

КРИПТОКОККОЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТКИ БЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры)*,
¹Сорокина М.М. (клинический ординатор),
²Борзова Ю.В. (зав. микологической клиникой),
²Чернопятлова Р.М. (зав. отд.),
²Богомоллова Т.С. (зав. лаб.),
²Игнатьева С.М. (в.н.с.),
²Фролова Е.В. (зав. лабораторией),
²Филиппова Л.В. (н.с.),
²Авдеенко Ю.Л. (в.н.с.),
²Босак И.А. (врач – лабораторный миколог),
³Цинзерлинг В.А. (зав. лаб.),
²Шурпицкая О.А. (зав. лаб.),
²Васильева Н.В. (директор института),
¹Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова:

¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии и ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; ³НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

Криптококкоз – агрессивно протекающая микотическая инфекция, преимущественно развивающаяся у больных СПИД. Летальность больных криптококкозом на фоне лечения СПИД – 40-70%. Основной клинический вариант – менингит. Поражение легких отмечают у 20-30% больных. В статье представлен случай успешного лечения криптококкоза легких у больной на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: ВИЧ-негативный, криптококкоз легких, флуконазол

CRYPTOCOCCOSIS OF LUNGS IN A PATIENT WITHOUT HIV – INFECTION. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

¹Khostelidi S.N. (assistant of the chair),
¹Sorokina M.M. (clinical physician), ²Borzova Y.V. (head of mycological clinic),
²Chernopyatova R.M. (head of the department),
²Bogomolova T.S. (head of the laboratory),
²Ignateva S.M. (leading scientific collaborator),
²Frolova E.V. (head of the laboratory),
²Filippova L.V.

(scientific collaborator), ²Avdeenko U.L. (leading scientific collaborator),
²Bosak I.A. (physician-laboratory mycologist),
²Zynzerling V.A. (head of the laboratory),
²Shurpitskaya O.A. (head of the laboratory),
²Vasileva N.V. (director of institute),
¹Klimko N.N. (head of the chair)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: ¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology and ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology; ³Research Institute of Physiopulmonology, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Cryptococcosis – an actively leaking opportunistic infection. Most often the risk factor is AIDS. Mortality of patients with cryptococcosis and AIDS – 40-70% with treatment. The most common site is the central nervous system. Lung involvement was observed in 20-30% of patients. The article presents a case of successful treatment of pulmonary cryptococcosis in a patient – women receiving prolong corticosteroid therapy.

Key words: fluconazole, pulmonary cryptococcosis, HIV-negative

ВВЕДЕНИЕ

Криптококкоз – оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus* spp., который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется в виде подострого менингоэнцефалита. Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно возросла в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. В экономически развитых странах частота криптококкоза составляет 30-66 случаев на 1 миллион населения в год [1].

Основные факторы риска – выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИД, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при трансплантации органов и тканей; реже заболевание может развиваться при длительном применении глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров [2]. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИД наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д. [2, 3]. Летальность среди таких пациентов очень высока (40-70%) на фоне лечения и зависит от степени выраженности иммунодефицита [3]. У других категорий пациентов, как правило, выявляют криптококковый менингоэнцефалит, иные клинические варианты менее характерны [3, 4].

В статье описан случай успешного лечения криптококкоза легких у больной без типичных факторов риска на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами.

* Контактное лицо: Хостелиди Софья Николаевна, Тел.: (812) 303-51-46

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай криптококкоза лёгких у пациентки с АНЦА – ассоциированным системным васкулитом на фоне длительного применения глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров. Для постановки диагноза инвазивного микоза (криптококкоза) использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (MSG) Национального института алергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) NIH США [5]. Также авторы провели анализ данных из научной литературы в базах PubMed (январь 2013 г.), Wiley Interscience (январь 2013 г.) и Cochrane Library (январь 2013 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *pulmonary cryptococcosis, lung, non – AIDS, without HIV, fluconazole*.

