораторных методов для экспресс-диагностики. В данной работе подробно рассмотрены разнообразные клинические проявления бластомикоза, лабораторная диагностика и современное лечение.*

**Ключевые слова:** бластомикоз, *Blastomyces dermatitidis*, ВИЧ, обзор литературы

## BLASTOMYCOSIS AND HIV INFECTION (REVIEW)

**Borovitskii V.S. (phthysiologist)**

Federal Governmental Institution of Medical Prison №  
12 (PKU LIU-12) of Federal Penitentiary Service of the  
Russian Federation in the Kirov region. Kirovo-Chepetsk,  
Russia

© Borovitskii V.S., 2013

*Blastomycosis was first reported in 1894, and once thought to be a geographically localized disease, has now been reported worldwide. The organism enters the body via the lungs with subsequent dissemination to other organs, including the skin, eyes, bones, and genitourinary system. Patients most often present with cutaneous or pulmonary complaints. Demonstration of characteristic fungal morphology in microscopic smears or in histologic specimens is highly suggestive of Blastomyces dermatitidis. However, proof of the diagnosis is obtained only by mycologic culture. Some progress has been made using other laboratory methods to produce a rapid diagnosis. This paper reviews in detail the varied clinical presentations of blastomycosis, the laboratory diagnosis, and current treatment.*

**Key words:** blastomycosis, *Blastomyces dermatitidis*, HIV, literature review

Группа экспертов американского торакального общества выступили с заявлением о лечении грибковых инфекций с рекомендацией сосредоточиться на трёх первичных проблемах: 1) эндемические микозы, включая гистоплазмоз, споротрихоз, бластомикоз и кокцидиоидоз; 2) микозы у иммунодефицитных и критически больных пациентов, включая криптококкоз, аспергиллёз, кандидоз и пневмоцистную пневмонию; 3) редкие и вновь выявляемые микозы [1].

По данным Sarosi G.A. с соавт. (1996), бластомикоз относят к трем главным североамериканским микозам, наряду с гистоплазмозом и кокцидиоидозом. Поскольку ВИЧ-инфекция стала обычным явлением в американских регионах и пересекается с областями, эндемичными для *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и *Blastomyces dermatitidis*, сочетание данных микозов с ВИЧ-инфекцией перерастает в проблему и для жителей благополучных районов [2].

### Краткая историческая справка

Заболевание впервые описал Gilchrist в 1894 г. в Балтиморе (США). В ранних научных работах подчёркивали кожные проявления болезни, поэтому её считали кожной, а не общим заболеванием. Первоначально, Gilchrist, по ошибке, приписывал инфекцию протозойному микроорганизму, но позже он и Stokes (1896 г.) идентифицировали грибок как причину болезни и назвали возбудитель *Blastomyces dermatitidis*. Имеются сообщения о 500 случаях, зарегистрированных между 1993 и 2003 годами, которые произошли в Арканзасе, штатах Кентукки, Миссиссипи, Северной Каролине, штате Теннесси, Луизиане, Иллинойс и Висконсин, с пиком в 2001-2003 гг. – 85 диагнозов. Причём до появления ВИЧ-инфекции обычно в США регистрировали по несколько десятков заболевших в год. В 2002 году в США бластомикоз был установлен у 703 взрослых и детей [3].

### Микробиология.

*B. dermatitidis* – анаморфа, *Ajellomyces dermatitidis* – телеоморфа; его размер (8-15 мкм), с толстыми стенками, который растет в мицелиальной форме при комнатной температуре и культурально при 25 °С. После 2-4 недель инкубации, колонии мицелия развиваются в белую пушистую хлопкоподобную форму. При микроскопии мицелия преобладают ветвления гиф с прямоугольными конидиофорами, заканчивающимися в один тур конидий. Такой вид имеют многие грибковые формы, и это явление не является специфичным. *B. dermatitidis* превращается в дрожжевую форму в тканях организма и/или культурально при 37 °С, что связано с нарушением процессов окислительного фосфорилирования в клетках гриба. При макроскопическом исследовании колонии дрожжей проявляются кремообразными, с маслянистой морщинистой поверхностью. Воспроизведение клетки характеризуются одной широкой почкой. Дочерние клетки растут почти столь же большими, как и материнские. Прямая визуализация этих клеток в мокроте или образцах ткани при

\* Контактное лицо: Боровицкий Владислав Семёнович,  
тел.: 8-(83361)-4-60-39 доп. 2-29

микроскопии является основным методом, в результате которого выставляют окончательный диагноз. Выделение культуры грибка также весьма надежно для постановки диагноза, но трудоемко, и для этого требуется нескольких недель [3-5].

