

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48

Цитирование: Багирова Н.С.. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC. Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 39–48

ИНВАЗИВНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПЕРЕСМОТР ОПРЕДЕЛЕНИЙ, НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПО ДАННЫМ EORTC/MSGERC

Н.С. Багирова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru

Резюме: Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) остаются важными причинами заболеваемости и смертности. Анализ международных данных в отношении ИГИ из отчетов по аутопсиям показывает, что несмотря на все наши усилия по профилактике, диагностике и лечению ИГИ все еще имеют значительную распространенность и связаны с низким уровнем прижизненной диагностики. ИГИ на аутопсии выявляют примерно в 4–5% случаев, причем с высокой распространенностью среди пациентов с острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом (21,7%), что почти в шесть раз выше общей распространенности ИГИ. Консенсусные определения ИГИ согласно Европейской организации по изучению и лечению рака и Консорциума образовательных и исследовательских групп по микозам (EORTC/MSGERC) были в последний раз обновлены в 2008 году. Назрела необходимость пересмотра и обновления этого документа, и в 2019 г. были опубликованы результаты такой работы, которые и представлены в данной статье.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции; инвазивный микоз; диагностика; доказанный инвазивный микоз; вероятный инвазивный микоз; возможный инвазивный микоз.

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) способствуют значительной заболеваемости и смертности. Частота этих инфекций повышается, в основном из-за увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с нейтропенией, ВИЧ, хронической иммуносупрессией, постоянными протезами, ожогами и сахарным диабетом, а также тех, кто принимает антибиотики широкого спектра действия. Грибковые инфекции могут поражать различные системы органов, включая такие состояния, как менингит, синусит, остеомиелит и энтерит. По мере роста осведомленности об этих инфекциях своевременная диагностика и лечение ИГИ становится все более важными. Визуализация играет решающую роль в оценке активности заболевания, реакции на терапию и связанных с ней осложнений.

Использование компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ), позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии и ультразвукового исследования (УЗИ) для ознакомления с проявлениями этих инфекций позволяет своевременно и точно ставить диагноз. Будущий успех в диагностике доказанной ИГИ на более раннем этапе будет стимулировать и поддерживать разработку новых терапевтических препаратов. Текущее состояние диагностики,

в том числе развитие лабораторных тестов для оказания медицинской помощи на месте (point-of-care, POC), использование новых молекулярных и иных технологий, а также новых противогрибковых соединений может повлиять на улучшение ухода за пациентами [1].

Анализ международных данных в отношении ИГИ из отчетов по аутопсиям показывает, что, несмотря на все наши усилия по профилактике, диагностике и лечению ИГИ все еще имеют значительную распространенность и связаны с низким уровнем прижизненной диагностики [2–4]. По данным Dignani M.C. [2] из 193095 аутопсий в 9187 (4,8%) случаях были выявлены ИГИ в определенных группах пациентов (табл. 1).

По данным японских авторов [3, 4], ИГИ на аутопсии были обнаружены в 4,4% случаев от общего числа аутопсий (7756 из 175615), причем инвазивные микозы имели непропорционально высокую распространенность среди пациентов с острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом (21,7%), что почти в шесть раз выше общей распространенности ИГИ. *Aspergillus spp.* был наиболее преобладающим возбудителем (45,0%), а *Candida spp.* — вторым (22,7%) по частоте среди подтвержденных случаев заражения одним патогеном. Распространенность *Candida spp.* снизилась примерно на 50% из-за широкого использования профилактики флуконазолом, что может привести

Инфекции в онкологии

Таблица 1. Частота выявления ИГИ при аутопсии в зависимости от основного заболевания [адаптировано из Dignani M. C., 2014]

Распространенность ИГИ Возбудитель	Основное население (%)	Онкогематология (%)	ТГСК (%)	Синдром приобретенного иммунодефицита (%)
Распространенность ИГИ	4.8	25.4	23.8	18.2
<i>Aspergillus spp</i>	45–46	55.5	66.5	29.0
<i>Candida spp.</i>	28–37	28.5	27.5	5
<i>Cryptococcus spp.</i>	4–19	0	0	22
<i>Mucormycosis</i>	2.6–8.3	6	12.5	0
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0	0	0.3	45

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

в будущем к удвоению заболеваемости *Mucormycetes* по сравнению с 30-летней давностью.

Таким образом, инвазивные микозы остаются важной причиной заболеваемости и смертности, и особенно у онкологических больных. Тем не менее, в России до сих пор не разработаны Рекомендации по определению ИГИ и их лечению в данной группе пациентов, хотя и были недавно опубликованы рекомендации относительно отдельных групп больных инвазивным аспергиллезом [5].