Описание клинического случая

Больная К., 61 год, была госпитализирована в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в феврале 2013 г.

При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, сухой кашель и снижение массы тела на 5 кг на протяжении более трёх месяцев.

Из анамнеза заболевания: в 2008 г. у пациентки впервые появились боли в нижних конечностях и периодическое повышение температуры тела. В результате обследования 31.01.2009 г. был диагностирован системный васкулит с поражением почек (АНЦА – ассоциированный, быстропрогрессирующий гломерулонефрит), который осложнился острой почечной недостаточностью. Больную госпитализировали в нефрологическое отделение для проведения перитонеального диализа. Было выполнено две процедуры.

С января 2009 г. пациентка получала лечение преднизолоном в дозе 35 мг/сутки в течение 8 недель, с последующим снижением дозы по ½ таблетки в 2 дня до 15 мг/сутки. Поддерживающую терапию преднизолоном продолжали до марта 2010 г., когда препарат был заменен на циклофосфамид (50 мг 2 раза в неделю). В феврале 2010 г. при плановом обследовании на флюорограмме впервые были выявлены изменения в лёгких: в S3 слева определяли дополнительную тень размером 2,5×1,8×2,5 см, неоднородной структуры, без чётких контуров. Терапевтом по месту жительства была рекомендована консультация фтизиатра, онколога. В мае 2011 г. циклофосфамид был заменен на азатиоприн (50 мг в сутки), который пациентка принимала до 2012 г. С января 2012 г. больная иммуносупрессивную терапию не получала.

15.12.11 г. была проведена повторная флюорография – изменения в легких без динамики. В дальнейшем пациентка была консультирована в НИИ фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга. В результате проведенного обследования данных в пользу активного туберкулёза получено не было. Рекомендовано проведение дополнительных исследований для исключения онкологического процесса в легких (компьютерная томограмма, биопсия легкого).

09.02.12 г. была выполнена компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки: в верхней доле левого лёгкого – множественные образования, самое большое из кото-

рых расположено паракостально у боковой стенки грудной клетки, нижним краем прилегая к косой междолевой плевре, 19×15×18 мм; контуры образования довольно чёткие, не вполне ровные, с дорожкой к корню и усиками лимфангита; прочие образования верхней доли обладают подобными свойствами, но меньших размеров, от 2 до 13×10 мм; в правом лёгком, в S5, единичный кальцифицированный очаг диаметром 3,5 мм, без перифокальной реакции. Заключение: КТ-признаки периферического новообразования левого лёгкого с вторичными изменениями в пределах одной доли и во внутригрудных лимфоузлах. Пневмосклероз. Единичный очаг Гона справа (Рис. 1).

