

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР)

Российская ассоциация специалистов
по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Межрегиональная общественная организация
«Российский сепсис форум» (РСФ)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Российские рекомендации

Издание второе, дополненное и переработанное

Москва
2015

Д44 Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. *Н.Н. Климко*. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015.– 96 с.

Во 2-м издании Российских рекомендаций представлены новые данные о распространенности, этиологии, факторах риска и клинических проявлениях как поверхностных, так и глубоких (инвазивных) микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Описаны специальные методы диагностических исследований и критерии диагностики микозов, дана характеристика современных противогрибковых лекарственных средств. Подробно рассмотрены методы лечения микозов, наиболее распространенных у данной категории пациентов.

Издание рассчитано на клиницистов различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, микологов, инфекционистов, трансплантологов, гематологов и др.), интересующихся данной проблемой.

УДК 616-002.828
ББК 55.17

© Климко Н.Н.,
ответственный редактор, 2015
© Коллектив авторов, 2015
© ООО «Фармтек», 2015

Ответственный редактор:

профессор Н.Н.Климко

Авторский коллектив:

Веселов Александр Валерьевич – к.м.н., заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Власенко Алексей Викторович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реанимации РУДН, рук. отд. реанимации ГКБ им. С.П.Боткина, Москва.

Гельфанд Борис Романович – академик РАН, д.м.н., директор НИИ клинической хирургии и заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, президент РАСХИ, Москва.

Дегтярев Дмитрий Николаевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова», главный (внештатный) неонатолог ЦФО России, председатель «Ассоциации неонатологов», Москва.

Дмитриева Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, Москва.

Каминский Михаил Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением реанимации больницы скорой медицинской помощи № 2, главный анестезиолог-реаниматолог г. Ростова-на-Дону.

Климко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург.

Клясова Галина Александровна – д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антимикробной терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва.

Козлов Роман Сергеевич – д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава РФ, президент МАКМАХ.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

Кулабухов Владимир Витальевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН, руководитель отделения анестезиологии и реанимации отдела термических поражений ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, президент РСФ, Москва.

Левит Александр Львович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКП Уральской государственной медицинской академии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Свердловской областной клинической больницы № 1, главный анестезиолог-реаниматолог Свердловской области, г. Екатеринбург.

Лузганов Юрий Владимирович – старший научный сотрудник клинического отдела НИИ реаниматологии, начальник центра реанимации и интенсивной терапии ГКГ МВД РФ, главный анестезиолог МВД РФ, Москва.

Масчан Алексей Александрович – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева, Москва.

Полушин Юрий Сергеевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, президент ФАР.

Проценко Денис Николаевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова» департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный анестезиолог-реаниматолог департамента здравоохранения Москвы.

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, главный анестезиолог-реаниматолог г. Екатеринбурга, председатель совета экспертов РСФ, вице-президент МАКМАХ.

Скальский Сергей Викторович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Омского государственного медицинского университета.

Шень Наталья Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПКП Тюменской государственной медицинской академии, главный анестезиолог-реаниматолог департамента здравоохранения Тюменской области.

Содержание

Содержание	5
Введение	9
Методология.....	12
1. Общие принципы лечения микозов.....	13
1.1. Методы применения противогрибковых препаратов.....	13
1.2. Хирургическое лечение.....	28
1.3. Устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов.....	28
2. Кандидоз	30
2.1. Кандидоз полости рта, глотки	33
2.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника	35
2.3. Кандидоз мочевыводящих путей	38
2.4. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз.....	42
2.5. Кандидозный перитонит	53
2.6. Кандидозный менингит	56
2.7. Кандидозная пневмония	58
2.8. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит	62

2.9. Кандидозный хориоретинит и эндофтальмит	64
2.10. Эмпирическая антифунгальная терапия инвазивного кандидоза	66
2.11. Антифунгальная профилактика инвазивных микозов	68
2.11.1. Антифунгальная профилактика после хирургических операций.....	69
2.11.2. Антифунгальная профилактика у реципиентов после трансплантации внутренних органов.....	70
2.11.3. Профилактика инвазивного кандидоза у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении	71
3. Инвазивный аспергиллез.....	73
4. Криптококкоз.....	82
Литература	94

Список сокращений

алло-ТКСК – трансплантация аллогенных кроветворных стволовых клеток
АМП – антимикробный препарат
АРТ – антиретровирусная терапия
ауто-ТКСК – трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
в/в – внутривенно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМ – инвазивный микоз
КТ – компьютерная томография
ЛС – лекарственное средство
МП – мочевыводящие пути
МНН – международное непатентованное название
МПК – минимальная подавляющая концентрация

МРТ – магнитно-резонансная томография
НД – нет данных
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НПР – нежелательные побочные реакции
ОДК – острый диссеминированный кандидоз
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
п/о – перорально
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
СМЖ – спинномозговая жидкость
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТКСК – трансплантация кроветворных стволовых клеток
ТОРИТ – терапевтическое отделение реанимации и интенсивной терапии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХОРИТ – хирургическое отделение реанимации и интенсивной терапии
ЦВК – центральный венозный катетер
ЦНС – центральная нервная система
Эхо-КГ – эхокардиография
spp. – виды, штаммы
 T_y – период полувыведения

Введение

За последние десятилетия микозы, т. е. обусловленные микроскопическими грибами заболевания, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммуноскомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных (глубоких) микозов. Количество инвазивных микозов у больных в ОРИТ прогрессивно увеличивается, эти заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью.

У больных в ОРИТ наиболее распространенными возбудителями инвазивных микозов являются *Candida spp.* Частота инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ варьирует от 0,3 до 10% в зависимости от профиля отделений. Атрибутивная летальность при инвазивном кандидозе у больных в ОРИТ составляет 10–47%. Наиболее распространенными вариантами инвазивного кандидоза являются кандидемия,

острый диссеминированный кандидоз и кандидозный перитонит, другие формы встречаются реже, обычно у пациентов со специфическими факторами риска.

Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Все более актуальными патогенами в ОРИТ становятся *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*.

Микроскопические грибы (микросицеты), вызывающие микозы, являются представителями отдельного царства живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Поэтому необходимы особые подходы к диагностике и лечению микозов.

Следует отметить, что диагностика грибковых инфекций нередко является сложной проблемой. Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за особенностей локализации очага поражения, высокого риска кровотечения или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. В связи с этим для эффективного лечения микозов врачи должны знать не только их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь планировать диагностические мероприятия и правильно оценивать полученные результаты.

Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя адекватная антифунгальная терапия. Появление в последние годы новых эффективных и безопасных антимикотиков позволило увеличить возможности врачей в лечении микозов.

Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. При подготовке Рекомендаций применяли международную классификацию категорий надежности доказательств (табл. 1).

Таблица 1. Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований

Сила рекомендаций	Качество доказательств
A однозначно рекомендовано	I ≥ 1-го рандомизированного клинического исследования (КИ)
B умеренно рекомендовано	II* прочие КИ с хорошим дизайном*
C применение возможно	III мнения экспертов
D не рекомендовано	* дальнейшая классификация: r, t, h, ц, а

r – мета-анализ или систематические обзоры РКИ

t – перенос результатов из различных когорт больных или пациентов со сходной иммунологической ситуацией

h – исторический контроль

u – неконтролируемые исследования

a – опубликованные тезисы, а не статьи

В Рекомендациях представлены диагностические тесты и лекарственные средства, разрешенные к применению в Российской Федерации.

1. Общие принципы лечения микозов

Лечение больных микозами включает применение противогрибковых ЛС, хирургическое вмешательство, а также патогенетическую терапию, лечение фоновых заболеваний и устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов, т. е. нарушений локальной или системной иммунной защиты.

1.1. Методы применения противогрибковых препаратов

Противогрибковые ЛС, или антимикотики, в зависимости от химической структуры разделяют на группы, отличающиеся по спектру активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых заболеваниях (табл. 2).

Выбор, доза и продолжительность применения антимикотика зависят от рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, возраста и общего состояния пациента, а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристик ЛС, чувствительности к нему возбудителя *in vitro*.

Следует отметить, что возможность применения показателей чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro* для прогнозирования эффективности лечения установлена далеко не для всех мико-

зов и антимикотиков. Очень важными факторами, нередко определяющими эффективность лечения, являются раннее назначение адекватных ЛС и устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) ингибируют синтез 1,3-бета-глюкана клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клетки. Фунгицидны для *Candida* spp., в т. ч. для резистентных к азолам и амфотерицину В. Наиболее активно действуют против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, менее активно – против *C. parapsilosis*. Препарат обладает фунгистатическим действием против *Aspergillus* spp. и *P. jirovecii*. Низкая активность *in vitro* против мукормицетов, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* и *Trichosporon* spp.

Эхинокандины вводят в/в. Различаются по некоторым показателям фармакокинетики (см. табл. 2). Метаболизм неокислительный, без участия ферментов цитохрома Р450, поэтому лекарственные взаимодействия немногочисленны. В связи с отсутствием клеточной стенки у человека, НПР при использовании эхинокандинов возникают редко.

При почечной недостаточности эхинокандины применяют без изменения дозы, эти ЛС не выводятся из организма при гемодиализе. При печеночной недостаточности анидулафунгин и микафунгин используют без изменения дозы, каспофунгин – со снижением дозы, при тяжелой печеночной недостаточности микафунгин применяют «с осторожностью».

Лекарственные взаимодействия при применении анидулафунгина не зарегистрированы, редко возникают при использовании каспофунгина (дексаметазон, такролимус, циклоспорин и пр.) и микафунгина (сиролимус и пр.).

Анидулафунгин – препарат выбора для лечения инвазивного кандидоза у взрослых.

Каспофунгин применяют у детей старше 3 мес и взрослых для лечения инвазивного кандидоза в качестве препарата первой линии, эмпирической терапии фебрильной нейтропении, а также для лечения инвазивного аспергиллеза, резистентного к стандартному лечению.

Микафунгин – препарат выбора для лечения инвазивного кандидоза у пациентов любого возраста, включая новорожденных.

Азольные антимикотики ингибируют синтез эргостерола – важного компонента цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клеток. Азольные антимикотики активны *in vitro* в отношении большинства основных возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, в т. ч. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *C. neoformans*. Эти препараты не действуют на мукормицеты (кроме позаконазола) и некоторые другие редкие возбудители (например, *Rhodotorula* spp., *Trichoderma* spp. и пр.). При длительном использовании азолов может возникнуть приобретенная (вторичная) резистентность. Азолы для местного применения активны преимущественно в отношении *Candida* spp.

Все азольные антимикотики – активные ингибиторы ферментов цитохрома Р450, поэтому при их назначении следует учитывать взаимодействия с другими ЛС.

Вориконазол – триазол второго поколения, активен против большинства возбудителей микозов. Следует учитывать перекрестную резистентность некоторых *Candida* spp. (например, *C. glabrata*) к вориконазолу и флуконазолу. Резистентные к флуконазолу *C. krusei* обычно чувствительны к вориконазолу.