Консенсусные определения ИГИ согласно Европейской организации по изучению и лечению рака и Консорциума образовательных и исследовательских групп по микозам (EORTC/MSGERC) были в последний раз обновлены в 2008 году [6]. Они имели огромное значение для исследователей, которые проводят клинические испытания противогрибковых препаратов, оценивают диагностические тесты и проводят эпидемиологические исследования. С появлением новых диагностических методов стало ясно, что обновление этих определений имеет важнейшее значение. Консенсусные определения 2008 г. были приняты регулирующими органами для оценки противогрибковых средств и использовались для оценки диагностических тестов и проведения эпидемиологических исследований. Важно отметить, что критерии определения «доказанной», «вероятной» и «возможной» ИГИ были специально предназначены только для этих целей, а не в качестве руководства по лечению пациентов. Важно различать определения ИГИ, необходимые для клинических исследований, и определения, которые влияют на клиническую практику. Определения 2008 года имели свои недостатки, в частности, их полезность не распространялась на реципиентов стволовых клеток,

или при трансплантации солидных органов. Они не были проработаны в отношении пациентов с ИГИ в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) или в педиатрии, так как данных было недостаточно для установления соответствующих порогов для выявления антигена галактоманна (GM) *Aspergillus spp.*, и была неопределенность в отношении роли (1,3)- β -D-глюкана как теста для диагностики ИГИ. Кроме того, амплификация нуклеиновых кислот, включая тесты на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), были исключены из-за отсутствия стандартизации и валидации. Диагностика криптококкоза и эндемических микозов также нуждалась в уточнении, а методы выявления пневмоцистоза отсутствовали. Назрела необходимость пересмотра и обновления данного документа, и в 2019 г. были опубликованы результаты этой работы [7].

ПЕРЕСМОТР ОПРЕДЕЛЕНИЙ И ОБНОВЛЕНИЯ

Педиатрия и пациенты ОРИТ в рекомендациях 2019 г. были рассмотрены экспертами как особые группы пациентов.

Педиатрия

Клинические и рентгенологические проявления ИГИ у детей, то есть пациентов в возрасте до 18 лет, могут значительно отличаться от таковых у взрослых, и очень важно, что частота инвазивного кандидоза (ИК) выше у новорожденных, нежели в других возрастных группах [8–10]. Степень недоношенности является уникальным фактором риска среди новорожденных; гематогенный кандидозный менингоэнцефалит непропорционально поражает недоношенных детей и имеет серьезные последствия, включая судороги, внутрижелудочковое кровоизлияние и задержку развития. Факторы риска инвазивных плесневых микозов включают врожденные иммунологические дефекты, причем *Aspergillus nidulans* ассоциируется с хроническим гранулематозным заболеванием, тогда как *Aspergillus fumigatus* чаще встречается у других групп пациентов.

У новорожденных с ИК часто наблюдаются неярко выраженные клинические проявления и отсутствие роста при посевах биоматериалов, включая образцы спинномозговой жидкости от новорожденных с кандидемией и сопутствующим кандидозным менингитом. Диагноз на практике часто определяется на основании нечувствительных и неспецифических суррогатных тестов, таких как повышенный уровень С-реактивного белка или тромбоцитопения. Посев мочи и получение при этом роста *Candida spp.* у новорожденных имеет большое значение, сходное по важности с положительным посевом крови в качестве показателя ИК [11]. А вот рентгенологические результаты менее специфичны для детей в сравнении со взрослыми пациентами [12]. Сканирование грудной клетки (КТ) у детей

с доказанным инвазивным аспергиллезом легких обычно показывает неспецифические изменения, а не признак ореола (halo), образование воздушного полумесяца или кавитацию, наблюдаемые у взрослых [13].

Группа пациентов ОРИТ

Появляется все больше доказательств того, что рентгенологические проявления ИГИ плесневой природы в данной группе пациентов более разнообразны, чем считалось ранее [7]. Повышенная чувствительность новых методов визуализации позволяет увидеть большее количество и глубину аномалий в разных анатомических областях. Последние данные, относящиеся к роли визуализации в диагностике инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) и мукормикоза (МЛ) легких у взрослых, свидетельствуют о том, что КТ высокого разрешения предпочтительнее рентгенограмм грудной клетки, МРТ и ПЭТ. Среди пациентов с ИАЛ узлы или инфильтраты с признаком ореола (знак halo) по-прежнему считаются информативными относительно пациентов с нейтропенией, но они неспецифичны для ИАЛ в других группах. Кроме того, знак воздушного полумесяца является поздним и неспецифическим признаком. Среди пациентов без нейтропении могут быть обнаружены множественные легочные узелки и различные неспецифические признаки, включая бронхопневмонию, консолидацию, кавитацию, выпот в плевральной полости, помутнение типа матового стекла, помутнение рисунка бронхиального дерева и ателектаз. В целом, консолидация является наиболее частым проявлением МЛ, за которым следуют массивные поражения, узелки и кавитация. Множественные узелки (более 10) и плевральные выпоты встречаются чаще при МЛ, чем при ИАЛ. Более того, признак обратного ореола (halo) более специфичен для МЛ, чем для ИАЛ, хотя дифференциальная диагностика включает и другие заболевания, в том числе туберкулез [14].

«ДОКАЗАННАЯ» ИНВАЗИВНАЯ ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

В обновленном документе 2019 г. в классификации категорий «доказанный», «вероятный» и «возможный» инвазивный микоз нет никаких изменений, но определение «вероятный» было расширено, а область действия категории «возможный» уменьшена.

Категория «доказанной» ИГИ может применяться к любому пациенту, независимо от того, относится ли пациент к группе с ослабленным иммунитетом.

«Вероятные» и «возможные» категории ИГИ предлагаются только для пациентов с ослабленным иммунитетом, за исключением эндемических микозов. Но «вероятная» ИГИ требует как минимум по 1 фактору хозяина, клиническому признаку и микологическому доказательству.