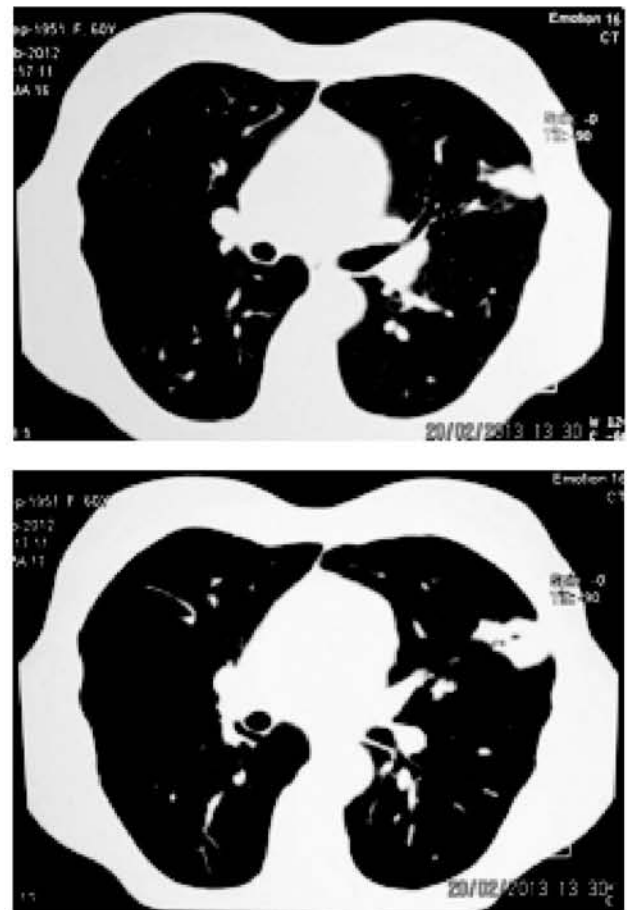


Рис. 1. Пациентка К., 61 год. КТ органов грудной клетки от 9.02.12 г.

В связи с этим, больная обратилась в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова, где ей с лечебно-диагностической целью была предложена операция (лобэктомия). 19.11.12 г. была выполнена расширенная верхняя лобэктомия слева. При анализе гистологического материала, полученного в ходе оперативного вмешательства, выявили, что в образцах тканей признаков опухолевого поражения нет. 28.12.12 г. материал был направлен в НИИ фтизиопульмонологии, где заподозрили микотический процесс. Гистологическое заключение: данных за туберкулёз в исследуемых микропрепаратах нет, криптококкоз лёгких? (Рис. 2).

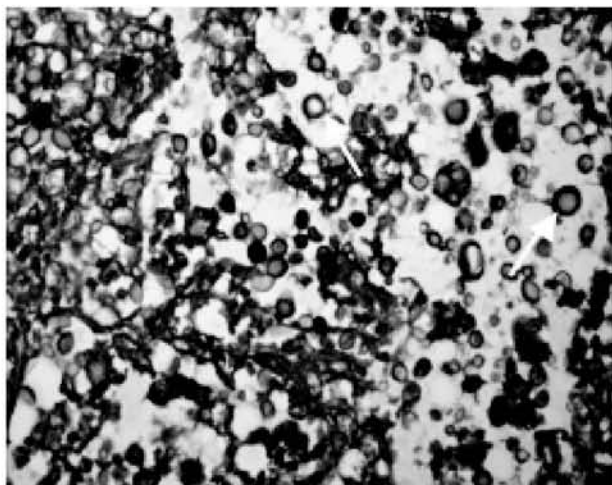


Рис. 2. Пациентка К., 61 год. Гистологический препарат ткани легкого (19.11.12 г.). Обилие дрожжевых почкующихся клеток. Окраска альциановым синим. Ув. X 400. ↑ – клетки криптококка

Пациентка обратилась в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и была госпитализирована на II отделение микологической клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова для уточнения диагноза и лечения.

Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний пациентка отмечает хронический синусит (ремиссия), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ремиссия), ишемическую болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, артериальную гипертензию 2 степени, хроническую сердечную недостаточность 2 степени.

Жилищно-бытовые условия, со слов больной благоприятные, квартира сухая, без признаков плесневого поражения. До 2008 года в квартире жил кот, в настоящий момент домашних животных нет, контакты с птицами отрицает, однако в квартире находится большое количество домашних растений, которые пациентка пересаживает один раз в год весной. Наследственность неотягощена. Аллергологический анамнез без особенностей.

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Над лёгочными полями дыхание ослабленное, везикулярное, с обеих сторон, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 92 в минуту. Артериальное давление – 130 и 90 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон. Отёков нижних конечностей нет. Дизурические явления по типу никтурии. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Менингеальные симптомы – отрицательные. Температура тела – 36,7 °С. Конституция астеническая, рост – 154 см, вес – 40 кг.