Таблица 2. Основные характеристики и особенности

применения противогрибковых препаратов

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (п/о), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования
Эхинокандины				
Анидулафунгин	Пор. д/инф. 100 мг во флак.	–	24	В/в Взрослые: 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут.
Каспофунгин	Пор. д/инф. 50 и 70 мг во флак.	–	9–11	В/в Взрослые: 70 мг/сут в 1-е сутки, затем 50 мг/сут. Дети (3 мес –12 лет): 70 мг/м ² в 1-е сутки, затем 50 мг/м ² /сут (но не более 70 мг/сут).
Микафунгин	Пор. д/инф. 50 мг во флак.	–	10-17	В/в Взрослые: 100 мг/сут. При недостаточной эффективности – увеличение дозы до 200 мг/сут, < 40 кг – 4 мг/кг/сут. Дети: <40 кг 2 мг/кг/сут; >40 кг 100 мг/сут. Новорожденные: 2–4 мг/кг/сут.

Особенности ЛС, показания к применению
Высокая активность в отношении <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i> spp., включая резистентные к другим препаратам штаммы. Плохо проникает через ГЭБ. Хорошая переносимость. Взаимодействия с другими ЛС не описаны. Не требует коррекции дозы при нарушении функции почек и печени. Показания: препарат выбора при инвазивном кандидозе у взрослых.
Высокая активность в отношении <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i> spp., включая резистентные к другим препаратам штаммы. Плохо проникает через ГЭБ. Хорошая переносимость. Взаимодействия с другими ЛС возникают редко. При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется, при умеренной печеночной недостаточности – снижение дозы до 35 мг/сут. Показания: у детей и взрослых препарат выбора при инвазивном кандидозе, эмпирической терапии фебрильной нейтропении, альтернативный – при аспергиллезе.
Высокая активность в отношении <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i> spp., включая резистентные к другим препаратам штаммы. Плохо проникает через ГЭБ. Хорошая переносимость. Взаимодействия с другими ЛС возникают редко. При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется, при тяжелой печеночной недостаточности – нет должного опыта применения. Показания: препарат выбора при инвазивном кандидозе у пациентов любого возраста, включая новорожденных.

* При нормальной функции почек

в/в – внутривенно, ЛС – лекарственное средство, НД – нет данных, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, НЯ – нежелательные явления, п/о – перорально, T_{1/2} – время полувыведения.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (п/о), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования
Азолы				
Вориконазол	Табл. 0,05 г, 0,2 г Пор. д инф. 0,2 г во флак. Пор. д/приема внутрь – 2,8 г во флак.	96	6–7	Взрослые: в/в: 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки. Внутрь: нагрузочная доза у пациентов с массой тела <40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 г – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе >40 г – 0,2 г 2 раза в сутки. При отсутствии клинического ответа доза может быть увеличена до 0,15 г 2 раза в сутки при массе тела <40 кг и до 0,3 г 2 раза в сутки при массе >40 кг. Дети (2–12 лет, < 50 кг): 9 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем 8 мг/кг 2 раза в сутки; Внутрь: 9 мг/кг 2 раза в сутки.
Итраконазол	Капс. 0,1 г Р-р д/ приема внутрь 10 мг/мл во флак. по 150 мл	Капс. ~55 Р-р: 65–90	20–45	<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,1–0,6 г/сут, доза и длительность курса зависит от вида инфекции.

Особенности ЛС, показания к применению
<p>Широкий спектр активности. Хорошо проникает через ГЭБ, высокие концентрации в СМЖ и тканях ЦНС. При умеренной печеночной недостаточности – снижение дозы в 2 раза, при тяжелой – применение, если возможная польза превосходит риск, контроль токсичности. При клиренсе креатинина < 50 мл/мин – переход на п/о прием. Активный ингибитор цитохрома Р450, взаимодействует со многими ЛС. Специфические НПР со стороны органа зрения.</p> <p>Показания: у детей и взрослых препарат выбора при аспергиллезе, альтернативный – при инвазивном кандидозе, криптококкозе.</p>
<p>Широкий спектр активности. Вариабельная биодоступность, капсулы следует принимать во время или сразу после еды, р-р – за 1 ч или через 2 ч после еды. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. При выраженной почечной недостаточности р-р для приема внутрь не используют. Активно ингибирует ферменты цитохрома Р450, взаимодействует со многими ЛС.</p> <p>Не рекомендован для применения у детей.</p> <p>Показания: как альтернативный препарат – при кандидозе пищевода и полости рта. Не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза.</p>

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (п/о), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования
Позаконазол	Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл	80, биодоступность повышается при приеме с жирной пищей.	35	<i>Внутрь</i> по 400 мг 2 раза в день.
Флуконазол	Капс. 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г Пор. д/ сусп. д/ приема внутрь 10 мг/мл и 40 мг/мл во флак. по 50 мл Р-р д/инф. 2 мг/мл во флак. по 50 мл	90	30	<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,1–1,2 г/сут в 1 прием, доза и длительность курса зависит от вида инфекции. Дети: при кандидозе слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут; при инвазивном кандидозе и криптококкозе – 6–12 мг/кг/сут. <i>В/в</i> Взрослые: 0,2–1,2 г/сут; Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек – 1–3 мг/кг/сут; при инвазивном кандидозе и криптококкозе – 6–12 мг/кг/сут. Новорожденные: при инвазивном кандидозе – 25 мг/кг в 1-й день, затем 12 мг/кг/сут. <i>В/в</i> вводят со скоростью не более 10 мл/мин

Особенности ЛС, показания к применению
<p>Широкий спектр активности. Вариабельная биодоступность, следует принимать с жирной пищей или пищевыми добавками. При нарушении функции почек модификация дозы не нужна. Ингибирует цитохром P450 (слабее, чем вориконазол, итраконазол), следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Не рекомендован для применения у детей до 13 лет.</p> <p>Показания: препарат выбора для первичной антифунгальной профилактики у онкогематологических больных, как альтернативный препарат – при кандидозе пищевода и полости рта, аспергиллезе. Не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза.</p>
<p>Активен в отношении <i>Candida</i> и <i>Cryptococcus</i> spp., но в последние годы отмечен рост резистентности. Не действует против <i>Aspergillus</i> spp. Хорошо проникает через ГЭБ, высокая концентрация в СМЖ и моче. Доза при в/в и п/о применении одинаковая. Удаляется при гемодиализе.</p> <p>При клиренсе креатинина < 50 мл/мин – снижение дозы на 50%.</p> <p>Ингибирует цитохром P450 (слабее, чем вориконазол, итраконазол), следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Хорошо переносится, выраженные НПР редки.</p> <p>Показания: поверхностный и инвазивный кандидоз с учетом чувствительности возбудителя, криптококкоз, антифунгальная профилактика.</p>

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (п/о), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования
Полиены				
Амфотерицин В	Пор. д/инф. 0,05 г во флак.	–	24–48	В/в Взрослые и дети: 0,3–1,5 мг/кг/сут, разводят в 5% р-ре глюкозы, вводят со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч.
Амфотерицин В липидный комплекс	Конц. для р-ра д/инф. 5 мг/мл во флак.	—	6–18	В/в Взрослые и дети: 3–5 мг/кг/сут
Флюоропиримидины				
Флуцитозин	Р-р д/инф. 10 мг/мл во флак. по 250 мл	—	3–5	В/в Взрослые и дети: 100 мг/кг/сут

Особенности ЛС, показания к применению
Широкий спектр активности. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. Высокая частота инфузионных реакций (70%) и почечной недостаточности (> 30%), необходим контроль функции почек. Для профилактики инфузионных реакций – премедикация с использованием НПВП и антигистаминных ЛС; нефротоксичности – гидратация и отмена других нефротоксичных ЛС. При нарушении функции почек – применение других антимикотиков. Следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Показания: препарат выбора – криптококкоз. Не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза.
Переносится лучше, чем амфотерицин В, эффективность сравнима. При использовании следует отменить другие нефротоксичные ЛС. Показания: препарат выбора – криптококкоз, альтернативный препарат – инвазивный кандидоз и аспергиллез.
Спектр активности ограничен <i>Candida</i> и <i>Cryptococcus</i> spp. Высокая частота НПР. При почечной недостаточности – коррекция суточной дозы. Следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Применяют только в сочетании с другими антимикотиками из-за высокого риска резистентности. Показания: криптококковый менингит.

Назначают в/в и п/о натошак, способ применения существенно не влияет на фармакокинетику препарата. Хорошо проникает через ГЭБ. Основными препятствиями для широкого применения вориконазола в ОРИТ являются множественные клинически значимые лекарственные взаимодействия, а также необходимость коррекции дозы или отмены препарата при выраженной почечной и печеночной недостаточности. Кроме того, следует учитывать индивидуальные особенности фармакокинетики. Для установления причины неэффективности или токсичности может потребоваться определение концентрации вориконазола в сыворотке крови.

Вориконазол – препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза, его применяют при кандидозе, криптококкозе и некоторых других ИМ.

Итраконазол отличается широким спектром активности *in vitro*, но его применение в ОРИТ ограничено отсутствием возможности в/в применения (не зарегистрирован в России), вариабельной биодоступностью и множественными лекарственными взаимодействиями. Кроме того, следует учитывать гепатотоксичность и отрицательный инотропный эффект (не следует применять у больных с выраженной кардиальной дисфункцией).

Итраконазол не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза в ОРИТ, является альтернативным препаратом при поверхностном кандидозе полости рта и пищевода.

Позаконазол – триазол второго поколения широкого спектра действия. Применение позаконазола в ОРИТ ограничено в связи с отсутствием возможности в/в применения, вариабельной биодоступностью (зависит от приема пищи) и лекарственными взаимодействиями.

Позаконазол назначают для первичной антифунгальной профилактики у онкогематологических больных, лечения аспергиллеза и криптококкоза, рефрактерных к стартовой терапии, не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза в ОРИТ.

Флуконазол неактивен против *Aspergillus* spp. и других плесневых микромицетов. В последние годы отмечен рост резистентности возбудителей кандидоза к флуконазолу. В России, по результатам многоцентрового исследования ARTEMIS Disk, снижение чувствительности к флуконазолу выявили у 23,8% *Candida* spp., выделенных от больных в ХОРИТ.

Флуконазол применяют в/в и п/о, причем способ применения существенно не влияет на фармакокинетику препарата. Биодоступность не зависит от приема пищи и рН желудочного содержимого. Необходима коррекция дозы препарата при почечной недостаточности.

Флуконазол назначают при поверхностном и инвазивном кандидозе, криптококкозе, а также для первичной антифунгальной профилактики.

Кетоконазол не следует использовать для лечения и профилактики ИМ в ОРИТ ввиду низкой эффективности, высокой токсичности и нестабильной биодоступности.

Амфотерицин В связывается с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению ее проницаемости и к гибели клетки. К амфотерицину В *in vitro* чувствительно большинство возбудителей микозов, в т. ч. *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C. neoformans* и пр. Устойчивы к амфотерицину В *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Trichosporon* spp., *Scedosporium* spp., *Malassezia furfur*, *Scopulariopsis* и *Fusarium* spp. Возможна перекрестная резистентность *Candida* spp. к амфотерицину В и азолам.