Для «возможного» инвазивного микоза достаточно хотя бы 1 фактор хозяина и клинический признак, доказательства микологического характера не требуются.

В табл. 2 сгруппированы критерии определения категории «доказанной» ИГИ.

Гистологическая диагностика требует наличия грибковых элементов в фиксированной формалином парафиновой ткани и означает доказанное грибковое заболевание, но не позволяет идентифицировать возбудителя. Для достижения этой цели рекомендована амплификация грибковой ДНК методом ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК, но только тогда, когда грибковые элементы обнаружены с помощью гистопатологического метода.

Имеется недостаточно данных, подтверждающих клиническое использование грибковых биомаркеров без культурального метода (посев), у новорожденных и детей, хотя тест на GM выполняется аналогично у детей и взрослых при использовании в качестве дополнительного инструмента для диагностики инвазивного аспергиллеза (ИА). Аналогичным образом, в педиатрии имеется мало данных об использовании биомаркера (1,3)- β -D-глюкана, антигена маннана и антител против маннана *Candida spp.* [15]. Последние данные подтверждают полезность определения (1,3)- β -D-глюкана в ликворе для диагностики и терапевтического мониторинга детей с кандидозным менингоэнцефалитом [16, 17]. В 2013 году была создана диагностическая панель T2Candida, в которой используют магнитный резонанс T2 и специальную инструментальную платформу (T2Dx) для амплификации и обнаружения ДНК *Candida spp.* непосредственно в цельной крови (т. е. не подвергавшейся какой-либо предыдущей инкубации или экстракции нуклеиновых кислот). Система T2Candida — единственный на сегодняшний день ПЦР-метод для обнаружения *Candida spp.*, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Система T2Candida обнаруживает пять наиболее распространенных видов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*), имеет предел обнаружения 1 КОЕ/мл, приводит к снижению в 10 раз времени получения результата (по сравнению с культурами крови — посевами) и разработана так, чтобы не амплифицировать свободно циркулирующую, не связанную с клетками, ДНК. В недавно завершеном многоцентровом исследовании DIRECT с тестированием 1801 образца, общая чувствительность и специфичность этого метода составляли 91,1% и 99,4%, соответственно, с чувствительностью обнаружения 1–3 КОЕ/мл (в зависимости от вида *Candida*), отрицательной прогностической ценностью 99,5% в популяции с 5% распространенностью и средним временем до отрицательного результата 4,2±0,9 час. Очень важно, что с применением панели T2Candida можно выявить присутствие нежизнеспособных или ингибированных лекарственными средствами дрожжевых грибов рода *Candida*, если пациент находится на противогрибковой терапии [1, 18]. Что касается педиатрии,

Инфекции в онкологии

Таблица 2. Критерии «доказанной» инвазивной грибковой инфекции (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

Грибы	Микроскопия: стерильный материал	Культуральный метод (посев биоматериала): стерильный материал	Кровь	Серология	Ткань: диагностика нуклеиновой кислоты
Плесневые ^a	Гисто-, цитологическое или прямое микроскопическое исследование ^b образца, полученного путем аспирации иглой или биопсии, при которой наблюдаются гифы или меланизированные формы, подобные дрожжам, сопровождаемые повреждениями ткани	Выделение гиалиновой или пигментированной плесени путем культивирования образца, полученного в результате стерильной процедуры из обычно стерильного и клинически или радиологически аномального участка, соответствующего инфекционному процессу, за исключением жидкости БАЛ, образца полости параназальной или сосцевидной пазухи и мочи	Положительная гемокультура для некоторых видов плесневых грибов ^c (например, <i>Fusarium spp.</i>) в контексте совместимого процесса инфекционного заболевания	Не применимо	Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении плесени в фиксированной в формалине парафиновой ткани
Дрожжевые ^a	Гисто-, цитологическое или прямое микроскопическое исследование образца, полученного путем аспирации иглой или биопсии из обычно стерильного участка (кроме слизистых оболочек), с обнаружением клеток дрожжей, например, <i>Cryptococcus spp.</i> , демонстрирующее инкапсулированные почкующиеся дрожжи или псевдогифы или истинные гифы ^d <i>Candida spp.</i>	Выделение дрожжей путем культивирования образца, полученного стерильной процедурой (включая недавно помещенный дренаж [< 24 часа назад]) из обычно стерильного участка, показывающего клиническую или радиологическую аномалию, соответствующую процессу инфекционного заболевания	Положительная гемокультура дрожжей ^c (например, <i>Cryptococcus spp.</i> или <i>Candida spp.</i>) или дрожжеподобные грибы (например, <i>Trichosporon spp.</i>)	Криптококковый антиген в спинномозговой жидкости или крови подтверждает криптококкоз	Амплификация грибковой ДНК с помощью ПЦР в сочетании с секвенированием ДНК при обнаружении дрожжей в фиксированной в формалине парафиновой ткани
Пневмоцисты	Микроскопическое обнаружение гриба в ткани, жидкости БАЛ, в свободно откашливаемой мокроте с использованием обычного или иммунофлуоресцентного окрашивания	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Эндемичные микозы	Гистологический метод или прямая микроскопия образцов, полученных из пораженного участка, демонстрирующих характерную форму гриба	Рост культуры гриба из образцов из пораженного участка	Культура крови, которую можно получить	Не применимо	Не применимо

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж;

ПЦР — полимеразная цепная реакция.