#### Эпидемиология.

*B. dermatitidis* – эндемичный микроорганизм для Канады и верхнего Среднего Запада США, особенно в сырых лесистых областях, а также в окрестностях озер и рек. Недавно прошедшие дожди и/или близость к воде, по всей видимости, играют важную роль в содействии росту микроорганизма [4, 6]. Обычно заболевание сопутствует заготовщикам древесины, охотникам или отдыхающим на природе. Чаще болеют мужчины – в соотношении 10 к 1. Распространенность достигает 1 на 100 000 населения эндемичного района. Там же существуют и гиперэндемические участки, где заболеваемость достигает 40 на 100 000 населения (графство Вилас, север центра штата Висконсин). Причём в графстве Милуоки на юго-востоке Висконсина встречаемость бластомикоза намного меньше, чем в сельских районах. Диагностируемые случаи происходят преобладающе среди людей, живущих в областях водораздела с открытыми водными путями. Есть мнение, что заболевание в популяции собак является предвестником у людей с задержкой обычно в 6 месяцев. Человек заболевает, когда грибковое сообщество, существующее в почве с высоким органическим содержанием, бывает потревожено по различным причинам. При вдыхании воздушно-капельным путём спор всё заканчивается первичной инфекцией легкого, которая иногда может стать диссеминированной. Клинические проявления у пациентов чрезвычайно изменчивы, и клинические признаки легочной инфекции могут отсутствовать или же быть хроническими, острыми или даже молниеносными [3, 4].

Эпидемиология бластомикоза менее четко определена, чем гистоплазмоза и кокцидиоза. Отчасти это связано с тем, что микроорганизм трудно выделить из окружающей среды. Во время недавнего исследования вспышки у собак, с помощью ПЦР-метода успешно определили *B. dermatitidis* из проб окружающей среды. Это дает надежду, что этот метод может оказаться полезным в будущем для определения экологических ниш микроорганизма. В отличие от гистоплазмоза, для которого кожная проба способствует скринингу больших групп населения, до сих пор не существует надежного средства для выявления *B. dermatitidis*. Обязательное информирование общества о бластомикозе необходимо всего лишь в нескольких штатах США, а именно: Иллинойсе, Висконсине, Миссисипи, Манитобе и Онтарио [5].

Спорадические случаи заболевания человека бластомикозом регистрируют в других регионах, включая Гавайи, Израиль, Индию, Африку, Центральную и Южную Америку [5], Саудовскую Аравию. Стоит заметить, что южноамериканский бластомикоз, вызываемый *Paracoccidioides brasiliensis*, – подобная,

но отличающаяся болезнь. Инфекцию с *P. brasiliensis* рассматривают как оппортунистическую болезнь при ВИЧ-инфекции. Североамериканский бластомикоз, напротив, обнаруживают сравнительно нечасто при ВИЧ-инфекции или других иммунодефицитных состояниях и намного реже, чем гистоплазмоз или кокцидиоз [4].

Подлинные автохтонные случаи бластомикоза также выявляют в широко расселенных областях Африки, с большой частотой в южной части (ЮАР и Зимбабве), а также в Индии [3].

Могут заболеть животные, особенно собаки, но также лошади, кошки, хорьки, львы, волки, морские львы и белые медведи. Передача между людьми или между людьми и животными не существенна, хотя имеются сообщения о передаче через укусы собаки и даже, как казуистика – половым путем [4].

#### Патогенез.

В окружающей среде *B. dermatitidis* растет в форме мицелия. Конидии легко превращаются в аэрозоль (2-10 мкм в диаметре) и вдыхаются в легкие, когда потревожена природная культура гриба. Учитывая их небольшой размер, конидии легко способны достигать периферийных отделов легких, но впрочем, могут поражать и центральные отделы.

В результате, после ингаляции конидий, срабатывают несколько факторов местной защиты организма. Там они вызывают гранулематозную реакцию ткани, в виде инфильтрации нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Альвеолярные макрофаги фагоцитируют и могут убить конидии, а также препятствуют переходу в дрожжевую форму. В итоге обычно происходит разрушение конидий. Быстрое возрастание дрожжевой формы в альвеолах подтверждает сбой естественного сопротивления *B. dermatitidis*. Нейтрофилы и макрофаги могут фагоцитировать микроорганизм в дрожжевой фазе, что приводит к смешанному гнойному и гранулематозному ответу организма, который замечен в образцах тканей при гистологическом исследовании. Однако некоторые конидии при нарушении иммунологической защиты могут быстро преобразовываться в дрожжевую форму и становиться более стойкими к разрушению. В конечном счете, борьба с инфекцией *B. dermatitidis*, в первую очередь, зависит от Т-лимфоцитов, которые становятся чувствительными к антигенам грибка и, как следствие, активированные макрофаги убивают фагоцитированные клетки патогена. Гуморальный иммунитет развивается, но не имеет решающего значения для сдерживания инфекции. Гематогенное распространение возбудителя происходит менее часто, чем при гистоплазмозе. Наиболее обычная внелегочная локализация: кожа, кости, мужская мочеполовая система и центральная нервная система. Общепринято, что первичный очаг инфекции – легкое, с последующим распространением в другие органы. Редкие сообщения о случаях поражения кожи у лабораторных рабочих и ветеринаров, вероятно, являются исключением из правил. Не все микроорганизмы

уничтожаются иммунной реакцией. Возобновление инфекции возможно, по некоторым данным, и через 40 лет после первичного инфицирования [3-5].