В ОРИТ применение амфотерицина В ограничивают высокая токсичность, а также особенности фармакокинетики (плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче). В настоящее время не рекомендован для лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза, а также для эмпирической антифунгальной терапии. Препарат выбора для лечения криптококкового менингита.

Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее токсичен, эффективность их сопоставима. Использование липидного комплекса амфотерицина В ограничено высокой стоимостью, поэтому его назначают при неэффективности стандартного препарата, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

Полиены для местного применения (нистатин, натамицин) назначают для лечения поверхностного кандидоза, их применение для профилактики ИМ неэффективно.

Флуцитозин (его метаболиты) взаимодействует с РНК и нарушает синтез ДНК микромицетов. Флуцитозин отличается ограниченным спектром активности (*Candida*, *Cryptococcus* spp.) и быстрым формированием приобретенной резистентности. Растворим в воде, хорошо проникает через ГЭБ.

Применение в ОРИТ ограничено в связи с отсутствием возможности в/в введения и высокой частотой выраженных НПР (нейротоксичность, миелотоксичность и др.). Назначают для начальной терапии криптококкового менингита в сочетании с амфотерицином В. Не следует применять в качестве монотерапии.

Помимо этиотропного применения антимикотиков в клинической практике используют эмпирическую, т. е. направленную на наиболее вероятного возбудителя, антифунгальную терапию. Основанием

для эмпирической антифунгальной терапии явились сложность своевременного выявления ИМ и связанная с ними чрезвычайно высокая летальность. Эмпирически эхинокандины назначают больным с факторами риска и клиническими признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения (см. 2.10). Для лечения поверхностных микозов эмпирическую антифунгальную терапию не применяют.

Профилактически антифунгальные препараты (флуконазол и пр.) следует назначать только больным с высоким риском развития инвазивных микозов (см. 2.11). Проведение первичной профилактики поверхностных микозов нецелесообразно.

Неоправданное профилактическое или эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском ИМ увеличивает стоимость лечения, может сопровождаться НПР и лекарственными взаимодействиями, а также способствует селекции резистентных к противогрибковым препаратам возбудителей.

Критериями эффективности антимикотической терапии являются:

- исчезновение клинических признаков микотической инфекции;
- исчезновение лабораторных (лейкоцитоз и пр.) признаков микотической инфекции;
- эрадикация возбудителя из очага поражения, подтвержденная микроскопическими и культуральными исследованиями;
- исчезновение или регрессия инструментальных (рентгенографических, КТ и пр.) проявлений ИМ.

В общем, ИМ требуют более продолжительного лечения, по сравнению с бактериальными инфекциями. Например, продолжительность лечения кандидемии должна составлять не менее двух недель после исчезновения клинических признаков инфекции

и последнего выявления *Candida spp.* из крови, т. е. в среднем от трех до пяти недель. При наличии очагов диссеминации продолжительность антифунгальной терапии обычно увеличивается.

Методы серологической диагностики (определение специфических антигенов и пр.) для оценки эффективности антимикотической терапии применяют лишь при некоторых микозах, например при аспергиллезе.

1.2. Хирургическое лечение

Кроме применения противогрибковых средств и устранения факторов риска, важным условием эффективного лечения некоторых микозов является своевременное хирургическое удаление пораженных тканей.

Например, при микозах придаточных пазух носа хирургическое вмешательство является обязательным условием успешного лечения. При микозах легких основным показанием для хирургического лечения (лобэктомии или резекции пораженного участка легкого) является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов).

Кроме того, хирургическое вмешательство может понадобиться для верификации диагноза. Однако у многих больных применение хирургических методов лечения может быть затруднено тяжестью состояния и высокой вероятностью угрожающих жизни кровотечений в связи с патологией гемостаза.

1.3. Устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов

Поскольку микозы обычно развиваются у больных с теми или иными нарушениями в системе про-

тивоинфекционной защиты (факторами риска), их устранение или снижение выраженности является обязательным компонентом успешного лечения и профилактики рецидива микозов.

Например, у пациентов с кандидемией и острым диссеминированным кандидозом (ОДК) важным условием успешного лечения является удаление или замена всех внутрисосудистых катетеров.

Следует отметить, что только антимикотиками вылечить ИМ у больного с выраженным иммунодефицитом невозможно, необходимо восстановление эффективных иммунных механизмов. Поэтому во всех случаях нужно уменьшить выраженность ятрогенной иммуносупрессии, например отменить или снизить дозу ГКС и пр.

Возможность медикаментозной коррекции иммунных дефектов у пациентов с ИМ ограничена. В настоящее время известны результаты нескольких РКИ эффективности применения препаратов иммуномодулирующего действия для лечения инвазивных микозов. Например, установлено, что применение рекомбинантного гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора не повышает эффективность лечения больных с кандидемией и ОДК. Была показана эффективность применения гамма-интерферона для лечения криптококкового менингоэнцефалита у больных СПИДом. Однако возможность использования этого метода лечения у больных в ОРИТ ограничена. Эффективность применения других «иммуномодуляторов» для лечения микозов в РКИ не установлена, их применение не показано.

2. Кандидоз

Кандидоз – самый распространенный микоз в ОРИТ. Спектр заболеваний, вызываемых *Candida* spp., очень широк. Проявления этой инфекции варьируют от относительно безобидного поверхностного кандидоза с поражением слизистых оболочек до отличающегося высокой летальностью инвазивного поражения различных органов и тканей.

Код по МКБ-10: В 37.

Возбудители. *Candida* spp. – одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм. Многие *Candida* spp. диморфны, образуют псевдомицелий или мицелий. В настоящее время известно более 150 видов грибов рода *Candida*. Основными возбудителями кандидоза являются *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже выявляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Несмотря на то, что наиболее распространенным возбудителем остается *C. albicans*, за последние 15–20 лет отмечено значительное увеличение количества инфекций, вызываемых *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*.

Возбудители кандидоза распространены повсеместно, некоторые *Candida* spp. являются обитателями организма человека. *Candida* spp. выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и ЖКТ у 30–50%

здоровых людей, со слизистой оболочки гениталий – у 20–30% здоровых женщин. Знание критериев диагностики позволяет отличить кандидоз от поверхностной колонизации, при которой применение антимикотиков обычно не только бесполезно, но и вредно, поскольку ведет к селекции резистентных штаммов грибов.

Вид *Candida* spp. весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (табл. 3).

Таблица 3. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Ч – чувствительность > 75% исследованных изолятов

Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов

Р – резистентность > 5% исследованных изолятов

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) активны против большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis*, хотя эхинокандины в обычных дозах успешно применяют при инфекциях, обусловленных этими возбудителями. По данным исследования КРИТ, все возбудители инвазивного кандидоза в российских ОРИТ были чувствительны к каспофунгину *in vitro*.

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России к флуконазолу

in vitro чувствительно большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefyr* (96%) и *C. lusitaniae* (98%), ниже показатели у *C. parapsilosis* (87%) и *C. tropicalis* (82%). Сниженная чувствительность к флуконазолу отмечена у 40% изолятов *C. glabrata*. Практически все штаммы *C. krusei* (91%) устойчивы к флуконазолу. В нашей стране флуконазол активен против 76% *Candida* spp., выделенных в ХОРИТ, и 90% изолятов из ТОРИТ.

По результатам многоцентрового проспективно-го исследования ARTEMIS Disk, в России вориконазол *in vitro* активен против 83% *Candida* spp., выделенных в ХОРИТ, и 97% изолятов из ТОРИТ. К вориконазолу *in vitro* чувствительны *C. albicans* (96%), *C. guilliermondii* (93%), *C. kefyr* (98%), *C. lusitaniae* (98%) и *C. parapsilosis* (97%). Чувствительность снижена у *C. glabrata* (74%), *C. krusei* (88%) и *C. tropicalis* (85%). Отмечена низкая активность *in vitro* вориконазола против резистентных к флуконазолу *C. albicans* (6%), *C. tropicalis* (11%) и *C. glabrata* (15%).

К амфотерицину В *in vitro* чувствительны *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, могут быть устойчивы *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*.

Приобретенная устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам развивается очень редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых ЛС.

Вероятность резистентности возбудителей кандидоза к антимикотикам зависит не только от вида и предшествующего применения противогрибковых ЛС. Например, возбудители инвазивного кандидоза чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностной инфекции. Возбудители внутрибольничного кандидоза чаще устойчивы к флуконазолу, чем возбудители внебольничной инфекции.

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует проводить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, т. е. при выявлении *Candida* spp. в любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии. При этом следует использовать тесты с доказанной эффективностью.

2.1. Кандидоз полости рта, глотки

Код по МКБ-10: В 37.0.

Другие названия: кандидозный стоматит (молочница), кандидозный хейлит.

Возбудитель: *C. albicans*, другие *Candida* spp. выявляют у больных онкологическими заболеваниями, СПИДом и пр.

У больных в ОРИТ от 75 до 90% возбудителей кандидоза полости рта чувствительны к флуконазолу, резистентность чаще определяют у больных, применявших азольные препараты.

Факторы риска: новорожденные и дети первых лет жизни; возраст более 65 лет; СПИД; сахарный диабет; злокачественные новообразования; применение ингаляционных и системных ГКС, антибактериальных ЛС, иммуносупрессоров и цитостатиков; эндотрахеальная интубация; зубные протезы.

Кандидоз полости рта, глотки выявляют у 5–20% онкологических пациентов, 15–30% больных сахарным диабетом 1-го типа и 60–90% больных СПИДом.

Клинические проявления. *Острый псевдомембранозный кандидоз* полости рта (молочница) чаще возникает у новорожденных и детей первых лет жизни, людей пожилого возраста, при сахарном диабете,

СПИДе и злокачественных новообразованиях, применении ингаляционных и системных ГКС. Проявляется в виде белых или желтоватых, легко снимаемых налетов на слизистой языка, десен и внутренней поверхности щек; поверхность слизистой под налетами может быть гиперемирована, эрозирована или изъязвлена с умеренной кровоточивостью.

Острый атрофический кандидоз обычно возникает при применении антибактериальных ЛС. В этом случае возможно поражение любой части слизистой оболочки полости рта, но наиболее часто – языка. Слизистая оболочка становится гиперемированной, отечной и воспаленной, легко травмируется.

Другие варианты (хронический атрофический или гиперпластический кандидоз) у больных в ОРИТ выявляют редко.

Диагностика основана на выявлении почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida spp.* в материале, полученном с пораженных слизистых оболочек.

Дифференциальную диагностику проводят с бактериальной и вирусной инфекцией полости рта, лейкоплакией и красным плоским лишаем. Возможно сочетание кандидоза полости рта с этими состояниями.

Методы диагностики:

- микроскопия и посев соскоба с языка и отделяемого слизистой оболочки щек, миндалин и десен.

Критерии диагностики:

- клинические признаки кандидоза в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек.