^a Если культура доступна, добавьте идентификацию на уровне рода или вида.^b Ткань и клетки, представленные для гистопатологических или цитопатологических исследований, должны быть окрашены по методу Grocott–Gomori methenamine или Шиффа для облегчения проверки грибковых структур. По возможности, влажные образцы образцов из очагов, связанных с инвазивным грибковым заболеванием, следует окрашивать флуоресцентным красителем (например, калькофлюором).^c Рост *Aspergillus spp.* из крови редко указывает на инфекцию кровотока и почти всегда является контаминацией.^d *Trichosporon spp.* и дрожжеподобные виды *Geotrichum* и *Blastoschizomyces capitatus* также могут образовывать псевдогифы или настоящие гифы.

то данных относительно полезности для диагностики ИК у детей методом T2Candida недостаточно.

Относительно инфекций, обусловленных *Aspergillus spp.*: рост этих плесневых грибов из образцов дыхательных путей, полученных путем индукции мокроты или из образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), имеет низ-

кую положительную прогностическую ценность (около 72%), которая может быть еще ниже у негематологических пациентов или тех, кто уже получает противогрибковые препараты.

Иммунохроматографический тест (ИХТ), в котором моноклональные антитела используются для обнаружения

антигена внеклеточного гликопротеина (маннопротеина), секретируемого активно растущими видами *Aspergillus* для диагностики ИА, представляет собой экспресс-тест, который продемонстрировал убедительную клиническую эффективность, в частности, с образцами БАЛ. Хотя этот тест также можно использовать и для работы с образцами сыворотки, жидкости БАЛ, которые имеют то преимуще-

ство, что их можно тестировать без какого-либо предварительного лечения, и на них меньше влияет системная противогрибковая профилактика/терапия по сравнению с образцами сыворотки [19, 20]. Анализ обобщенных данных по эффективности ИХТ в отношении жидкости БАЛ показал его чувствительность 73% и специфичность 90% для вероятного/доказанного ИА [21]. Хотя сейчас доступна

Таблица 3. «Вероятный» инвазивный легочный плесневый микоз (адаптировано из Donnelly JP. et al, 2019).

Фактор хозяина	Клинические признаки	Микологические доказательства
<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения ($< 0,5 \times 10^9$ neutr/l в течение > 10 дней), во времени связанная с началом ИГИ • Онкогематология^a, аллотГСК, трансплантация солидных органов • Применение кортикостероидов (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в терапевтической дозе $\geq 0,3$ мг/кг длительно ≥ 3 недель в течение последних 60 дней • Лечение другими Т-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы кальциневрина, блокаторы ФНОα, лимфоцит-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней • Лечение В-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, например, ибрутиниб) • Наследственный тяжелый иммунодефицит (хроническое гранулематозное заболевание, дефицит STAT 3, дефицит CARD9, усиление функции STAT-1 или тяжелый комбинированный иммунодефицит) • Острая болезнь трансплантат против хозяина III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, которая не поддается лечению стероидами первой линии 	<ul style="list-style-type: none"> • Легочный аспергиллез: наличие 1 из следующих 4 признаков на КТ: плотные, хорошо очерченные поражения с признаком обратного ореола (halo) или без него, знак полумесяца, полость, клинообразное и сегментарное или долевое уплотнение • Другие плесневые микозы легких: как и аспергиллез легких, но еще включает признак обратного ореола (halo) • Трахеобронхит: трахеобронхиальное изъязвление, узелок, псевдомембрана, бляшка или струп, наблюдаемые при бронхоскопии • Сино-назальные заболевания: острая локализованная боль (в том числе иррадирующая в глаза), язва слизистой носа с черными струпьями, протяженность от околоносовых пазух через костные барьеры, в том числе на орбиту • Инфекция центральной нервной системы: 1 из следующих 2 признаков: очаговые поражения при визуализации и/или накопление контрастного вещества в оболочках головного мозга на МРТ или КТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Любой вид плесени (<i>Aspergillus spp.</i>, <i>Fusarium spp.</i> и проч.), выделенный из мокроты, БАЛ, бронхоскопия с помощью защищенных щеток или аспират (получен рост) • Обнаружение при микроскопии грибковых элементов в мокроте, БАЛ, в материале, полученном при бронхоскопии с помощью защищенных щеток или в аспирате • При трахеобронхите: рост <i>Aspergillus spp</i> из БАЛ или из материала, полученного при бронхоскопии с помощью защищенных щеток, с идентификацией; при микроскопии обнаружение грибковых элементов в образцах из БАЛ или из материала, полученного при бронхоскопии с помощью защищенных щеток • Сино-назальные заболевания: рост плесени из образцов аспирата из синуса; при микроскопии обнаружение грибковых элементов в образцах аспирата из синуса с идентификацией • Только аспергиллез: <ul style="list-style-type: none"> а) GM (в плазме, сыворотке, БАЛ или ликворе). Любое 1 из следующего: <ul style="list-style-type: none"> – одна сыворотка или плазма: ≥ 1.0 – БАЛ: ≥ 1.0 – одна сыворотка или плазма: ≥ 0.7 и жидкость БАЛ ≥ 0.8 б) <i>Aspergillus</i> ПЦР. Любое 1 из следующего: <ul style="list-style-type: none"> – плазма, сыворотка или цельная кровь: 2 или более последовательных ПЦР-теста положительны – жидкость БАЛ: 2 или более дубликатов теста ПЦР положительны – по крайней мере 1 тест ПЦР положителен в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 тест ПЦР положителен в жидкости БАЛ в) рост <i>Aspergillus spp.</i> из мокроты, БАЛ, из материала, полученного при бронхоскопии с помощью щеток или аспирата