#### **Гистопатология.**

Характерный ведущий ответ на инфекцию *B. dermatitidis* – смешанная воспалительная реакция с кластерами полиморфно-ядерных лейкоцитов и гранулем, с эпителиоидными гистиоцитами и гигантскими клетками.

Рано при инфекции появляется преобладание полиморфно-ядерных лейкоцитов. Гранулёмы имеют тенденцию к уменьшению. При сниженном иммунитете в ткани – минимальное или отсутствие воспаления. Это возможно и у иммунокомпетентных лиц с быстрым прогрессированием, поэтому воспалительный ответ может состоять только из нейтрофилов. Инфекция кожи и поверхностных слизистых оболочек характеризуется видимой псевдоэпителиоидно-матозной гиперплазией, что гистологически может походить на сквамозноклеточный рак с формированием микроабсцесса [3].

#### **Клинические проявления.**

Инкубационный период составляет 30-45 суток. Клинические проявления бластомикоза могут варьировать от бессимптомной инфекции до молниеносного течения. Характерный признак – способность маскироваться под другие болезни, что может привести к ошибочному диагнозу и, как следствие, к отсроченному лечению. У пациентов без жалоб (до 50%) бластомикоз обнаруживают случайно. Клинические проявления острого течения: лихорадка (75%), озноб, ночная потливость (68%), боли в груди (63%), одышка (54%), миалгия (50%), артралгия, кашель (90%) и, как осложнение, плеврит, подобно бактериальной пневмонии или гриппу. Часто лечение начинают по поводу предполагаемой пневмонии и, только после получения результатов при посеве мокроты или по культуре тканей устанавливают верный диагноз.

Симптомы, свидетельствующие о генерализации процесса: потеря веса (66-68%), слабость (до 100%) и общая усталость – слишком неспецифические, чтобы быть полезными для диагностики.

Внелёгочные проявления болезни составляют 47%, лёгочные – 53%, хотя есть сообщения и о 75-91% поражении лёгких.

Хронический легочный бластомикоз клинически неотличим от туберкулеза. Хроническое легочное поражение бывает чаще, чем острое. Клиника проявляется в виде перемежающейся субфебрильной лихорадки, умеренного постоянного кашля с гнойной мокротой, боли в груди и кровохарканья (18%). Общие признаки: усталость, потеря в весе. Эти признаки, по ошибке, могут быть диагностированы как туберкулез или атипичная пневмония.

В небольшом числе случаев бластомикоз имеет молниеносное течение, проявляясь в виде лихорадки, озноба и одышки. Быстрое системное распространение и прогрессирование приводит в течение

недели к острому респираторному дистресс-синдрому и заканчивается смертью (от 50 до 89%). Пациентам часто требуется помощь искусственной вентиляции легких на протяжении нескольких дней. Молниеносное течение характерно для пациентов с иммунодефицитом и сохранённым иммунным статусом. Таким образом, бластомикоз не рассматривают как условно-патогенный микоз. ВИЧ-инфицированные лица, пациенты после трансплантации или на фоне стероидной терапии имеют более высокий риск заболеть и погибнуть. У больных с подозрениями на новообразования (обычно на рак легкого, молочной железы, кожи, ЦНС и гортани) иногда диагностируют бластомикозную инфекцию после гистологической оценки. Хотя поражение лёгких обычно, всё же у некоторых пациентов могут быть проявления в виде диссеминированной внелегочной инфекции в виде заболеваний кожи, остеомиелита, простатита, абсцессов ЦНС или менингита с малым или отсутствием легочного поражения [3-5, 7].

Полиорганное проявление североамериканского бластомикоза не является редкостью и происходит в 17-30% (по другим данным – в 20-25%) случаев. Наиболее распространенная внелегочная локализация бластомикоза – кожа, которая поражается, как полагают, в 20-40% случаев, иногда даже в 80% – при диссеминации заболевания. При клиническом обследовании кожные поражения могут быть в виде бородавчатой и язвенной формы. Оба типа поражений кожи обычно возникают в результате образования микроабсцессов, расположенных глубоко в тканях кожи. При компьютерной томографии эти микроабсцессы выглядят как область подкожного размягчения ткани, внутри которой жидкость, иногда – с признаками газообразования. В процессе излечения происходит утолщение кожи.