Лечение. Препаратом выбора является флуконазол, его применение обычно быстро, в течение 1–3 дней, приводит к исчезновению клинических при-

знаков кандидоза полости рта. Антимикотики для местного применения тоже эффективны, но при их использовании эффект наступает медленнее. Продолжительность антифунгальной терапии зависит от выраженности иммуносупрессии, обычно – 7–14 дней.

Важным условием успешного лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция сахарного диабета, оптимизация антибактериальной терапии и пр.).

При неэффективности лечения или рецидивах заболевания антифунгальную терапию модифицируют с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Выбор противогрибковых препаратов:

Острый кандидоз полости рта, глотки

Препарат выбора:

- флуконазол п/о или в/в 100–200 мг/сут (**A I**).

Альтернативные препараты:

- антимикотики для местного применения – нистатин 500 тыс. ЕД каждые 6 ч; натамицин сусп. 2,5%, 1 мл каждые 6–8 ч; клотримазол р-р 1%, 1 мл каждые 6 ч (**B II**).

При неэффективности флуконазола:

- увеличение дозы флуконазола до 200–400 мг/сут; нистатин, натамицин или клотримазол (**B II**); итраконазол р-р для приема внутрь 200–400 мг/сут (**A II**), позаконазол 600 мг/сут (**A I**).

2.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника

Наиболее распространенный вариант – кандидоз пищевода, тогда как кандидозное поражение желудка и кишечника возникают очень редко, у больных с соответствующими факторами риска (выраженная нейтропения и пр.).

Код по МКБ-10: В 37.0.

Другие названия: кандидозный эзофагит, гастрит, энтерит.

Возбудитель: *C. albicans* (> 90%), другие *Candida* spp. выявляют редко, обычно у получавших антимикотики пациентов. Более 90% возбудителей кандидоза пищевода чувствительно к флуконазолу, резистентность чаще определяют у больных СПИДом, онкологическими заболеваниями.

Факторы риска: СПИД, сахарный диабет, злокачественные заболевания, оперативное лечение пищевода, применение антибактериальных ЛС, ГКС, иммуносупрессоров и цитостатиков.

Кандидоз пищевода выявляют у 5–10% больных сахарным диабетом 1-го типа, 15–30% больных СПИДом.

Клинические проявления.

Кандидоз пищевода сопровождается болью, неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также несвязанным с приемом пищи за грудиной дискомфортом. При эзофагоскопии выявляют гиперемию, контактную ранимость и фибринозные налеты. Поражение локализуется преимущественно в дистальных отделах пищевода. Выраженность клинических и эндоскопических признаков зависит от выраженности иммунодефицита.

Кандидоз желудка возникает редко, преимущественно как осложнение язвы или опухоли желудка, хирургического вмешательства.

Кандидоз кишечника возникает редко на фоне высокодозной цитостатической терапии у гематологических больных. Роль *Candida* spp. в развитии диареи, в т. ч. возникающей после применения антибактериальных ЛС, не доказана.

Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода, кровотечением и перфорацией.

У больных с выраженным иммунодефицитом кандидоз или колонизация ЖКТ может быть причиной инвазивного кандидоза.

Диагностика основана на выявлении почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida* spp. в материале, полученном при эндоскопическом исследовании.

Больным с высоким риском инвазивного кандидоза (наличие факторов риска, клинических признаков) показано дополнительное обследование (см. 2.4).

Дифференциальную диагностику проводят с рефлюкс-эзофагитом, лейкоплакией и красным плоским лишаем, опухолью, а также герпетической и цитомегаловирусной инфекцией пищевода. Возможно сочетание кандидоза пищевода с этими состояниями.

Методы диагностики:

- эндоскопия, биопсия пораженных участков;
- микроскопия биоптатов, мазков-отпечатков из пораженных участков слизистых оболочек;
- посев биоптатов;
- гистологическое исследование биоптатов.

Критерии диагностики:

- характерные изменения при эндоскопии в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия, почкующихся клеток *Candida* spp. в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение возбудителя при посеве биоптата.

Лечение. Основу лечения составляет применение системных антимикотиков. Неабсорбируемые противогрибковые препараты (нистатин и пр.) и кетоконазол неэффективны.

Препарат выбора – флуконазол, его применение эффективно у 80–98% больных (**A I**). Альтернативные препараты – итраконазол раствор для приема внутрь, каспофунгин или микафунгин. Амфотерицин В не применяют в связи с высокой токсичностью. Обычная

продолжительность лечения – 14–21 день, до исчезновения клинических и эндоскопических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция сахарного диабета и пр.).

При неэффективности лечения или рецидивах заболевания антифунгальную терапию модифицируют с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Выбор противогрибковых препаратов:

Препарат выбора:

- флуконазол в/в или п/о 3 мг/кг/сут (**A I**).

Альтернативные препараты:

- итраконазол р-р для приема внутрь 200 мг/сут (**B I**)
- анидулафунгин в/в 100 мг/сут (**B I**)
- каспофунгин в/в 50 мг/сут (**B I**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**B I**).

2.3. Кандидоз мочевыводящих путей

Код по МКБ-10: В 37.4.

Возбудитель. Основной возбудитель – *C. albicans*, но у 18–46% больных выявляют другие *Candida spp.* (нередко два и более видов).

В России к флуконазолу чувствительно 78% *Candida spp.*, выделенных из мочи. Резистентность чаще определяют у больных, ранее получавших азольные антимикотики.

Факторы риска: катетеризация мочевого пузыря, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, применение антибактериальных ЛС.

Клинические проявления. Кандидозный цистит обычно сопровождается частыми болезненными мочеиспусканиями.

Кандидозный пиелонефрит сопровождается болями в поясничной области, повышением температуры тела и болью при мочеиспускании. Обструкция мочевыводящих путей конгломератами мицелия *Candida spp.* приводит к развитию ОПН.

Диагностика основана на выявлении *Candida spp.* в моче и оценке состояния больного.

Важно правильно понимать клиническое значение выявления *Candida spp.* в моче. У большинства больных возникает бессимптомная кандидурия, которая свидетельствует о колонизации *Candida spp.* нижних отделов МП и обычно не является показанием для применения антимикотиков – достаточно устранения или коррекции факторов риска.

Кандидурия в сочетании с клиническими или инструментальными признаками инфекции МП является показанием для применения противогрибковых препаратов. Кроме того, кандидоз МП может быть источником, а кандидурия – проявлением ОДК. Поэтому при высоком риске развития ОДК (наличие факторов риска, предполагаемых клинических признаков) показано дополнительное обследование и решение вопроса о назначении антифунгальной терапии (см. 2.4).

Методы диагностики:

- повторная (не менее двух раз) микроскопия и посев правильно собранной мочи;
- КТ или УЗИ почек (по показаниям);
- цистоскопия (по показаниям);
- определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении и/или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Показания к проведению терапии:

- кандидурия, т. е. определение *Candida spp.* при повторных (не менее двух) микологических ис-

следованиях правильно собранной мочи, в сочетании с клиническими или инструментальными признаками инфекции МП;

- бессимптомная кандидурия у пациента с высоким риском инвазивного кандидоза: перед урологическими манипуляциями, после трансплантации почки, при выраженной нейтропении и иммуносупрессии, у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Лечение проводят больным с клиническими признаками инфекции МП или пациентам с бессимптомной кандидурией и факторами риска развития инвазивного кандидоза.

При бессимптомной кандидурии у пациентов без факторов риска развития инвазивного кандидоза антимикотики не применяют. Устранение или уменьшение выраженности факторов риска (удаление или замена мочевого катетера, оптимизация применения антибактериальных ЛС, коррекция сахарного диабета и т. п.) обычно приводит к устранению бессимптомной кандидурии (**A II**).

При бессимптомной кандидурии перед и после урологических манипуляций проводят короткий (2–4 дня) курс лечения флуконазолом 200 мг/сут.

У новорожденных с очень низкой массой тела при рождении при бессимптомной кандидурии проводят лечение как при ОДК (см. 2.4).

У больных с клиническими признаками инфекции МП необходимы применение системных антимикотиков, удаление или замена мочевых катетеров, а также устранение или уменьшение выраженности других факторов риска (оптимизация применения антибактериальных ЛС, коррекция сахарного диабета и т. п.). При обструкции МП конгломератами мицелия *Candida* spp. необходимо хирургическое лечение (**A III**).

Препаратом выбора является флуконазол, который, в отличие от других антимикотиков, создает высокую концентрацию активного вещества в моче. Но при назначении флуконазола необходимо учитывать возможность устойчивости возбудителя к этому ЛС.

При неэффективности флуконазола назначают амфотерицин В. Промывание мочевого пузыря раствором амфотерицина В (50–200 мкг/мл) обычно сопровождается временным прекращением кандидурии, однако этот метод лечения неэффективен при поражении вышележащих отделов МП.

Для лечения кандидозного пиелонефрита применяют флуконазол, при его неэффективности – липидный комплекс амфотерицина В или каспофунгин.

Антифунгальную терапию продолжают до купирования клинических, лабораторных признаков инфекции и эрадикации возбудителя из мочи.

При возможном развитии поражения почек или ОДК – см. раздел 2.4.

Выбор противогрибковых препаратов:

Цистит

Препарат выбора:

- флуконазол в/в или п/о 3 мг/кг/сут в течение 7–14 дней (**A III**).

Альтернативный препарат:

- амфотерицин В в/в 0,3–0,6 мг/кг/сут в течение 1–7 дней (**B III**).

Пиелонефрит

Препарат выбора:

- флуконазол в/в или п/о 3–6 мг/кг/сут в течение 14 дней (**A III**).

Альтернативные препараты:

- липидный комплекс амфотерицина В в/в 2,5–5 мг/кг/сут (**B III**);
- каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**C III**).

2.4. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз

Кандидемия и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют 75–90% всех случаев инвазивного кандидоза. Наиболее часто (>80%) кандидемия и ОДК развиваются у пациентов в ОРИТ, реже у гематологических и онкологических больных, а также у пациентов с распространенными (>40% поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения – на 3–30 дней, стоимость лечения – в 1,5–5 раз.

Код по МКБ-10: В 37.7.

Другие названия: кандидозная септицемия, кандидозный сепсис.

Возбудители. По данным исследования КРИТ, в российских ОРИТ основными возбудителями кандидемии и ОДК являются *C. albicans* (48%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (14%), *C. tropicalis* (5%) и *C. krusei* (5%), реже (9%) выявляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyi* и пр.

Поскольку *Candida* spp. – естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека, источники возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенные: катетеры в центральных сосудах, ЖКТ и мочевые пути больного. Однако возможно и внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов кон-

троля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза.

У новорожденных с очень низкой массой тела спектр возбудителей кандидемии и ОДК существенно отличается от такового у взрослых. Наиболее часто выявляют *C. albicans* (40–55%) и *C. parapsilosis* (20–45%) и *C. tropicalis* (5–15%), редко – *C. glabrata*, *C. krusei* и пр.

Возбудители инвазивного кандидоза существенно чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностного кандидоза (см. табл. 3). В значительной степени это связано с большим количеством не-*albicans Candida* среди возбудителей инвазивного кандидоза. По данным исследования КРИТ, в российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей инвазивного кандидоза. Все возбудители чувствительны к каспофунгину, вориконазолу и позаконазолу.