Вероятные ИГИ требуют наличия по крайней мере 1 фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства и предлагаются только для пациентов с ослабленным иммунитетом, тогда как доказанные ИГИ могут применяться к любому пациенту, независимо от того, имеет ли пациент иммунодефицит. Случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клинической особенности, но для которых не было обнаружено микологических доказательств, считаются возможными ИГИ. GM, (1,3)- β -D глюкан — не считаются микологическими доказательствами какой-либо плесневой ИГИ.

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж;

КТ — компьютерная томография;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

ФНО — фактор некроза опухоли;

аллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

GM — галактоманнан.

^a Гематологическое злокачественное новообразование, при лечении этого злокачественного новообразования/находящееся в стадии ремиссии в недавнем прошлом. Это пациенты в основном с острыми лейкозами и лимфомами, а также множественной миеломой, тогда как пациенты с апластической анемией представляют собой более разнородную группу лиц и не включаются.

Таблица 4. «Вероятный» инвазивный кандидоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019).

Фактор хозяина	Клинические признаки	Микологические доказательства
<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения ($< 0,5 \times 10^9$ neutr/l в течение > 10 дней), во времени связанная с началом ИГИ • Онкогематология, аллотГСК^a, трансплантация солидных органов • Применение кортикостероидов (за исключением пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом) в терапевтической дозе $\geq 0,3$ мг/кг длительностью ≥ 3 недель в течение последних 60 дней • Лечение другими Т-клеточными иммунодепрессантами (ингибиторы кальциневрина, блокаторы ФНОс, лимфоцит-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней • Наследственный тяжелый иммунодефицит (хроническое гранулематозное заболевание, дефицит STAT3, дефицит CARD9, усиление функции STAT-1 или тяжелый комбинированный иммунодефицит) • Острая болезнь трансплантат против хозяина III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, которая не поддается лечению стероидами первой линии 	<p>По крайней мере, 1 из следующих 2 после эпизода кандидемии в течение предыдущих 2 недель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небольшие, похожие на мишени абсцессы в печени или селезенке («бычий глаз»), или в головном мозге, или накопление контрастного вещества в оболочках головного мозга • экссудат сетчатки или помутнение стекловидного тела при офтальмологическом исследовании 	<ul style="list-style-type: none"> • (1,3)-β-D-глюкан (Fungitell) ≥ 80 нг/л (пг/мл) обнаружен как минимум в 2х последовательных образцах сыворотки при условии, что другие этиологии были исключены • Положительный результат «T2Candida»^b

Вероятная ИГИ требует наличия по крайней мере 1 фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства и предлагается только для пациентов с ослабленным иммунитетом, тогда как доказанное инвазивное грибковое заболевание может применяться к любому пациенту, независимо от того, является ли пациент с ослабленным иммунитетом. За исключением эндемических микозов, вероятная ИГИ требует наличия фактора хозяина, клинического признака и микологического доказательства, тогда как случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клиническому признаку, но для которых микологические доказательства не были обнаружены, считаются возможными ИГИ.

^a аллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

^b T2Candida одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для обнаружения в крови *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

^c ФНО — фактор некроза опухоли.

коммерческая версия ИХТ, эти результаты являются предварительными и требуют дальнейшей оценки с большим количеством клинических образцов.

В отличие от *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, обнаружение криптококкового антигена (CrAg), компонента глюкуроноксиломаннана в капсуле криптококкового полисахарида, имеет неоценимое значение для установления инфекции, обусловленной *Cryptococcus spp.*. Метод латексной агглютинации для обнаружения CrAg, один из первых иммуноанализов для диагностики инфекционных заболеваний, все еще используется в рутинной клинической практике. Тем не менее, недавно этот метод был усовершенствован (lateral flow immunoassay, LFA) и одобрен FDA как лабораторный тест для определения CrAg в биологических жидкостях, и который может быть отнесен к РОС-методам. Поскольку CrAg LFA удовлетворяет большинству доступных, чувствительных, специфических, удобных для пользователя, быстрых и надежных, не требующих оборудования тест, этот анализ был предложен в качестве скрининга сыворотки или плазмы у пациентов из группы риска (100 клеток CD4/мм³ и ВИЧ). Кроме того, тестирование CrAg LFA с использованием цельной крови из пальца в условиях ограниченных ресурсов может упростить скрининг большого числа па-

циентов и облегчить выявление пациентов, которым следует выполнить диагностическую люмбальную пункцию. Положительный результат CrAg позволяет лечащему врачу начать профилактику/лечение флуконазолом, тем самым предотвращая развитие тяжелого криптококкоза у многих пациентов этой группы [22, 23].