После легких и кожи, кость – третье наиболее частое место локализации болезни. Среди пациентов с известными случаями распространенность составляет приблизительно от 6% до 48%. Хотя, по сути, может поражаться любая кость, чаще – позвонки, ребра, череп и длинные трубчатые кости. В среднем, остеомиелит присутствует у четверти больных с внелегочными проявлениями. Паравerteбральный, или псоас-абсцесс является частым осложнением. Приблизительно 75% пациентов с костным бластомикозом одновременно имеет лёгочную инфекцию.

Простатит и орхоэпидидимит являются наиболее распространенными формами поражения мочеполовой системы, достигая 10-30%. Клиника неспецифична. Орхоэпидидимит: увеличение в размерах яичка и боль. Простатит: дизурия, дискомфорт в промежности и чувство препятствия току мочи. Это обычно не удается диагностировать рентгенологически, но выявление одного из них должно побудить врача назначить рентгенографию грудной клетки, независимо от отсутствия легочных симптомов. Как казуистика: внутриматочная инфекция, поражение полового члена и тубоовариальный абсцесс. Действительно, рент-

генография грудной клетки должна быть выполнена при любом внегрудном проявлении blastomycosis.

Поражение ЦНС наблюдают в 5-10% случаев распространённого blastomycosis. Наиболее частым проявлением являются эпидуральные или паренхиматозные абсцессы и/или менингит.

Другие необычные расположения инфекции: глаз, среднее ухо, околоносовые пазухи, грудная ткань, миокард, перикард, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа и надпочечники [3-5].

Не стоит забывать, что blastomycosis может протекать субклинически или же вообще клинически не проявляться [8].

#### **Рентгенологические проявления поражения лёгких.**

Особенность blastomycosis – высокая изменчивость проявлений. Основные рентгенологические проявления в легких: инфильтрация легочной ткани, среднефокусные образования, поражение интерстициальной ткани, милиарное распространение, полости деструкции. Поражение может быть односторонним или двусторонним, многоочаговым или иметь один очаг.

Blastomycosis не имеет характерной склонности к поражению определенных долей легких, хотя некоторые сообщения предполагают тенденцию к поражению верхних долей. Различные проявления могут иметь место у одного и того же пациента.

Инфильтрация легочной ткани – наиболее обычное рентгенологическое проявление. В имеющихся сообщениях авторы отмечают о распространенности последней от 26% до 76%, но ситуация такова, что большинство случаев заболевания проявляется именно так. Обычные проявления состоят из очаговой, плохо определяемой инфильтрации с нечеткими контурами. Хотя области слияния очагов могут стать весьма большими, доленое поражение считают редким явлением. Часто очаги деструкции обнаруживают на фоне инфильтрации легких. Выявили определенную корреляцию между острым проявлением заболевания и инфильтрацией легочной ткани. Очевидно, это проявление способствует ошибочному диагнозу пневмонии. Если пациент имеет подозрительный эпидемиологический анамнез или проживает в эндемической области, затяжное течение пневмонии должно увеличить подозрение в сторону blastomycosis. Молниеносное течение blastomycosis проявляется в виде двустороннего распространения инфильтрации. Наконец, в сообщениях об эпидемических вспышках, инфильтрацию легких определяют рентгенологическими методами у большинства пациентов. Есть данные о локализации инфильтрации в левой нижней доле и поражении верхних долей только при диссеминации процесса.

Фокусные образования – вторые наиболее обычные рентгенологические проявления при blastomycosis. Их распространенность изменчива, но они достигают 31% всех случаев. Фокусные образования обычно хорошо ограничены от 3 до 10 см в диаме-

тре. Они имеют тенденцию располагаться парамедиастинально или перихилярно. В некоторых работах авторы обнаружили корреляцию между фокусными образованиями и хроническим проявлением blastomycosis, который бывает трудно дифференцировать от злокачественных новообразований легких. В описании 35 случаев, зарегистрированных в клинике Майо, фокусные образования были резецированы у 55% пациентов из-за высокого подозрения на бронхогенный рак. В отличие от гистоплазмоза, blastomycosis инфекция редко поражает паренхиму или вызывает кальциноз лимфатического узла. Увеличение лимфатических узлов и свищи также редко наблюдают. Очаги и фокусы от 0,5 до 3 см выявляют редко (лишь 6% в одном из исследований). Эти образования могут быть многочисленными, но иногда пациенты могут иметь только один или два. Наличие среднего размера фокуса в сочетании с другими проявлениями, такими как инфильтрация легочной ткани, должно вызвать подозрение на грибковое заболевание и может помочь поставить диагноз.