В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза в ОРИТ, где широко используют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительно *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (см. табл. 3).

C. parapsilosis – второй по частоте возбудитель инвазивного кандидоза. *C. parapsilosis* чаще выявляют у новорожденных, больных с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов. *C. parapsilosis* чаще других *Candida* spp. обнаруживают на руках медицинского персонала, медицинском оборудовании, умывальниках и пр. *C. parapsilosis* чувствителен *in*

vitro к применяемым в настоящее время антимикотикам (см. табл. 3).

C. glabrata относительно редко выявляют у новорожденных и детей, часто – у больных старше 65 лет, пациентов, ранее получавших антимикотики. *C. glabrata* чувствителен к эхинокандинам, отличается сниженной чувствительностью к флуконазолу и вориконазолу, а также амфотерицину В (см. табл. 3). Обусловленный *C. glabrata* инвазивный кандидоз отличается высокой летальностью.

C. tropicalis часто выявляют у онкологических больных и реципиентов после ТКСК. Чувствительность *C. tropicalis* к флуконазолу может быть снижена (см. табл. 3). Обусловленный *C. tropicalis* инвазивный кандидоз отличается высокой летальностью.

C. krusei составляет 3–7% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. krusei* чаще выявляют у пациентов, ранее получавших системные антимикотики, или в отделениях, в которых широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. *C. krusei* устойчив *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчив к вориконазолу, но чувствителен к эхинокандинам (см. табл. 3).

Candida spp. входят в состав биопленки на поверхности внутрисосудистых катетеров и других неорганических имплантатов. Эхинокандины, в отличие от азольных антимикотиков и амфотерицина В, активны против *Candida* spp. в составе биопленки. Поэтому при невозможности удаления внутрисосудистых, перитонеальных и других катетеров следует использовать эхинокандины.

Факторы риска. У взрослых: использование ЦВК, применение антибиотиков, ИВЛ, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация ЖКТ, панкреатит,

полное парентеральное питание, сахарный диабет, новообразования, хроническая почечная недостаточность. Инвазивный кандидоз чаще развивается у мужчин старшего возраста.

У новорожденных: недоношенность (менее 29 нед); масса тела при рождении менее 1500 г; низкий показатель по шкале Апгар; использование ЦВК, ИВЛ, применение антибиотиков из групп карбапенемов и цефалоспоринов III поколения, абдоминальная хирургия, некротизирующий энтероколит. Частота инвазивного кандидоза при сроке гестации 23–24 нед составляет 10–20%, 25–27 нед – 5–10%, более 28 нед – менее 5%. У новорожденных с массой тела < 750 г частота инвазивного кандидоза более 10%, 750–1000 г – 5–10%, > 1000 г – менее 5%. У доношенных новорожденных с нормальной массой тела инвазивный кандидоз возникает очень редко.

У детей факторы риска сходны с таковыми у взрослых.

До 10% всех случаев кандидемии и ОДК связаны со вспышками внутрибольничной инфекции, что может потребовать дополнительных мероприятий (выявления источника инфицирования, обследования рук медицинского персонала и пр.).

Клинические проявления. Возбудители и факторы риска развития кандидемии и ОДК совпадают. Клинические проявления кандидемии и ОДК, обусловленных разными *Candida* spp., существенно не различаются.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Рефрактерное к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела > 38 °С выявляют у 82% больных, синдром полиорганной недостаточности – у 48%, ДВС – у 13%.

Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения

Candida spp. в организме. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, органы зрения, почки, сердце, а также легкие.

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 2–10% больных с кандидемией и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5–1,0 см или развитием подкожных абсцессов.

Поражение ЦНС развивается у 2–10% больных с ОДК – см. 2.6.

Поражение органов зрения (кандидозный хориоретинит и эндофтальмит) развивается у 1–10% пациентов с кандидемией (см. 2.9). Поэтому при выявлении кандидемии показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и оценки эффективности лечения.

Поражение почек возникает у 1–10% больных с кандидемией и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У больных возникают лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5–15% больных с кандидемией.

Кандидозный эндокардит развивается у 1–10% больных с кандидемией, миокардит или перикардит возникают реже – см. 2.8.

Поражение легких – см. 2.7.

У *новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении* в зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз диагностируют с первых часов от рождения до 6 сут. Врожденный кандидоз – результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Клинически врожденный и приобретенный канди-

доз может проявляться не только как поражение кожи и слизистых оболочек, но и как кандидемия, ОДК и инвазивный кандидоз различных органов. Кандидоз кожи и слизистых оболочек обычно диагностируют на второй неделе жизни (диапазон от 6-го до 14-го дня) с частотой от 6 до 8%. Кандидоз кожи клинически выглядит как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог, а поражение слизистых оболочек – как острый псевдомембранозный кандидоз полости рта. Кандидемию и ОДК обычно выявляют в период от 15 до 33 первых дней жизни. Основные клинические проявления кандидемии и ОДК неспецифичны, не отличаются от бактериального сепсиса. Характерна высокая частота кандидозного менингита (15–20%) и почек (10–35%), реже поражаются другие органы.

У *детей* клинические проявления кандидемии и ОДК сходны с таковыми у взрослых.

Прогноз. Установлено, что при возникновении кандидемии и ОДК вероятность летального исхода у больных во время госпитализации увеличивается в 1,8–2,5 раза.

По данным исследования КРИТ, в российских ОРИТ общая летальность взрослых пациентов в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составила 57%. Установлено, что общая летальность достоверно снижается при начатой в первые 24 ч антифунгальной терапии и удалении (замене) ЦВК, а прогностически неблагоприятным является показатель APACHE II более 15.

У *недоношенных новорожденных* общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 20–40%. Прогностически неблагоприятными факторами являются поражение ЦНС и позднее начало терапии.

Вид возбудителя также имеет прогностическое значение. Например, кандидемия и ОДК, обусловленные *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. albicans*, отличаются более высокими показателями летальности по сравнению с *C. parapsilosis*.

Диагностические мероприятия у больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК следует проводить незамедлительно.

Основной метод диагностики кандидемии и ОДК – посев крови и других стерильных в норме субстратов. Следует учитывать, что диагностическая чувствительность посевов крови – 50–75%, поэтому ежедневно следует проводить от 2 до 4 посевов крови. При этом у взрослых объем исследуемой крови должен быть 40–60 мл/сут, у детей <2 кг: 2–4 мл/сут; от 2 до 12 кг: 6 мл/сут; от 12 до 36 кг: 20 мл/сут. При высоком риске кандидемии и ОДК такие посевы следует проводить ежедневно. Продолжительность инкубации должна быть не менее 5 сут.

Следует определить род и вид микромицета, выделенного из крови и других стерильных в норме субстратов (до 5% возбудителей фунгемии – не *Candida*), поскольку от этого зависит выбор противогрибкового ЛС.

Для определения чувствительности возбудителей к антимикотикам *in vitro* следует использовать референтные или коммерческие тесты с доказанной эффективностью.

При микроскопии материала из очага поражения нужно использовать окраску калькофлюором белым, при гистологическом исследовании – по Гомори–Грокотту.

Совместное определение маннана и антиманновых антител в сыворотке крови (Platelia *Candida* Antigen Plus (Ag Plus™) и Antibody Plus (Ab Plus™, Bio-

Rad Laboratories) является вспомогательным методом диагностики. Для повышения эффективности необходимы повторные исследования. Эффективность этих тестов у детей и новорожденных не определена.

Эффективные методы ПЦР-диагностики инвазивного кандидоза не разработаны. Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Необходимо оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового ЛС.

Методы диагностики:

- повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар);
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала;
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата, и его чувствительности к флуконазолу *in vitro*;
- определение маннана и антиманновых антител в сыворотке крови;
- КТ или рентгенография легких;
- КТ или УЗИ брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- чреспищеводная эхокардиография;
- биопсия очагов поражения.

Критерии диагностики:

- кандидемия – однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови;
- ОДК – кандидемия в сочетании с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Лечение. Антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах (**A II**).

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), преимущество которых по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) и полиенами (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) доказано в РКИ.

Итраконазол и позаконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь.

При назначении противогрибковых ЛС необходимо учитывать результаты локальных эпидемиологических исследований.

В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры (**A II**). Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные ЛС (**B II**).

Важным компонентом лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, компенсация сахарного диабета и др.).

Выбор противогрибкового препарата зависит от возраста больного.

У взрослых препараты выбора – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин, при назначении которых следует учитывать особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия, также наличие печеночной недостаточности (см. табл. 2). После стабилизации состояния больного, определения вида возбудителя возможно пероральное назначение флуконазола или вориконазола в зависимости от чувствительности возбудителя (**B II**). Липидный комплекс амфотерицина В применяют как альтернативный препарат. Амфотерицин В не рекомендован в связи с низкой эффективностью и высокой токсичностью (**D I**). Комбинированную терапию не следует использовать в качестве стартовой (**D II**), ее применение возможно при рефрактерном кандидозе ЦНС.

У новорожденных большинство возбудителей чувствительно к эхинокандинам и флуконазолу, а нефротоксичность амфотерицина В ниже, чем у взрослых. Препаратами выбора являются амфотерицин В, микафунгин и флуконазол, при использовании последнего следует учитывать особенности фармакокинетики у недоношенных новорожденных (см. табл. 2). Флуконазол не назначают больным, ранее получавшим этот препарат профилактически. Липидный комплекс амфотерицина В применяют как альтернативный препарат.

У детей препаратами выбора также являются эхинокандины – каспофунгин и микафунгин. Необходимо учитывать особенности дозировки эхинокандинов и азольных ЛС.

Для оценки эффекта антифунгальной терапии рекомендовано проводить ежедневный посев крови до отрицательного результата (**B III**). Неэффективность лечения кандидемии и ОДК может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого

катетера, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, а также наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации (эндокардита, флебита, абсцессов и пр.). Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учетом вида и чувствительности возбудителя, проводят повторное обследование пациента для выявления очагов диссеминации (например, чреспищеводную эхокардиографию для исключения эндокардита), удаляют возможные источники инфекции и, при необходимости, проводят хирургическое лечение (**B II**).

Антифунгальную терапию продолжают не менее 14 дней после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida spp.* при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения (**B II**). Более продолжительное лечение необходимо при персистирующей нейтропении или иммуносупрессии.

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в т. ч. эндофтальмита и пр.

Выбор противогрибковых препаратов:

Взрослые

Препараты выбора:

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**A I**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**A I**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**A I**)

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**B I**)
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**C I**)

- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (**C II**).