При обследовании в клиническом анализе крови: Нб. – 89 г/л, эр. – $3,5 \cdot 10^9$ /л, л. – $6,8 \cdot 10^9$ /л, п. – 3%, с. – 75%, э. – 1%, б. – 0, лимф. – 18%, мон. – 3%, тр. – $295 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 50 мм/час. В клиническом анализе мочи – без патологии. В биохимическом анализе обнаружили высокий уровень мочевины – 11,5 ммоль/л и креатинина – 163 мкмоль/л, а также снижение уровня железа сыворотки крови – 6,72 мкмоль/л (с.л.). Уровень электролитов крови – в пределах нормы. При двукратных исследованиях антител к ВИЧ результаты были отрицательными. Консультация невролога – общей

мозговой и очаговой симптоматики нет.

21.02.13 г. было проведено иммунологическое исследование крови (табл.).

Таблица

Иммунологическое исследование крови

Формула крови	(%)	абс. ($\times 10^9$ /л)	норма%	норма абс. ($\times 10^9$ /л)
лейкоциты		5,1		4-9
лимфоциты	24	1,22↓	20-39	1,27-3,26
моноциты	4		3-11	
базофилы	1		0-1	
эозинофилы	6		0-5	
с/я нейтрофилы	62		47-72	
п/я нейтрофилы	3		1-6	
субпопуляционный состав крови	(%)	абс. ($\times 10^9$ /л)	норма (%)	норма абс. ($\times 10^9$ /л)
CD3 (Т – лимфоциты)	51	0,624↓	50-76	0,800-2,000
CD4 (Т-хелперы)	37	0,453↓	32-44	0,680-1,100
CD8 (Т – цитотоксические)	23	0,282	18-30	0,280-0,700
CD20 (В – лимфоциты)	24	0,294	11-20	0,230-0,350
CD25 (рецептор к ИЛ-2)	13	0,159↓	13-24	0,220-0,400
CD16 (естеств. киллеры)	14	0,171↓	11-23	0,200-0,400
ИРИ (CD4/CD8)		1,6		1,5-2,0
функциональная активность нейтрофилов			%	норма (%)
НСТ спонтанный			6	11-18
НСТ активированный			69↑	40-60
иммуноглобулины				норма (г/л)
IgA			2,46	0,7-4,0
IgM			1,02	0,4-2,6
IgG			14,50	7,0-15,0

По результатам иммунологического исследования установлено снижение абсолютного числа лимфоцитов – $1,22 \cdot 10^9$ /л (норма – до $1,27 \cdot 10^9$ /л), снижение абсолютного числа Т-хелперов (CD4) – $0,453 \cdot 10^9$ /л (норма – $1,100 \cdot 10^9$ /л) и естественных киллеров (CD16) – $0,171 \cdot 10^9$ /л (норма – $0,200 \cdot 10^9$ /л); микробцидная активность нейтрофилов умеренно повышена, уровни иммуноглобулинов в пределах возрастной нормы.

По результатам функции внешнего дыхания выявили лёгкие нарушения бронхиальной проходимости. 14.02.13 г. выполнена фибробронхоскопия: культя верхнего долевого бронха слева, атрофический эндобронхит. При посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) роста грибов не обнаружили.

Тест на антиген *Cryptococcus* («*Pastorex Crypto Plus*») в БАЛ – положительный, в сыворотке крови от 12.02., 13.02., 14.02. и 19.02.13 г. – отрицательные.

14.02.13 г. гистологические материалы были повторно просмотрены в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. Заключение: в микропрепаратах фрагмент ткани лёгкого с хроническим воспалением, фиброзом, наличием крупных инкапсулированных очагов некроза, где среди некротических масс определяется скопление клеток округлой формы с капсулой, сходных с криптококками, при окраске альциановым синим хорошо окрашивается капсула, что позволяет поставить диагноз «криптококкоз лёгких» (Рис. 3).