Сетчато-узелковую структуру на снимках легких можно увидеть в 6-9% случаев blastomycosis. Эти проявления, как правило, бывают двусторонними и диффузными. Часто сопровождаются областями инфильтрации, фокусами или полостями деструкции. Как полагают, представляют собой внутрилегочное эндобронхиальное распространение, похожее на таковое при туберкулезе в легких. Интерстициальный фиброз также возможен, хотя и редко. Эти фиброзные проявления – следствие хронического течения заболевания и, возможно, связаны с развитием рубцов и характерны для верхних долей легких.

Рентгенологически милиарное проявление заболевания имеет относительно низкую распространенность (сообщают о 11-28% в выборках больных) и обычно ассоциируется с острым и тяжелым клиническим течением. Заболевание обычно проявляется в виде двусторонних и диффузных узелков менее 3 мм в диаметре. У иммунодефицитных больных нередко обнаруживают милиарное проявление, хотя чаще при данном микозе наблюдают инфильтрацию легочной ткани и фокусы [4]. По данным Srinath L., et al. (1994), из 19 случаев blastomycosis у ВИЧ-инфицированных лиц только у четырех отмечали милиарную диссеминацию при рентгенографии легких.

Для blastomycosis не характерны полостные образования в легких. Деструкция легочной ткани происходит реже, чем при гистоплазмозе и туберкулезе, и способствует бронхогенному распространению инфекции. Конкретный вид полостей изменчив. Они могут иметь тонкие или толстые стенки, с несколькими или одной полостью. Могут располагаться в центре или на периферии легкого, быть связаны как с острой, так и с хронической симптоматикой и могут быть обнаружены случайно. Полости обычно имитируют туберкулез и другие гранулематозные заболевания, находясь в верхних долях.

Плевральные выпоты как осложнение – редкость.

Из 198 случаев бластомикоза было описано [4] всего четыре плевральных выпота.

#### **Рентгенологические проявления поражения костной ткани.**

Кости повреждаются в 25% случаев внелегочного бластомикоза. Могут поражаться любые кости: позвоночника, таза, крестца, черепа, ребра и трубчатые (последние чаще всего). Костные повреждения не имеют рентгенологических особенностей для отличия их от других форм остеомиелита [4].

#### **Диагностика.**

Эпидемия ВИЧ-инфекции в эндемических областях и межконтинентальные путешествия увеличили распространенность микозов, в том числе и бластомикоза. Появление их у человека часто бессимптомное или с клиникой гриппа и/или пневмонии, которые спонтанно проходят. Не стоит забывать и о возможных ротоглоточных проявлениях заболевания. В связи с этим могут возникать трудности в диагностике.

Увеличивается число пациентов с иммунодефицитами, со злокачественными новообразованиями, заболеваниями крови и ВИЧ-инфекцией, а также получающих иммуносупрессивные режимы терапии после трансплантации органа или при аутоиммунных воспалительных состояниях. Параллельно драматически увеличивается воздействие микозов. Современной диагностике способствуют обнаружение антигена, ПЦР-диагностика, серологические методики, компьютерная томография и ЯМР-томография, бронхоскопия, медиастиноскопия и видеоторакобиопсия [1].

Пациенты с ВИЧ-инфекцией – главные кандидаты на инвазивные микозы. Мочеполовая система может быть источником или результатом диссеминированного микоза. Хотя *Candida* spp. – наиболее частые болезнетворные микроорганизмы, другие виды типа аспергиллов, криптококков постепенно занимают первые места среди представителей болезнетворной микробиоты. Грибы из окружающего природного сообщества, включая роды *Blastomyces*, *Coccidioides* и *Histoplasma*, стали более агрессивными у ВИЧ-инфицированных пациентов (Wise G. J. Et al., 1999; Minamoto G. Y., et al., 1997).

Только у 5% больных диагноз устанавливают правильно при первом осмотре у врача. При одновременном поражении лёгких и кожи диагноз точнее на 64%. Обычно задержка в диагнозе достигает месяца.

В 25% случаев у ВИЧ-инфицированных лиц бластомикоз связан с реактивацией старых очагов и у 40% – проявляется поражением ЦНС. Гибель пациентов без ВААРТ достигает 40% и происходит обычно в течение первых 3 недель госпитализации [5].

При торакокопии у ВИЧ-инфицированных пациентов бластомикоз обнаруживают в виде узелковых образований (Dieter R. A., 1998).