Новорожденные

Препараты выбора:

- амфотерицин В в/в 1 мг/кг/сут (**B II**)
- микафунгин в/в 4 мг/кг/сут (**B II**)
- флуконазол в/в 25 мг/кг в 1-й день, затем 12 мг/кг/сут (**B II**)

Альтернативный препарат:

- липидный комплекс амфотерицина В в/в 2,5–5 мг/кг/сут (**C II**)

Дети

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в 50 мг/м²/сут (**A I**)
- микафунгин в/в <40 кг 2–4 мг/кг/сут (**A I**)

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или п/о 18 мг/кг/сут; у детей старше 14 лет или 12–14 лет > 50 кг – доза, как у взрослых (**B I**)
- флуконазол в/в или п/о 8–12 мг/кг/сут (**B I**)
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (**B II**)

2.5. Кандидозный перитонит

Обычно развивается у больных в ХОРИТ или как осложнение перитонеального диализа. В российских ОРИТ кандидозный перитонит составляет 17% всех случаев инвазивного кандидоза. Летальность при кандидозном перитоните выше, чем при бактериальном.

Код по МКБ-10: В 37.0.

Возбудители: *C. albicans* (74%), *C. glabrata* (11%), *C. krusei* (5%), *C. dubliniensis* (5%).

Возбудители чувствительны к эхинокандинам и вориконазолу. В российских ОРИТ чувствитель-

ность к флуконазолу снижена у 25% возбудителей кандидозного перитонита.

Факторы риска: перфорация ЖКТ, хирургические операции на органах брюшной полости, инфицированный панкреонекроз, перитонеальный диализ.

Клинические проявления не имеют специфических признаков, за исключением отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. У 90–100% больных отмечают резистентные к антибиотикам повышение температуры тела и другие признаки системной воспалительной реакции, а также наличие гнойного отделяемого из брюшной полости или помутнение диализата. Частота развития шока при кандидозном перитоните превышает 15%. Кроме того, характерна высокая частота кандидемии и гематогенной диссеминации с поражением различных органов и систем.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в перитонеальной жидкости. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия перитонеальной жидкости;
- посев перитонеальной жидкости, крови, мочи и пр.;
- обязательная идентификация вида выявленного возбудителя и определение чувствительности к флуконазолу *in vitro*;
- УЗИ, КТ брюшной полости;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические, эндоскопические или лабораторные признаки перитонита в сочетании с выявле-

нием *Candida* spp. при микроскопии и/или посеве перитонеальной жидкости.

Лечение. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. 2.4). Необходимо учитывать высокую частоту резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу. Поэтому вначале назначают эхинокандины, а флуконазол – только после стабилизации состояния больного и определения вида и чувствительности *Candida*. Вориконазол применяют как альтернативный препарат.

Амфотерицин В не используют в связи с низкой эффективностью и высокой токсичностью. Интраперитонеальное введение амфотерицина В противопоказано в связи с высокой вероятностью развития химического перитонита.

Применение антимикотиков продолжают не менее двух недель после исчезновения клинических и лабораторных признаков перитонита.

Важные условия успешного лечения – хирургическое вмешательство, дренирование брюшной полости, а также удаление катетера для перитонеального диализа (В II).

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (В II)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В II)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (В II)

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (С II);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (С II).

2.6. Кандидозный менингит

Кандидозный менингит может быть проявлением ОДК или изолированным осложнением у больных с соответствующими факторами риска.

Код по МКБ-10: В 37.5.

Возбудители. Основные: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже – *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* и пр.

Возбудители кандидозного менингита *in vitro* чувствительны к эхинокандинам и амфотерицину В (см. табл. 3). В России к флуконазолу чувствительны 84% изолятов, выделенных из СМЖ, а к вориконазолу – 95%.

Факторы риска. Кандидозный менингит обычно развивается как осложнение кандидемии и ОДК. Частота его у недоношенных новорожденных с инвазивным кандидозом составляет 15–20%, у взрослых пациентов в российских ОРИТ – 2%. Изолированный кандидозный менингит может возникать у нейрохирургических больных с вентрикулоперитонеальными шунтами, редко – у инъекционных наркоманов.

Клинические проявления. Течение обычно затяжное, преобладают признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома, очаговая симптоматика появляется позже.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в СМЖ. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Обязательным является определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

При общеклиническом исследовании СМЖ выявляют умеренный плеоцитоз смешанного характера, белково-клеточную диссоциацию.

В ходе обследования необходимо исключить поражение вещества головного мозга, а также поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- люмбальная пункция с определением давления СМЖ;
- общеклинический и биохимический анализ СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения;
- посев СМЖ, крови, мочи, материала из очагов поражения;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- МРТ или КТ головного мозга;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- выявление *Candida* spp. при микроскопии и/или посевах спинномозговой жидкости.

Лечение. При выборе антимикотика следует учитывать вид возбудителя и его чувствительность (см. 2.4), возраст пациента, а также фармакокинетику и фармакодинамику препарата.

У взрослых препаратами выбора являются вориконазол и флуконазол, которые хорошо проходят через ГЭБ. Уровень вориконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 50% концентрации в плазме крови, флуконазола – 52–85%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга. При назначении флуконазола необходимо учитывать возможную устойчивость возбудителя. Амфотерицин В (**D II**) и эхинокандины (**D III**) не рекомендованы для лечения кандидоза ЦНС у взрослых. При неэффективности стартовой терапии возможно применение комбинации азольных ЛС с флуцитозином.

У новорожденных используют флуконазол, амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В.

У детей лечение проводят как у взрослых с учетом педиатрических дозировок флуконазола и вориконазола.

Продолжительность применения антимикотиков – не менее четырех недель после исчезновения всех признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является удаление катетеров, шунтов и т. п., а также коррекция внутричерепного давления (В II).

Выбор противогрибковых препаратов:

Взрослые:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В II);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В II).

Новорожденные:

- флуконазол в/в 25 мг/кг в 1-й день, затем 12 мг/кг/сут (В II);
- амфотерицин В 1 мг/кг/сут (В II);
- липидный комплекс амфотерицина В 2,5–5 мг/кг/сут (С II).

2.7. Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония обычно является проявлением ОДК. Изолированная кандидозная пневмония развивается очень редко, например при аспирации желудочного содержимого.

Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии, а обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки.

Код по МКБ-10: В 37.1.

Другие названия: легочный кандидоз, инвазивный кандидоз легких.

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*.

Возбудители кандидозной пневмонии чувствительны *in vitro* к каспофунгину и амфотерицину В (см. табл. 3). В России к флуконазолу чувствительны 77% изолятов, выделенных из нижних дыхательных путей, а к вориконазолу – 97%.

Факторы риска: аспирация желудочного содержимого, длительный агранулоцитоз.

Кандидозная пневмония может быть первичной, например образовавшейся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичной, возникшей в результате гематогенной диссеминации *Candida spp.* из другого источника. Первичная кандидозная пневмония возникает очень редко, вторичное поражение легких выявляют у 15–30% пациентов с ОДК.

Принципиально важно различать характеризующую высокой летальностью кандидозную пневмонию и значительно более безопасный поверхностный кандидоз трахеи и бронхов, а также обычно не требующую лечения поверхностную колонизацию дыхательных путей. Вместе с тем поверхностный кандидоз и колонизацию дыхательных путей нередко выявляют у больных инвазивным кандидозом.

Клинические проявления. Наиболее частыми клиническими признаками кандидозной пневмонии являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра фебрильная температура тела, кашель, одышка, боли в грудной клетке и кровохарканье. Нередко кандидозная пневмония протекает без выра-

женных клинических проявлений, поскольку больные находятся в тяжелом состоянии или им проводят ИВЛ. С другой стороны, у таких больных часто выявляют другие признаки ОДК, например перитонит, поражение почек и пр.

Прогноз. Летальность при кандидозной пневмонии у разных категорий больных составляет от 30 до 70%.

Диагностика кандидозной пневмонии сложна. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

КТ легких – более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, но проведение КТ может быть затруднено из-за тяжести состояния больного. При КТ легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80–100% больных, связанные с сосудами очаги – у 40–50%, альвеолярную инфильтрацию – у 60–80%, симптом «воздушной бронхограммы» – у 40–50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» – у 20–30%, симптом «ореола» – у 10%.

Диагноз устанавливают при обнаружении *Candida* spp. в биоптате из очага поражения. Однако биопсия легкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения. Вторым критерием диагностики являются КТ- или рентгенографические признаки инвазивного микоза легких у больных с кандидемией или ОДК. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Выявление *Candida* spp. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки, не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии и показанием для назначения противогрибковых ЛС.

Методы диагностики:

- КТ- или рентгенография легких;
- посев крови как при диагностике кандидемии или ОДК (см. 2.4)
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала с обработкой калькофлюором белым;
- гистологическое исследование биоптата;
- посев биопсийного материала;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата легкого или
- признаки кандидемии, ОДК в сочетании с КТ или рентгенографическими признаками микоза легких.

Лечение. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. 2.4). Длительность терапии – не менее двух недель после исчезновения клинических и радиологических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГСК и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.).

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

Выбор противогрибковых препаратов:

Лечить как ОДК (см. 2.4).

2.8. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит

Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит обычно являются проявлением ОДК. Изолированный кандидозный эндокардит, перикардит и флебит развиваются редко, у больных с соответствующими факторами риска, например при длительном в/в применении ЛС или инъекционной наркомании.

Код по МКБ-10: В 37.6.

Возбудители: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*. Значительно реже выявляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Возбудители кандидозного эндокардита, перикардита и флебита чувствительны к эхинокандинам, могут быть резистентны к флуконазолу (см. табл. 3).

Факторы риска: кардиохирургия, инъекционная наркомания, другие факторы риска инвазивного кандидоза (см. 2.4).

Клинические проявления кандидозного и бактериального эндокардита сходны: выявляют аускультативную картину поражения клапанов, нарастающую сердечную недостаточность, резистентную к антибиотикам лихорадку. При Эхо-КГ на клапанах определяют крупные вегетации.

Перикардит и флебит возникают редко, не имеют клинических особенностей, за исключением отсутствия эффекта от проводимой антибактериальной терапии.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и пр. Серологические методы диагностики не разработаны.

Кроме того, диагноз устанавливают при выявлении характерных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у больных с кандидемией и ОДК.

В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия материала из очага поражения;
- посев материала из очага поражения, биоптата, крови;
- гистологическое исследование биоптата;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- Эхо-КГ, КТ грудной полости;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические и инструментальные (Эхо-КГ и пр.) признаки эндокардита, перикардита или флебита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при посеве крови, перикардиальной жидкости или при гистологическом исследовании и посеве биоптата.

Лечение. Основу лечения составляют хирургическое удаление инфицированных клапанов сердца, резекция пораженных участков периферических вен и перикарда в сочетании с длительным применением антимикотиков. Хирургическое лечение должно быть проведено в течение 1-й недели с момента выявления инфекции.

Обычно назначают эхинокандины, после достижения клинического эффекта и эрадикации возбудителя из крови – флуконазол или вориконазол в зависимости от вида возбудителя и чувствительности *in vitro* (см. 2.4). Продолжительность применения антимикотиков обычно составляет от 2 до 12 мес, не менее 6 нед после хирургического лечения. После завершения лечения показано наблюдение за больными в течение не менее года.

При невозможности удаления пораженных клапанов необходима пожизненная профилактика рецидива флуконазолом.

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**B III**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**B III**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**B III**)

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**B II**);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**C II**).