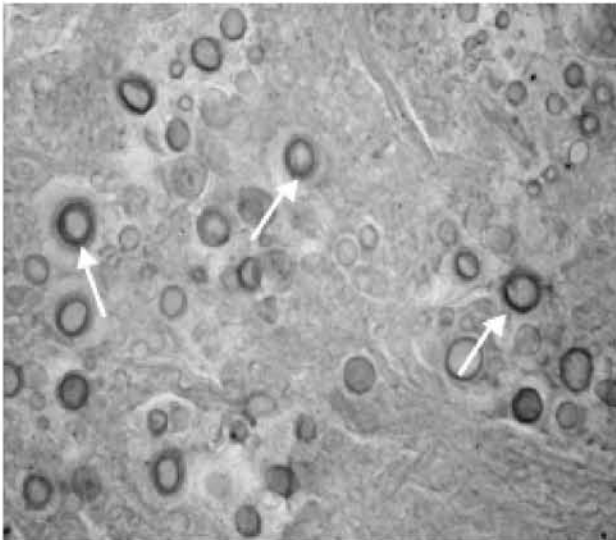


Рис. 3. Пациентка К., 61 год. Гистологическое исследование послеоперационного материала от 14.02.13 г. ↑ – почкующиеся криптококки в ткани легкого. Окраска альциановым синим. Ув. X1000

Были выполнены посевы крови и мочи на дрожжеподобные грибы. Результат от 04.03.13 г. – роста дрожжевых грибов нет. Признаков наличия других инвазивных микозов нет.

На КТ органов грудной клетки в динамике: состояние после резекции верхней доли левого лёгкого; в S5 правого лёгкого – кальцинат 2,5 мм; в S3 правого лёгкого – субплевральный очаг 1,5 мм; в S6,8 – очаги 2 мм и 1 мм, в S1 плевроапикальные спайки; в S6 левого лёгкого – очаг 1,5 мм, прилежащая лёгочная ткань не изменена. Заключение: кальцинат в S5 правого лёгкого; очаговые изменения правого лёгкого; единичный очаг левого лёгкого, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон (Рис. 4).



Рис. 4. Пациентка К., 61 год. КТ органов грудной клетки от 29.01.13 г.

Учитывая наличие у пациентки факторов риска (длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов), клинической симптоматики, изменений на КТ органов грудной клетки, наличие положительного теста «*Pastorex Crypto Plus*» из БАЛ, а также заключение гистологического исследования послеоперационного материала, был поставлен диагноз: криптококкоз легких от 2010 года; состояние после лобэктомии от 19.11.2012 года.

Была назначена антимикотическая терапия флуконазолом в дозе 400 мг в сутки в течение трёх месяцев под контролем лабораторных показателей, с последующим контрольным выполнением КТ органов грудной клетки через один месяц.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Криптококкоз – тяжелая оппортунистическая инфекция, распространенность которой все более возрастает в последние десятилетия.

Возбудителем заболевания более чем у 95% больных являются *C. neoformans* var. *neoformans* и *C. neoformans* var. *grubii* (варианты А, D), которые распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, в испражнениях птиц, на некоторых растениях [1, 6].

Заражение обычно происходит ингаляционным путем [7].

Основные факторы риска развития криптококкоза: СПИД, длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома, хронический лимфолейкоз), декомпенсированный сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточности, саркоидоз, коллагенозы [1, 6].

Вероятность развития криптококкоза зависит от степени выраженности иммунодефицита [8, 9]. Отметим, что криптококки могут проникать в дыхательные пути здоровых людей, но у иммунокомпетентных пациентов происходит элиминация микроорганизма или возникает бессимптомная колонизация [10]. При развитии иммунодефицитного состояния криптококки вызывают патологический процесс. Эти данные были подтверждены недавними исследованиями. Так, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с низким уровнем CD4 (до 50-100 клеток / мкл), число заболевших криптококкозом резко возрастало – до 90% [11]. У больных СПИД, без проведения ВААРТ, частота криптококкоза в разных регионах варьирует от 4% до 30% и значительно снижается при эффективной антиретровирусной терапии [8, 9].