«ВЕРОЯТНАЯ» ИНВАЗИВНАЯ ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Некоторые изменения были внесены в определения «вероятных» ИГИ (табл. 3–6). Например, факторы хозяина были расширены, чтобы включить наследственный тяжелый иммунодефицит и низкое количество лимфоцитов CD4. Рентгенографические признаки были расширены, чтобы включить клиновидную и сегментарную или долевою консолидацию, а также признак обратного ореола (halo) (зона матового стекла, окружённая по периферии плотной консолидацией серповидной или кольцевидной формы толщиной от 2 мм). Впервые термин введён после начала использования КТ высокого разрешения и указывает на плесневый микоз с локализацией в нижних отделах дыхательных путей.

Таблица 5. «Вероятный» инвазивный криптококкоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019).

Факторы хозяина ^a	Клинические признаки	Микологические доказательства
<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ • Трансплантация солидных органов или ТГСК • Онкогематология • Дефицит антител (например, общий вариабельный дефицит иммуноглобулина) • Иммуносупрессивная терапия (включая моноклональные антитела) • Последняя стадия заболевания печени или почек • Идиопатическая CD4 лимфоцитопения 	<ul style="list-style-type: none"> • Менингеальное воспаление • Рентгенологическое поражение соответствует криптококковому микозу 	<ul style="list-style-type: none"> • Пост <i>Cryptococcus spp.</i> из образца, полученного из любого нестерильного локуса

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

^a Криптококкоз также встречается у фенотипически нормальных хозяев.

В последние годы количество доказательств использования ГМ для диагностики ИА значительно возросло, и рекомендовано применять значения cut off (точка разделения нормы и патологии) ГМ в зависимости от исследуемого биоматериала, а не группы пациентов. Кроме того, предложенные значения cut off теперь заменяют cut off производителя.

Что касается ПЦР для диагностики *Aspergillus spp.*, то рабочая группа Международного общества микологов (FPCRI; www.fpcr.eu) добилась значительного прогресса в установлении стандарта для этой методики после активной проверки [24]. Коммерческие ПЦР-тесты, проводимые с использованием методологии в соответствии с рекомендациями FPCRI, обеспечивают стандартизированный подход, который независимо связан с улучшением производительности. Уникальной особенностью ПЦР является ее способность обнаруживать как род, так и вид *Aspergillus*, что имеет значение при выборе терапии. ПЦР также позволяет идентифицировать определенные мутации, связанные с резистентностью к триазолу, непосредственно из клинических образцов [25–27]. ПЦР для диагностики *Aspergillus spp.* с 2019 г. рекомендована как микологическое доказательство «вероятного» ИА. Кроме того, определены также микологические критерии диагностики пневмоцистоза, не связанного с ВИЧ-пациентами [7].

Поскольку на территории Российской Федерации оба теста, которые служат микологическим доказательством «вероятного» ИК, не зарегистрированы, точный дифференциальный диагноз на основе рекомендованных критериев между «вероятным» и «возможным» инвазивным кандидозом, как правило, невозможен.

КРИПТОКОККОВЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ

Более широкое понимание природы этого микоза и факторов хозяина, связанных с криптококковой болезнью, вызвали необходимость обновления существующих определений. Рекомендации 2019 г. поддерживают предыдущие определения «доказанных» и «вероятных» криптококко-

вых заболеваний у любого хозяина. Вместе с тем криптококковая инфекция среди лиц в группах высокого риска зачастую протекает бессимптомно или с незначительным количеством симптомов, но с положительным тестом на CrAg сыворотки (бессимптомная криптококковая антигенемия). Это состояние может быть более распространенным, чем симптоматическое заболевание, и у пациентов может развиваться криптококковое заболевание уже с клиническими симптомами, если его не лечить, и это необходимо было учесть при разработке новых определений [28]. Термин «диссеминированный криптококкоз» в отличие от криптококкоза центральной нервной системы (ЦНС) был исключен в пользу терминов «легочный», «ЦНС» и «другие внелегочные участки». Термин «колонизация» *Cryptococcus spp.* больше не включен в определения, так как он еще до конца не понятен и его природа не известна.

Идентификация на уровне видов для *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* становится все более важной, основываясь на сообщениях, которые предполагают различные клинические проявления, исходы и ответы на противогрибковую терапию между этими двумя видами. Для дифференциальной диагностики этих видов рекомендуется использовать агар СГВ (L-канаванин, глицин, бромтимоловый синий) или времяпролетную масс-спектрометрию (MALDI-ToF). Исходы криптококкоза, связанного с ВИЧ, вызванного *C. neoformans* и *C. gattii*, сходны, и идентификация на уровне вида в данном случае не важна.

Совокупность определений при «вероятном» инвазивном криптококкозе представлена в табл. 5.