К сожалению, диагностика и лечение микозов легких все еще представляет проблему даже для опытного клинициста. Различие между инвазив-

ным микозом легких и грибковой колонизацией, не требующей лечения, клинически трудно и часто невозможно сделать удовлетворительно, даже с сопутствующей микробиологической диагностикой. Нужно дифференцировать между первичным, часто – в местном масштабе, ограниченным, эндемическим легочным микозом и микозом, не соответствующим эндемическим критериям, и/или у пациента с постоянным иммунодефицитом. Легочное проявление микоза может быть не только отправной точкой для системного распространения, но также возникнуть в ходе гематогенного распространения инфекции. Таким образом, раннее клиническое, рентгенологическое и биологическое подтверждение диагноза необходимо, чтобы избежать возможных осложнений легочного микоза [9].

Нужно иметь настороженность при эзофагоскопии: проявления бластомикоза у ВИЧ-инфицированных лиц могут быть и там, хотя конечно, чаще всё-таки имеет место кандидозное поражение (Sutton F. M., 1994).

#### **Дифференциальная диагностика.**

Массивное поражение лёгких, имитирующее злокачественное, – с раком лёгких, каверны в лёгочной ткани – с туберкулезом, гистоплазмозом (нет увеличения средостения и грудной лимфаденопатии при бластомикозе [5]) и кокцидиоидозе. Нельзя забывать и внебольничную пневмонию.

Кожная форма – базальноклеточный рак, сквамозоклеточный рак и гигантская кератоакантома [3].

#### **Лабораторная диагностика.**

Рост культуры *B. dermatitidis* выявляют у 86% пациентов. Чувствительность для образцов мокроты, выделений из трахеи и промывных вод желудка достигает 75%, 100% и 67% соответственно. Основным недостатком этой методики: 4-5 недель роста культуры гриба.

Анализ мочи на полисахаридный антиген клеточной стенки *B. dermatitidis* имеет чувствительность – 93% и специфичность – 79%. Тест не является специфичным для бластомикоза и перекрестно реагирует у пациентов с гистоплазмозом, паракокцидиоидозом и пенициллиозом [5].

Для диагностики бластомикоза Sekhon A. S., et al. (1995) предлагают использовать иммуноферментный анализ, чувствительность и специфичность которого достигает 100% и 85,6%, соответственно.

Реакция связывания комплемента с использованием антигенов грибов имеет самые плохие характеристики. Чувствительность и специфичность слишком низки – 57% и 30%. Положительный результат иммунодиффузии специфичен для бластомикоза, но отрицательный тест не исключает диагноз, потому что чувствительность теста от 65% до 80%. Иммуноферментный анализ является более чувствительным, чем иммунодиффузия для диагностики, но менее специфичен. Коммерческие тесты для проведения ПЦР-реакции отсутствуют [3, 5].

Ускоряет постановку этиологического диагноза

у ВИЧ-инфицированных лиц, при наличии кожных проявлений или поражении слизистых оболочек, биопсия ткани с последующей микробиологической диагностикой (Cockerell C.J., 1995) и/или флуоресцентной микроскопией [3].

#### Отдельные клинические сообщения.

У пациентов с иммунодефицитом заболевание протекает более агрессивно. 30% больных погибают при распространении инфекции (милиарная форма) и вовлечении ЦНС [3].

Авторы сообщают о случае диссеминированного бластомикоза у 59-летнего мужчины с идиопатической CD4-лимфоцитопенией (постоянное снижение CD4-лимфоцитов менее 300 клеток в мкл), поражением головного мозга, двусторонним – надпочечников, лёгких. Заболевание было верифицировано в результате биопсии поражённой ткани, причём на фоне снижения CD4-лимфоцитов отмечали пропорциональное увеличение CD8-лимфоцитов, лейко-Т-клеточный индекс (АТИ) был в пределах нормы [10].

Есть работы о бластомикозном поражении предстательной железы у ВИЧ-инфицированных лиц. Диагноз может быть установлен при посеве мочи на грибковые среды или пункционной биопсией простаты [11].

Интересный случай диссеминированного бластомикоза у пациента с ВИЧ-инфекцией описывают американские авторы: 26-летнего мужчину с инсулинзависимым диабетом в течение 3 месяцев беспокоил кашель с мокротой, ночные поты и снижение веса на 6 кг. По лихорадке была заподозрена пневмония. На обзорном снимке выявили милиарную диссеминацию с каверной в правом лёгком. Уровень CD4-лимфоцитов – 247 клеток в мкл. При дальнейшем исследовании Herd A. M., et al. (1990) были исключены все другие заболевания, и обнаружен *Blastomyces dermatitidis*.

Есть данные Kitchen L.W., et al. (1989) о сочетанной патологии, вызванной *Blastomyces dermatitidis* и *Mycobacterium tuberculosis*, у ВИЧ-инфицированного пациента.