Кроме ВИЧ-инфекции, факторами риска криптококкоза являются ятрогенная иммуносупрессия: применение высоких доз кортикостероидов, препаратов моноклональных антител (этанерцепт, инфликсимаб, алемтузумаб) [12]. Использование глюкокортикостероидов необходимо при целом ряде заболеваний (коллагенозы), состояниях после трансплантации органов и тканей и т.д. Доказано, что длительное, более трех недель, применение глюкокортикостероидов в высоких дозах (преднизолон > 20 мг/сутки) приводит к снижению активности лимфоцитов [13]. Наша пациентка длительно принимала преднизолон в высоких дозах, затем – иммуносупрессивные препараты, что явилось фактором риска криптококкоза. При исследовании иммунного статуса отмечали значительное снижение уровня

Т-хелперов и естественных киллеров.

Заражение обычно происходит ингаляционным путем, значительно реже – при травматической имплантации возбудителя. После инкубационного периода (от нескольких дней до нескольких месяцев) возникает поражение легких, затем – гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов [1, 9, 11].

Основным клиническим вариантом криптококкоза является криптококковый менингоэнцефалит (70-90% случаев криптококкоза) [2]. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, например, СПИД, возможно острое начало заболевания, которое проявляется головной болью, тошнотой и рвотой, фотофобией и нарушением зрения, очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания [8, 14]. Характерный признак криптококкового менингоэнцефалита – высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИД повышение давления спинномозговой жидкости (СМЖ) более 250 мм вод. ст. выявляют в 75% случаев. Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, нарушением слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексам [8]. При обследовании наблюдаемой нами больной неврологической симптоматики не наблюдали.

Криптококкоз легких у ВИЧ-инфицированных больных встречается гораздо реже. В то же время, согласно последним исследованиям, частота поражений легких грибами рода *Cryptococcus* у не ВИЧ-инфицированных пациентов многопрофильных стационаров составляет 0,7-3% на 10000 госпитализаций. По данным других исследователей, поражение легких отмечали в 0,5-7% на 10000 госпитализаций, с колебанием < 3% на 10000 госпитализаций за 7 лет [15]. При анализе клинических вариантов криптококкоза выявили, что поражение легких имели до 86% всех больных криптококкозом без ВИЧ.

Криптококкоз легких может протекать без клинической симптоматики. Так, в ретроспективном анализе случаев криптококкового менингита 78% больных имели легочную симптоматику в течение 4 месяцев до постановки диагноза [16]. Таким образом, несмотря на то, что входными воротами инфекции являются дыхательные пути, поражение легких у многих пациентов протекает субклинически. Наиболее частые симптомы у больных СПИД: лихорадка (80-85%), кашель (60-70%), одышка (45-55%), снижение массы тела (40-50%); реже – боли в грудной клетке и кровохарканье [1, 6, 8, 16]. У иммунокомпрометированных больных без СПИД фебрильную температуру тела отмечают реже (60-70%), также имеют место общее недомогание (60-65%), боли в грудной клетке (40-50%), снижение массы тела (35-40%), одышка (25-30%), кашель (15-20%) и кровохарканье (5-10%). У иммунокомпетентных пациентов выявляют: кашель

(50-60%), боли в грудной клетке (40-50%), снижение массы тела (20-30%), фебрильная температура тела (20-30%) и кровохарканье (15-20%) [1, 15-17].

У наблюдаемой нами больной заболевание протекало бессимптомно. Сухой кашель впервые появился после оперативного вмешательства. В этот же период в динамике, при проведении КТ органов грудной клетки, наблюдали появление новых очагов. При обследовании данных за поражение ЦНС не было.

Основные критерии диагностики криптококкоза легких – выявление поражений на КТ и обнаружение возбудителя в любых респираторных субстратах или биоптате легкого. Преимущественно на КТ легких отмечают интерстициальную инфильтрацию и лимфоаденопатию, у иммунокомпрометированных больных без СПИД – зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; у иммунокомпетентных – одиночные или множественные округлые образования, реже – плеврит и формирование полостей [16-19].