ИНВАЗИВНЫЙ ПНЕВМОЦИСТОЗ

Включение диагноза *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PP) в обновленные рекомендации было ограничено пациентами без ВИЧ. Диагностика PP была более сложной среди этих пациентов, возможно, из-за более частого очагового поражения легких, более низкого подозрения на заболевание и более низкой чувствительности традиционных гистологических и микроскопических диагностических тестов [29]. В связи с этим было важно более полно опреде-

Инфекции в онкологии

Таблица 6. «Вероятный» инвазивный пневмоцистоз (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

Факторы хозяина ^а	Клинические признаки	Микологические доказательства
<ul style="list-style-type: none"> Низкое количество лимфоцитов CD4 — < 200 кл./мм³ (200 × 10⁶ кл./л) по любой причине Воздействие лекарств (противоопухолевая терапия, противовоспалительное или иммуносупрессивное лечение), связанных с дисфункцией Т-клеток Использование терапевтических доз ≥ 0,3 мг/кг преднизолона в течение ≥ 2 недель за последние 60 дней трансплантация солидных органов 	<ul style="list-style-type: none"> Любые непротиворечивые рентгенологические особенности (двусторонние изменения в виде «матового стекла», уплотнения, небольшие узелки или односторонние инфильтраты, инфильтрат в долях, узловой инфильтрат с кавитацией или без нее, мультифокальные инфильтраты, милиарные образования^б Респираторные симптомы с кашлем, одышкой и гипоксией, сопровождающиеся рентгенологическими особенностями, включая уплотнения, небольшие узелки, односторонние инфильтраты, плевральные выпоты или кистозные поражения, выявленные при рентгенографии грудной клетки или КТ 	<ul style="list-style-type: none"> Определение (1-3)-β-D-глюкана (Fungitell) ≥ 80 нг/л (нг/мл) в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения других этиологий Обнаружение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени в образце дыхательных путей

^а Определения пневмоцистоза, ассоциированного с вирусом иммунодефицита человека, сюда не включены.

^б билатеральные диффузные помутнения в виде матового стекла с интерстициальными инфильтратами встречаются чаще, чем другие признаки, такие как уплотнения, небольшие узелки, тонкостенные полости и односторонние инфильтраты.

лить факторы хозяина для пациентов с повышенным риском развития РР (табл. 6). Наиболее важными из них были признаны получение терапевтических доз кортикостероидов в течение не менее 2 недель в течение последних 60 дней; противоопухолевое, противовоспалительное или иммуносупрессивное лечение; низкое количество лимфоцитов CD4. Это относится в первую очередь к пациентам с первичными иммунодефицитами, гематологическими злокачественными новообразованиями, злокачественными новообразованиями солидных органов, а также реципиентам аллогенной ТГСК. Клинические критерии в этой популяции, как правило, неспецифичны и включают кашель, одышку и гипоксемию. Рентгенологические аномалии включают двусторонние помутнения в виде матового стекла и, реже, уплотнение, небольшие узелки, односторонние инфильтраты, плевральные выпоты и кистозные поражения [29–31]. Амплификация ДНК *P. jirovecii* (прежнее название *P. carinii*) с помощью количественной ПЦР в реальном времени в образцах БАЛ, мокроты или в образцах смывов из полости рта предпочтительнее качественной ПЦР и полезна для установления «вероятного» заболевания. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы проверить пороговые значения для определения положительно-го результата. Точно так же 2 или более положительных

результата определения (1-3)-β-D-глюкана в сыворотке крови (≥ 80 нг/л) полезны для диагностики «вероятного» заболевания в соответствующем клиническом контексте при условии, что другие ИГИ были исключены.

ИНВАЗИВНЫЕ ЭНДЕМИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Эндемические микозы вызываются экологическими грибами, которые обычно ограничены географически и вызывают заболевания как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных хозяев. Возбудители включают *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* и *H. capsulatum* var. *duboisii*, комплекс видов *Blastomyces* (например, *B. dermatitidis*, *B. gilchristii*, *B. Helicus*, *B. silverae* и *B. parvus*), *Coccidioides immitis* / *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* / *Paracoccidioides lutzii*, *Sporothrix* разновидностей комплекс (*S. S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa* и *S. luriei*), *Talaromyces* (панее *Penicillium*) *marneffeii* и виды *Emergomycetes* (*E. pasteurianus*, *E. africanus*, *E. orientalis*, *E. canadensis* и *E. europaeus*). «Вероятные» эндемические микозы определяются на основании данных о контакте с грибковым возбудителем в окружающей среде, о соответствующем клиническом заболевании и наличии антигена *Histoplasma* или *Blastomyces* в любой жидкости организма или антител к ви-

Таблица 7. «Вероятные» инвазивные эндемические микозы (адаптировано из Donnelly JP. et al., 2019)

Факторы хозяина	Клинические признаки	Микологические доказательства
<ul style="list-style-type: none"> Не применимо, так как эти заболевания поражают как здоровых, так и ослабленных хозяев 	<ul style="list-style-type: none"> Доказательства географического или профессионального контакта (в том числе отдаленного) с возбудителем и соответствующие клинические заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> Антиген <i>Histoplasma spp.</i> или <i>Blastomyces spp.</i> в моче, сыворотке или жидкости организма. Антитело к кокцидиоидам в ликворе или 2-кратное увеличение в 2 последовательных образцах сыворотки