В некоторых странах сообщения о бластомикозе у ВИЧ-инфицированных лиц единичны, в других – чаще. Так, в работе о новых 3 случаях бластомикоза и совместном анализе 21 случая у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечают, что у 85% содержание CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток в мкл, поражение ЦНС составляет 46% этой группы, приблизительно от 5 до 10 раз более часто, чем у пациентов без ВИЧ, у 63% – диссеминация процесса. Смертность от сочетания бластомикоза и ВИЧ – 54% – приблизительно в 5 раз выше смертности от бластомикоза в обычной популяции. Диссеминированный бластомикоз у пациентов с ВИЧ может проявляться в виде глубоких кожных язв, как, например, у двух пациентов в наблюдении Witzig R.S., et al. (1994).

Авторы из университета Алабамы (США) описывают 15 случаев бластомикоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Диагноз был основан

на положительной культуре гриба у 14 человек или типичных особенностях гистологии ткани – у одного. Двенадцать из 15 больных имели вторичные сопутствующие ВИЧ заболевания, и только у одного уровень CD4-лимфоцитов был более чем 200 клеток в мкл. Рентгенологически было два вида проявлений: ограниченные легочные очаги (7 пациентов) и диссеминированный или внелёгочный бластомикоз (8). Поражение ЦНС определяли в 40% случаев. Шесть человек погибли в течение 21 дня после установки диагноза, включая 4 больных с диссеминированным и 2 – с острым милиарным течением заболевания. 9 пациентов, из оставшихся в живых более месяца, получали амфотерицин В, в качестве противогрибковой терапии, с последующим переводом на кетоконазол. Только двое из этих 9 больных погибли от прогрессирования бластомикоза. Увы, бластомикоз у ВИЧ-инфицированных лиц – последнее и часто фатальное инфекционное осложнение в конечной стадии течения ВИЧ (Pappas P.G., et al., 1992).

У ВИЧ-инфицированных пациентов бластомикоз может протекать очень злокачественно. Доказательством является описание заболевания у 42-летнего негра: 2-месячная потеря в весе, лихорадка в течение 2 недель, CD4-лимфоциты – 23 клетки в мкл. Рентгенологически обнаружили увеличение паратрахеальных лимфоузлов с милиарной диссеминацией. Проводили дифференциальную диагностику с милиарным туберкулёзом, но в итоге через 5 дней прогрессирования болезни возник острый респираторный дистресс-синдром и летальный исход, несмотря на энергичную антибиотикотерапию и патогенетическое лечение. При вскрытии трупа выявили множество клеток *B. dermatitidis* в обоих лёгких и диссеминацию инфекции в большинство других органов. При электронном микроскопическом изучении клеток *B. dermatitidis* в лёгком, полученном через 5 дней после смерти пациента, наблюдали сохранность жизнеспособных микроорганизмов (Guccion J.G., et al., 1996).

#### Прогноз.

Без лечения, при североамериканском бластомикозе, прогноз серьёзен, особенно, когда инфекция распространяется вне лёгких: смертность для диссеминированного бластомикоза – 78% без специфической противогрибковой терапии [3].

#### Лечение.

Данные по лечению бластомикоза систематизированы в виде таблиц.

Каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин обладают, в лучшем случае, промежуточным действием против *B. dermatitidis* in vitro и противопоказаны для использования [3].

При диссеминации заболевания необходимо применять для лечения системные противогрибковые препараты. Впрочем, врачи-клиницисты могут наблюдать пациентов и с изолированным поражением лёгких. При умеренной клинической симптоматике проявления болезни могут исчезать без лечения. Та-

Таблица 1

## Препараты для лечения бластомикоза [3].

|               |                                                                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Амфотерицин В | для пациентов в тяжелом и средней степени состоянии, с поражением ЦНС, ВИЧ-инфекцией, у беременных женщин           |
| Итраконазол   | средство выбора при течении средней степени тяжести, продолжение лечения после амфотерицина В                       |
| Флуконазол    | препарат второй линии, менее эффективный, чем итраконазол; продолжение лечения поражения ЦНС (после амфотерицина В) |
| Кетоконазол   | первый эффективный препарат группы азолов, редко применяемый в настоящее время                                      |
| Позаконазол   | может быть эффективен, мал клинический опыт использования                                                           |
| Эхинокандин   | недостаточная активность <i>in vitro</i> , не должен использоваться                                                 |

ких больных нужно наблюдать в течение нескольких месяцев, так как пролеченные или без лечения лёгочные или внеторакальные проявления бластомикоза могут повторно активизироваться, иногда через годы после начальной инфекции [4].