Ранняя диагностика – важное условие успешного лечения криптококкоза. Основным методом диагностики является выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ, крови, БАЛ, в биоптатах легких, а также определение криптококкового антигена в СМЖ, БАЛ, крови.

Диагностическая чувствительность микроскопии биоматериала с окраской тушью составляет 40-70%, у больных СПИД вероятность выявления криптококка при микроскопии СМЖ выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [6, 8, 16, 20]. На стандартных микологических средах колонии *C. neoformans* обычно обнаруживают через 3-10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50-70%, но этот метод диагностики требует дополнительного времени. В отличие от *Aspergillus* spp., возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде, а в отличие от *Candida* spp., он не является естественным обитателем организма человека. Поэтому выявление *C. neoformans* в любом клиническом биосубстрате, с высокой вероятностью, свидетельствует о наличии инфекции [21]. Определение криптококкового антигена в СМЖ, БАЛ и сыворотке крови имеет важное значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, *Pastorex Crypto-Plus*, *Bio-Rad*) превышают 90% [8, 20, 21].

У больной К. криптококковый антиген был положительным в БАЛ, но неоднократно результат исследования сыворотки крови был отрицательным. Ложно-положительные результаты определения криптококкового антигена бывают редко, они возможны при злокачественном новообразовании, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon* spp., *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*. Ложно-отрицательные результаты могут быть свя-

заны с малым количеством антигена, присутствием иммунных комплексов и отсутствием капсулы у возбудителя.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков при криптококкозе зависят от степени тяжести состояния больного и локализации процесса, а также фармакокинетики и фармакодинамики препарата. При криптококковом менингоэнцефалите в начале лечения назначают фунгицидный амфотерицин В в виде монотерапии или в сочетании с флуцитозином. После стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через 2 недели, назначают флуконазол. Применение липидного амфотерицина В способствует быстрой эрадикации возбудителя из СМЖ, а также менее нефротоксично по сравнению со стандартным амфотерицином В [22].

Флуконазол в качестве начальной терапии используют только при невозможности применения стандартного или липидного амфотерицина В, поскольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее. В связи с этим, в начале лечения применяют высокие дозы (600-800 мг/сут.) флуконазола. Вориконазол назначают при неэффективности или токсичности других препаратов. При использовании азолов следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в том числе – снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов. Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, БАЛ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. При криптококковой пневмонии или неменингеальном криптококкозе другой локализации препаратом выбора является флуконазол. Амфотерицин В, итра-

коназол или вориконазол назначают при неэффективности или невозможности применения флуконазола [1, 6, 20, 22].

Наряду с антимикотической терапией, при лечении криптококкоза легких используют хирургические методы лечения – резекцию доли легкого, лобэктомию, в зависимости от объема поражения [23].

У наблюдаемой нами больной было проведено хирургическое лечение (лобэктомию), и, с учетом появления новых очагов на контрольной компьютерной томограмме, начата терапия флуконазолом в стандартных дозах. Применение амфотерицина В не было показано в виду его нефротоксичности, в то же время, пациентка уже имела признаки почечной недостаточности в течение всего времени наблюдения (повышенный уровень креатинина и мочевины в сыроворотке крови).

Прогноз. Без лечения летальность при криптококковом менингоэнцефалите у больных СПИД достигает 100%, в период начального лечения умирает 10-25% больных, еще 30-60% – в течение первых 12 месяцев после лечения. У больных без ВИЧ-инфекции летальность при криптококкозе составляет 30%; ухудшают прогноз продолжение использования стероидов и иммуносупрессоров, прогрессирование гемобластозов, онкологических процессов, почечная или печеночная недостаточность [1, 24-26].