дам *Coccidioides* в сыворотке или спинномозговой жидкости, при получении роста при посеве биоматериалов от пациента и гистопатологического доказательства инфекции. Но этих данных не хватает. Не существует утвержденных серологических тестов в отношении *T. marneffei*, *S. schenckii* species complex или *P. brasiliensis*. Воздействие одного из этих грибов определяется как проживание ранее в эндемичной зоне, независимо от ее удаленности, путешествие в эндемичный район или контакт с объектами, такими как почва или растительность из эндемичной зоны (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пересмотренные определения представляют собой консенсусное мнение экспертов, основанное на наилучших имеющихся доказательствах
2. Включение пациентов с раком, реципиентов стволовых клеток, пациентов при трансплантации солидных органов расширило возможности диагностики ИГИ.
3. Группы пациентов ОРИТ и педиатрии рассмотрены как особые группы.
4. Определения «доказанной» и «вероятной» ИГИ оказались надежными в исследованиях и вызвали мало разногласий в группе экспертов, чего нельзя сказать о категории «возможной» ИГИ.
5. Уточнены различия между понятиями фактор хозяина и фактор риска: фактор хозяина был определен как характеристика людей, явно предрасположенных к ИГИ, а не просто подверженных риску.
6. Зависимость от факторов хозяина, клинических особенностей и микологических доказательств в определении категории ИГИ в выбранных популяциях доказала свою ценность для клинических испытаний, эпидемиологических исследований и оценки диагностических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurizio Sanguinetti, Brunella Posteraro, Catherine Beigelman-Aubry, Frederic Lamothe, Vincent Dunet, Monica Slavin8 and Malcolm D. Richardson. *Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead*. J Antimicrob Chemother 2019; 74 Suppl 2: ii27 — ii37 doi:10.1093/jac/dkz04
2. Dignani M.C. *Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports*. F1000Prime Reports 2014, 6. doi:10.12703/P6-81
3. Tomiteru Togano, Yuhko Suzuki, Fumihiko Nakamura, William Tse and Hikaru kume. *Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: Analyzing the national autopsy database in Japan*. Medical Mycology, 2020. doi:10.1093/mmy/myaa029. Downloaded from <https://academic.oup.com/mmy/advance-article-abstract/doi/10.1093/mmy/myaa029/5836560> by National Center for Global Health and Medicine user on 13 May 2020
4. Kume H, Yamazaki T, Togano T et al. *Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan*. Med Mycol J. 2011; 52: 117–127
5. Солопова Г.Г., А.А. Масчан, Г.А. Новичкова. *Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2020; 19 (1): 158–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. Clin Infect Dis 2008; 46:1813–21
7. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. *Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [published online December 5, 2019]*. Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/ciz1008
8. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. *Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States*. Clin Infect Dis 2014; 58:74–7
9. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al; International Pediatric Fungal Network. *Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:1252–7
10. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. *Epidemiology of invasive fungal disease in children*. J Pediatric Infect Dis Soc 2017; 6: S3–11
11. Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. *Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care — a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study*. BMC Infect Dis 2009; 9:183
12. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. *Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases*. Pediatrics 2008; 121: e1286–94
13. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. *The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review*. Pediatr Radiol 2003; 33:453–60
14. Marchiori E, Zanetti G, Esquissato DL, et al. *Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients*. Chest 2012; 141:1260–6
15. Warris A., T. Lehrnbecher, E. Roilides, E. Castagnola, R.J. M. Brüggemann, A.H. Groll. *ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children*. Clinical Microbiology and Infection; 25 (2019) 1096–1113
16. Salvatore CM, Chen TK, Toussi SS, et al. (1→3) — 8-d-Glucan in cerebrospinal fluid as a biomarker for Candida and Aspergillus infections of the central nervous system in pediatric patients. J Pediatric Infect Dis Soc 2016; 5:277–86
17. Thomas J. Walsh, Aspasia Katragkou, Tempe Chen, Christine M. Salvatore and Emmanuel Roilides. *Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis,*

- and Treatment. *J. Fungi* 2019; 5, 11; doi:10.3390/jof5010011. (www.mdpi.com/journal/jof)
18. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part 2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86
 19. Lim C, Seo JB, Park SY, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol* 2012; 67:1179–86
 20. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2018; 28:788–95
 21. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Bal C, Kumar R. Potential role of 18F FDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:180–9
 22. World Health Organization. 2011. Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children. World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979_eng.pdf.
 23. Jarvis JN, Percival A, Bauman S et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1019–23
 24. White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al; European Aspergillus PCR Initiative. Aspergillus PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1231–40
 25. Schauwvlieghe AFAD, Vonk AG, Buddingh EP, et al. Detection of azolesusceptible and azole-resistant Aspergillus coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:3047–50
 26. Chong GL, van de Sande WW, Dingemans GJ, et al. Validation of a new Aspergillus real-time PCR assay for direct detection of Aspergillus and azole resistance of Aspergillus fumigatus on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:868–74
 27. White PL, Posso RB, Barnes RA. Analytical and clinical evaluation of the PathoNostics AsperGenius assay for detection of invasive aspergillosis and resistance to azole antifungal drugs directly from plasma samples. *J Clin Microbiol* 2017; 55:2356–66
 28. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis* 2009; 48:856–62
 29. McKinnell JA, Cannella AP, Kunz DF, et al. Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV) — infected and HIV-uninfected persons. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:510–8
 30. Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol*; 117:379–86.
 31. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al; Groupe de recherche respiratoire en reanimation en onco-hematologie (Grrr-OH). Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect* 2014; 44:185–98