2.9. Кандидозный хориоретинит и эндофтальмит

Обусловленное *Candida* spp. воспаление внутренних оболочек глаза с частым поражением стекловидного тела, обычно является проявлением ОДК. Изолированный кандидозный хориоретинит или эндофтальмит развиваются редко, например при длительном в/в применении ЛС или инъекционной наркомании.

Код по МКБ-10: В 37.0.

Возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*.

Возбудители чувствительны к эхинокандинам, могут быть резистентны к флуконазолу (см. табл. 2).

Факторы риска: см. раздел 2.4, а также длительное в/в применение ЛС, инъекционная наркомания.

Клинические проявления. Кандидозный хориоретинит и эндофтальмит обычно развиваются как осложнение у 1–10% больных ОДК. Основные жалобы: снижение остроты зрения, боль в глазу, умеренный отек век и конъюнктивы. При осмотре выявляют отек роговицы, гипопион или фибринозный экссудат в передней камере, бело-желтые очаги с нечеткими краями на сетчатке,

очаговое или диффузное помутнение стекловидного тела. Прогрессирование может привести к паноптальмиту, потере глаза, а также поражению ЦНС.

Диагноз обычно устанавливают при выявлении характерных изменений при офтальмоскопии у больных с кандидемией и ОДК. Реже выявляют изолированное поражение органов зрения. В этих случаях показано обследование для выявления очагов диссеминации в других органах.

Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Методы диагностики:

- микроскопия материала из стекловидного тела;
- посев материала из очага поражения, крови;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- клинические и офтальмоскопические признаки хориоретинита или эндофтальмита в сочетании с выявлением *Candida* spp. из стекловидного тела, крови или других очагов диссеминации.

Лечение. Основу лечения составляет длительное применение антимикотиков, при поражении стекловидного тела эффективно локальное введение антимикотиков и хирургическое лечение. Продолжительность применения антимикотиков обычно составляет от 6 до 12 нед.

Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. 2.4). Кроме того, следует учитывать, что высокую концентрацию в стекловидном теле создают только вориконазол, флуконазол и флуцитозин.

Препарат выбора – вориконазол. Флуконазол используют с учетом чувствительности возбудителя.

Обычный и липидный комплекс амфотерицина В применяют в сочетании с флуцитозином.

Концентрация эхинокандинов в тканях глаза низкая, их не используют для лечения кандидозного хориоретинита и эндофтальмита (**D II**).

При поражении стекловидного тела (эндофтальмит) используют интравитреальное введение амфотерицина В 5–10 мкг (**B II**) или вориконазола 100 мкг (**B III**) в 0,1 мл воды для инъекций.

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**A II**)
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином п/о 25 мг/кг/сут (**B II**);

Альтернативные препараты:

- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**B II**);
- амфотерицин В в/в 0,7–1 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином п/о 25 мг/кг/сут (**C III**).

2.10. Эмпирическая антифунгальная терапия инвазивного кандидоза

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения. Основанием для эмпирического применения антимикотиков является очень высокая летальность при инвазивном кандидозе, а также относительно низкая эффективность и значительная продолжительность диагностики.

Показания к эмпирическому назначению антимикотиков у больных в ОРИТ четко не определены. Поэтому принципиальное значение имеет выполне-

ние диагностических исследований перед назначением антимикотиков (см. 2.4).

При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В России к флуконазолу *in vitro* чувствительны 73–76% изолятов *Candida spp.*, выделенных в хирургических отделениях и ХОРИТ. Кроме того, при выборе препарата следует учитывать вид возбудителя, выделенного из нестерильных субстратов (см. 2.4).

Препараты выбора – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин, при назначении которых следует учитывать особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия, а также наличие печеночной недостаточности (см. таб. 2).

Применение флуконазола возможно, если состояние пациента стабильное, азольные антимикотики не назначали профилактически, чувствительность *in vitro* выделенных в ОРИТ изолятов *Candida spp.* к флуконазолу превышает 80%.

Длительность терапии составляет не менее пяти дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

Показания к терапии

Сочетание следующих признаков:

1. Лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

2. Наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов).

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**C II**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**C II**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**C II**)

Альтернативные препараты:

- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**C II**).

2.11. Антифунгальная профилактика инвазивных микозов

Применение антимикотиков для первичной профилактики ИМ показано только пациентам с высоким (не менее 10%) риском возникновения этого осложнения.

Установлено, что частоту ИМ снижает профилактическое назначение только системных антимикотиков (например, флуконазола) в адекватных дозах, а п/о назначение неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатина, натамицина) неэффективно (**D I**).

В настоящее время в РКИ доказана эффективность антифунгальной профилактики у некоторых категорий хирургических пациентов в ОРИТ, реципиентов после трансплантации органов, а также новорожденных с массой тела менее 1500 г.

Профилактическое применение малых доз флуконазола, а также антифунгальная профилактика в группах больных с низким риском ИМ не только бесполезны, но и вредны, поскольку приводят к НПР и лекарственным взаимодействиям, способствуют селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida spp.*, а также увеличивают стоимость лечения.

Кроме применения антимикотиков важными условиями снижения частоты ИМ являются строгое

соблюдение правил инфекционного контроля, в т. ч. тщательное мытье рук, оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, а также адекватное применение антибактериальных ЛС.

Первичная профилактика поверхностного кандидоза не показана.

2.11.1. Антифунгальная профилактика после хирургических операций

Антифунгальная профилактика в ХОРИТ не должна быть рутинной. Ее следует проводить в отделениях с высокой частотой ИМ, несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных ЛС.

Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только в группах больных с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например у пациентов с повторной перфорацией ЖКТ. Кроме того, для определения больных с риском инвазивного кандидоза более 10% используют представленные ниже комбинации факторов риска.

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики в ХОРИТ является флуконазол в дозе 400 мг в сутки, альтернативным – каспофунгин. Антифунгальную профилактику продолжают до стабилизации состояния больного и исчезновения факторов риска развития инвазивного кандидоза.

Применение кетоконазола, итраконазола или п/о полиенов (нистатина и пр.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida spp.* (**DI**).

Показания к профилактическому назначению антимикотиков:

- абдоминальное хирургическое вмешательство в сочетании с повторной перфорацией или несо-

стоятельностью анастомоза ЖКТ; инфицированный панкреонекроз

- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**B I**)
- каспофунгин в/в 70/50 мг/сут (**C II**)
- пребывание в ХОРИТ более трех дней, наличие трех факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более трех дней) в сочетании с одним из следующих факторов риска: абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных ГКС или иммуносупрессоров до ХОРИТ
- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**C I**)
- каспофунгин в/в 70/50 мг/сут (**C II**)

2.11.2. Антифунгальная профилактика у реципиентов после трансплантации внутренних органов

У реципиентов после трансплантации легких эффективность антифунгальной профилактики установлена в РКИ. Продолжительность профилактики не менее 3 мес.

Выбор противогрибковых препаратов:

- вориконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**B II**);
- липидный комплекс амфотерицина В ингаляционно (**B II**).

У реципиентов после трансплантации печени эффективность антифунгальной профилактики установлена в РКИ.

Профилактику проводят при наличии у реципиента после трансплантации печени факторов риска. Продолжительность профилактического применения антимикотиков – не менее четырех недель или дольше при сохраняющихся факторах риска развития ИМ.

Показания к проведению профилактики:

Наличие двух и более из указанных факторов риска у реципиентов после трансплантации печени:

- повторная трансплантация печени;
 - уровень креатинина более 2,0 мг%;
 - холедохоеюностомия;
 - применение более чем 40 единиц компонентов крови во время операции;
 - выявление поверхностной колонизации *Candida* spp. в течение 2 дней до и 3 дней после операции.
- Выбор противогрибковых препаратов:**
- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**A II**)
 - анидулафунгин в/в 100 мг/сут (**B II**)
 - каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (**B II**)
 - микафунгин в/в 100 мг/сут в/в (**B II**)

У реципиентов после трансплантации поджелудочной железы и тонкой кишки эффективность профилактики флуконазолом установлена в ретроспективных исследованиях.

Продолжительность профилактического применения флуконазола – не менее четырех недель или дольше при сохраняющихся факторах риска развития инвазивного кандидоза.

Выбор противогрибкового препарата:

- флуконазол 400 мг/сут (**B II**).

У реципиентов после трансплантации других органов (сердца, почки) первичную антифунгальную профилактику не проводят в связи с низким риском развития ИМ.

2.11.3. Профилактика инвазивного кандидоза у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении

Обязательным условием снижения частоты инвазивного кандидоза являются строгое соблюдение

ние правил инфекционного контроля, тщательный уход за катетерами, а также оптимизация применения антибиотиков широкого спектра, особенно цефалоспоринов III поколения и карбапенемов.

Эффективность антифунгальной профилактики у новорожденных с массой тела менее 1000 г при рождении установлена в РКИ. Показано, что у таких больных профилактическое применение флуконазола приводит к снижению летальности от инвазивного кандидоза.

Антифунгальную профилактику продолжают в течение всего периода нахождения ребенка в ОРИТ.

Показания к проведению профилактики:

- при высокой (>10%) частоте инвазивного кандидоза в отделении – новорожденные с массой тела менее 1000 г при рождении (**A I**);
- при низкой (<2%) частоте инвазивного кандидоза в отделении – новорожденные с массой тела менее 1000 г при рождении с дополнительными факторами риска (например, применение карбапенемов или цефалоспоринов III поколения) (**B II**)

Выбор противогрибкового препарата:

- флуконазол в/в или п/о 3–6 мг/кг два раза в неделю.

3. Инвазивный аспергиллез

Грибы рода *Aspergillus* – основные возбудители микозов легких.

Код по МКБ-10: инвазивный легочный аспергиллез – В 44.0, тонзиллярный аспергиллез – В 44.2, диссеминированный аспергиллез, генерализованный аспергиллез – В 44.7, аспергиллез неуточненный – В 44.9.

Возбудители. Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. flavus* (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже.

Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, позаконазолу и эхинокандинам, резистентны к флуконазолу. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. Приобретенная резистентность развивается редко, при длительном применении азольных антимикотиков.

Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно, их выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий, системах вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специи, кофе, чай и пр.), на домашних растениях и цветах. Описана контаминация медицинских инструментов (ИВЛ и пр.).

Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку аспергиллез не передается.

Факторы риска. Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у гематологических больных во время цитостатической, стероидной или иммуносупрессивной терапии, а также проведения алло-ТКСК.

В ОРИТ частота инвазивного аспергиллеза составляет 0,3–4%. Высокий риск у больных с длительной нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 клеток/мм³ на протяжении > 10 дней), при РТПХ и цитомегаловирусной инфекции после алло-ТКСК, после трансплантации легких, у пациентов с первичным иммунодефицитом (хроническая гранулематозная болезнь и пр.), а также при длительном (> 3 нед) использовании системных ГКС (преднизолон > 0,3 мг/кг/сут) или использование иммуносупрессоров (анти-ФНО, циклоспорина А и пр.).

Риск инвазивного аспергиллеза в ОРИТ повышен при использовании системных ГКС у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, а также у больных СПИДом и тяжелой инфекцией H1N1.