ВЫВОДЫ

1. Применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов является фактором риска криптококкоза.
2. Криптококкоз легких – одна из наиболее часто встречающихся клинических форм криптококкоза у не-ВИЧ инфицированных больных.
3. Антифунгальная терапия и хирургическое лечение помогают сохранить жизнь иммунокомпрометированным пациентам.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. 2-е изд. перераб и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
2. Nguyen M.H., Husain S., Clancy C.J., et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study // J. Infect. – 2010. – Vol. 61, №5. – P. 419-26
3. Ramos-e-Silva M., Lima C.M., Schechtman R.C., et al. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS) // Clin. Dermatol. – 2012. – Vol. 30, №6. – P. 616-27.
4. Филиппова А.В. Фролова Е.В. *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 10-19.
5. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // CID. – 2008. – Vol. 46. – P. 1813-1821.
6. Li S.S., Mody C.H. Cryptococcus // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2010. – Vol. 7, №3. – P. 186-96.
7. Lu S.H., Hou Y.Y., Tan Y.S., et al. Clinico-pathological analysis of primary pulmonary cryptococcosis // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2009. – Vol. 32, №6. – P. 430-3.
8. Chayakulkeeree M., Perfect J.R. Cryptococcosis // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 203. – P. 507-544.
9. Heitman J., Kozel T., Kwon-Chung K.J., Perfect J.R. *Cryptococcus neoformans*: from Human pathogen to Model Yeast // Am. Soc. of Microbiol. – 2011. – P. 1-620.
10. Alvarez M., Casadevall A. Phagosome extrusion and host-cell survival after *Cryptococcus neoformans* phagocytosis by macrophages // Curr. Biol. – 2010. – Vol. 21. – P. 2161-2165.
11. Lin T.Y., Yeh K.M., Lin J.C., et al. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2009. – Vol. 42, №3. – P. 220-6.

12. Tsiodras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 832. – P. 181-194.
13. Singh N., Alexander B.D., Lortholary O., et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen// Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, №2. – P. e12–e18.
14. Zhu L.P., Wu J.Q., Xu B., et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007 // Med. Mycol. – 2010. – Vol. 48, №4. – P. 570-9.
15. Yu J.Q., Tang K.J., Xu B.L., et al. Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients // Braz. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16, №6. – P. 531-9.
16. Aberg J.A., Powderly W.G. Cryptococcosis and HIV 2006 <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-02-05>
17. Sakurai H., Kaji M., Seumasu K. Clinico-pathological characteristics of pulmonary cryptococcosis // Kyobu Geka. – 2009. – Vol. 62, №10. – P. 863-7
18. Choe Y.H., Moon H., Park S.J., et al. Pulmonary cryptococcosis in asymptomatic immunocompetent hosts // Scand. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 41, №8. – P. 602-7
19. Qu Y., Liu G., Ghimire P., et al. Primary pulmonary cryptococcosis: evaluation of CT characteristics in 26 immunocompetent Chinese patients // Acta Radiol. – 2012. – Vol. 53, №6. – P. 668-74.
20. Xie D., Chen X.F., Jiang G.N., et al. Clinical analysis of 81 cases of pulmonary cryptococcosis // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 50, №5. – P. 430-3.
21. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Изд.дом СПб МАПО, 2004.
22. Perfect J.R., Dismukes W.E., Pappas P.G., et al. 2010 IDSA Cryptococcal Treatment Guidelines // Clin. Infect. Dis. – 2010.
23. Liu M., Jiang G.N. Surgical treatment of pulmonary cryptococcosis // Zhonghua J. – 2006. – Vol. 29, N5. – P. 307-9.
24. Jongwutiwes U., Sungkanuparph S., Kiertiburanakul S. Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients // Jpn. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 61, №2. – P. 111-5.
25. Xie S., Sao R., Braun A., Bottone E.J. Difference in *Cryptococcus neoformans* cellular and capsule size in sequential pulmonary and meningeal infection: a postmortem study // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 73, №1. – P. 49-52.
26. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПб МАПО. – 2010. – Т. 2, №4. – С. 5-18.

Поступила в редакцию журнала 10.04.13

Рецензент: А.К. Мирзабалева