Амфотерицин В – лекарственное средство выбора в острой стадии угрожающего жизни эндемического микоза, встречающегося при нормальном иммунитете и при иммунодефиците. Итраконазол – выбор для лечения не угрожающей жизни инфекции, вызванной *B. dermatitidis*, при нормальном иммунитете. Флуконазол имеет относительно низкую эффективность против бластомикоза. Появление второго поколения триазолов дает надежду на дальнейшее эффективное лечение лёгочных пневмоний [12] при бластомикозе.

**Профилактика.**

Нет никаких данных относительно рекомендаций, имеющих отношение к предотвращению инфек-

Таблица 2

## Рекомендации для лечения бластомикоза [3]

| Тип проявления заболевания                                                           | Рекомендованное лечение                                                                                                                                                                                                           | Комментарий                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лёгкая степень тяжести при лёгочном поражении или диссеминации                       | 200 мг итраконазола внутрь однократно или два раза в сут. 6-12 месяцев                                                                                                                                                            | лечение костно-суставной локализации – 12 месяцев                                                                                                                                                           |
| Средняя степень тяжести при лёгочном поражении или диссеминации, кроме поражения ЦНС | 0,7-1,0 мг амфотерицина В дезоксихолата на кг в сут. или 3-5 мг липидной формы амфотерицина В на кг в сут. – 1-2 недели, совместно с 200 мг итраконазола дважды в сут. 6-12 месяцев (лёгочный) или 12 месяцев (диссеминированный) | амфотерицин В дезоксихолат в общей дозе 2 мг можно использовать на время всего лечения, но предпочтительнее продолжение лечения итраконазолом; липидная форма амфотерицина В имеет меньше побочных эффектов |
| Поражение ЦНС                                                                        | 5 мг липидной формы амфотерицина В на кг в сут. – 4-6 недель, совместно с пероральным – азолом, по крайней мере, 1 год                                                                                                            | продолжение лечения составляет: 200 мг итраконазола дважды или трижды в сут., 800 мг флуконазола в сут., 200-400 мг вориконазола в сут.                                                                     |
| ВИЧ – инфицированные пациенты                                                        | 0,7-1,0 мг амфотерицина В дезоксихолата на кг в сут. или 3-5 мг липидной формы амфотерицина В на кг в сут. – 1-2 недели, совместно с 200 мг итраконазола дважды в сут., 12 месяцев                                                | пожизненная противовирусная терапия необходима при отсутствии улучшения иммунологических показателей                                                                                                        |
| Беременность                                                                         | 3-5 мг липидной формы амфотерицина В на кг в сут.                                                                                                                                                                                 | приём системных азолов противопоказан                                                                                                                                                                       |

ции к *B. dermatitidis*. Изменение индивидуального поведения не меняет риск заражения бластомикозом. Вакцины для профилактики в настоящее время не существует [3].

**ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Limper A.H., Knox K.S., Sarosi G.A., et al. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183, №1. – P. 96-128.
2. Ampel N.M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection // Emerg. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 2, №2. – P. 109-116.
3. Saccente M., Woods G.L. Clinical and laboratory update on blastomycosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, №2. – P. 367-381.
4. Fang W., Washington L., Kumar N. Imaging manifestations of blastomycosis: a pulmonary infection with potential dissemination // Radiographics. – 2007. – Vol. 27, №3. – P. 641-655.
5. Smith J. A., Kauffman C.A. Blastomycosis // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2010. – Vol. 7, №3. – P. 173-180.
6. Bradsher R.W., Chapman S.W., Pappas P.G. Blastomycosis // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 17, №1. – P. 21-40.
7. Baumgardner D.J., Halsmer S.E., Egan G. Symptoms of pulmonary blastomycosis: northern Wisconsin, United States // Wilderness Environ Med. – 2004. – Vol. 15, №4. – P. 250-256.
8. Bradsher R.W., Chapman S.W., Pappas P.G. Blastomycosis // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 17, №1. – P. 21-40.
9. Rupp J., Kramme E., Schultz H., et al. Diagnostics for fungal infections of the lungs // Pneumologie. – 2010. – Vol. 64, №5. – P. 300-310.
10. Siderits R.H., Ouattara O., Marcus A., et al. Case study documenting the diagnosis of idiopathic CD4+ Lymphocytopenia in a patient with atypical fungal infection (disseminated blastomycosis) by FNA of adrenal mass // Cytojournal. – 2010. – Vol. 5. – P. 7-13.
11. Wise G.J., Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis // Curr. Urol. Rep. – 2006. – Vol. 7, №4. – P. 320-328.
12. Yamada H., Kotaki H., Takahashi T. Recommendations for the treatment of fungal pneumonias // Expert Opin. Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, №8. – P. 1241-1258.

Поступила в редакцию журнала 11.03.13

Рецензент: Н.П. Елинов