Кроме того, вспышки внутрибольничного инвазивного аспергиллеза у иммунокомпетентных больных могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции, водоснабжения и пр.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих

пациентов до появления клинических признаков инвазивного аспергиллеза выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа.

При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких выявляют у 90–98% больных, придаточных пазух носа – у 2–10%. *Aspergillus* spp. ангиотропны, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр. Заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно.

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких больных в ОРИТ неспецифичны. Характерно прогрессирование симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной терапии и респираторной поддержки. У половины больных отмечают рефрактерную к антибиотикам лихорадку, реже – типичные признаки ангиоинвазии, например кровохарканье или «плевральные» боли в груди.

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит. Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпьев. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания.

Гематогенная диссеминация является частым (15–40%) осложнением прогрессирующего аспер-

гиллеза у больных с тяжелой иммуносупрессией, при высокодозной терапии ГКС и пр. У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро, при этом могут поражаться буквально все органы и ткани (наиболее часто головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр.). Летальность при диссеминированном аспергиллезе достигает 60–90%.

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС зависит от степени иммуносупрессии и у разных категорий больных варьирует от 3 до 20%. Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны.

Прогноз. Летальность при инвазивном аспергиллезе у больных в ОРИТ составляет 60–97%, что выше, чем у онкогематологических больных. Летальность зависит от адекватности лечения, распространенности или локализации аспергиллеза (ЦНС), а также тяжести «фонового» заболевания и выраженности иммуносупрессии. Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед после начала заболевания. Прогностически неблагоприятным является неконтролируемое основное заболевание, применение высоких доз ГКС перед выявлением аспергиллеза, а также со-

хранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

Диагностика. Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза – ранняя диагностика, которая у больных с факторами риска должна быть проведена в течение 24 ч. Основные методы диагностики: КТ легких и бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопией с окраской калькофлюором белым, посевом и определением галактоманнана – компонента клеточной стенки *Aspergillus* – методом Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad).

При КТ легких обычно выявляют характерные для пневмонии неспецифичные изменения, примерно у половины пациентов – очаги деструкции и полости в легких, менее чем у четверти больных – симптом «ореола». КТ более эффективный метод диагностики инвазивного аспергиллеза легких, чем рентгенография.

Характерным признаком инвазивного аспергиллеза является выявление при микроскопии БАЛ, микроты и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Микроскопию и посев БАЛ и других респираторных субстратов для выявления *Aspergillus* spp. необходимо проводить повторно, поскольку диагностическая чувствительность этих методов невелика.

Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

У больных в ОРИТ специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышает

ют 80%, что существенно выше результатов исследования сыворотки крови. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных ЛС (например, пиперациллина/тазобактама), а также с перекрестными реакциями с экзоантигенами других микроорганизмов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту.

При внелегочной локализации диагноз устанавливают на основании исследования материала из очага поражения. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики – КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови, СМЖ (тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.
- гистологическое исследование биоптата.

Критерии диагностики. Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, радиологических признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови, СМЖ или *Aspergillus* spp. при посеве, микроскопии респираторных субстратов и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Инвазивный аспергиллез легких:

- КТ- и рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus* spp. при посеве, микроскопии респираторных субстратов и/или гистологическом исследовании биопсийного материала.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа:

- КТ- и рентгенографические признаки инвазивного микоза придаточных пазух носа в сочетании с выявлением *Aspergillus* spp. при микроскопии, посеве отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух и/или гистологическом исследовании биопсийного материала.

Лечение инвазивного аспергиллеза должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей.

Выбор противогрибковых препаратов:

Инвазивный аспергиллез

Препарат выбора:

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**A I**); у детей (2–12 лет): в/в 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или п/о 18 мг/кг/сут (максимально = 700 мг/сут).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (**B II**);
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (**B II**);

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с эхинокандином (**B II**);
- позаконазол п/о 800 мг/сут (**B II**).

Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза является вориконазол, альтернативными – каспофунгин и липидный комплекс амфотерицина В.

Обычно начинают в/в применение вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможен п/о прием. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукоормикоз), резистентность *Aspergillus spp.* (редко), взаимодействия с другими ЛС, а также особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (ворикона-

зол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин) или позаконазол.

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии – 60 дней. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров, а также коррекцией нейтропении. Эффективность различных «иммунотуляторов» в РКИ не установлена.

Хирургическое лечение. Основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При внелегочном аспергиллезе (ЦНС, придаточные пазухи и пр.) хирургическое удаление пораженных тканей – обязательное условие успешного лечения.

4. Криптококкоз

Криптококкоз – вызываемый *Cryptococcus neoformans* оппортунистический микоз, который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется в виде менингита. *C. neoformans* – основной возбудитель микозов ЦНС. Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции.

Код по МКБ-10: легочный криптококкоз – В 45.0, криптококковый менингоэнцефалит, церебральный криптококкоз, криптококковый менингит – 45.1, кожный криптококкоз – 45.2, костный криптококкоз – 45.3, диссеминированный криптококкоз, генерализованный криптококкоз – 45.7, другие виды криптококкоза – 45.8, криптококкоз неуточненный – 45.9.

Возбудитель: *C. neoformans*, характерной особенностью которого является наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета.

C. neoformans чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, вориконазолу и флуцитозину, устойчив к эхинокандинам. В Санкт-Петербурге к флуконазолу чувствительны 78% первичных изолятов

C. neoformans, при персистирующем течении заболевания – 34%.

Возможно развитие приобретенной резистентности *C. neoformans* к флуцитозину и флуконазолу.

Факторы риска: СПИД, длительное применение ГКС и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома), печеночная и почечная недостаточность, саркоидоз, коллагенозы.

У 5–15% больных криптококкозом указанные факторы риска не выявляют. У женщин криптококкоз возникает реже, чем у мужчин, у детей – реже, чем у взрослых.

Клинические проявления. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. После более или менее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т. д. У других категорий пациентов, как правило, выявляют криптококковый менингит, диссеминированная инфекция нехарактерна.

Криптококковый менингит развивается у 70–90% больных. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците возможно острое начало заболевания. Проявляется головной болью (75–90%), тошно-

той и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания (10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы нехарактерны, их выявляют у 30–45% больных.

Характерным признаком криптококкового менингита является высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИДом повышение давления 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, слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексами.

Криптококкоз легких. Клинические проявления зависят от степени иммунодефицита и варьируют от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. Основными клиническими признаками острого криптококкоза легких являются фебрильная температура тела (80–85%), кашель (60–70%), одышка (45–55%), снижение массы тела (40–50%), редко – боли в грудной клетке и кровохарканье.

Диссеминированный криптококкоз с поражением кожи, предстательной железы, органов зрения, костей, почек и других органов и систем возникает у 10–20% больных.

Прогноз. Без лечения летальность при криптококковом менингите у больных СПИДом достигает 100%, в период начального лечения умирают 10–25% больных, еще 30–60% – в течение первых 12 мес после лечения. Предикторами летального исхода

являются неконтролируемый СПИД, тяжелое нарушение сознания (ступор, кома) и высокое (> 250 мм вод. ст.) давление СМЖ.

У ВИЧ-негативных больных летальность при криптококкозе составляет 30–50%. Прогностически неблагоприятные факторы: возраст более 60 лет, гематологическое новообразование, почечная или печеночная недостаточность, продолжение применения ГКС и иммуносупрессоров.

Диагностика. Основным методом диагностики является выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена в СМЖ и крови.

Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%. На стандартных средах колонии *C. neoformans* обычно выявляют через 3–10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50–70%. В отличие от *Aspergillus* spp. возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде, в отличие от *Candida* spp. он не является естественным обитателем организма человека. Поэтому выявление *C. neoformans* в любом клиническом исследовании с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции.

Определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови имеет важное значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad) превышают 90%. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при злокачественном новообразовании, высоком

титре ревматоидного фактора в сыворотке крови, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Carpocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*.

Люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть проведена при любой локализации криптококковой инфекции, поскольку криптококковый менингит может протекать асимптомно, а нормализация внутричерепного давления является важнейшим методом снижения ранней летальности.

При КТ или МРТ головного мозга у 30–40% больных криптококковым менингитом выявляют атрофию коркового слоя, у 15–25% – поражения вещества головного мозга, у 10–20% – гидроцефалию. МРТ – более эффективный метод диагностики изменений ЦНС при криптококкозе, чем КТ.

Дифференциальную диагностику криптококкового менингита проводят с инфекцией, обусловленной простейшими (*Toxoplasma gondii*), вирусами (*JCV*, *CMV*, *EBV*, *HSV*, *VZV*), бактериями (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*) и другими микромицетами (*Cladophialophora bantiana*, *Aspergillus spp.* и пр.).

КТ легких – более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. Основными радиологическими признаками криптококкоза легких являются интерстициальная инфильтрация и лимфоаденопатия, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; одиночные или множественные округлые образования, реже – плеврит. У больных СПИДом необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium*

aviumintracellulare, у больных без СПИДа – *Mycobacterium tuberculosis*.

Методы диагностики:

- люмбальная пункция с определением давления СМЖ (при любом клиническом варианте криптококкоза);
- общеклинический и биохимический анализ СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения (окраска тушью, альциановым синим);
- посев СМЖ, крови, мочи, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в СМЖ и крови тестом латекс-агглютинации (Crypto-Plus, Bio-Rad);
- МРТ или КТ головного мозга, КТ или рентгенография легких;
- выявление источника инфекции и очагов диссеминации, получение материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

Менингит:

- выявление *C. neoformans* при микроскопии или посевах СМЖ, или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ.

Пневмония:

- КТ- или рентгенографические признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в крови.

Криптококкоз другой локализации:

- клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологи-

ческом исследовании материала из очага поражения.

Лечение. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия, коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависят от состояния больного и локализации процесса, фоновой патологии, а также от фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Амфотерицин В плохо проходит через ГЭБ, его клиническую эффективность при лечении криптококкового менингита объясняют высокой концентрацией в воспаленных менингеальных оболочках, а также фунгицидным действием. Флуцитозин хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер. Флуконазол и вориконазол также хорошо проходят через ГЭБ, уровень флуконазола в СМЖ составляет 52–85% от концентрации в плазме крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга.

При криптококковом менингите в начале лечения (индукция и консолидация ремиссии) назначают амфотерицин В или его липидный комплекс в сочетании с флуцитозином (**A I**). У пациентов после трансплантации органов и тканей следует использовать липидный комплекс амфотерицина В в связи с высоким риском нефротоксичности обычного амфотерицина В. После стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через две недели, назначают флуконазол.

В качестве начальной терапии флуконазол используют только при невозможности применения амфотерицина В или его липидного комплекса, по-

скольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее. В связи с этим в начале лечения используют высокие дозы флуконазола – 800–1200 мг/сут (**B II**).

Вориконазол применяют при неэффективности или токсичности других препаратов (**C II**). При использовании азольных ЛС следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в т. ч. снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов.

Через две недели адекватной антифунгальной терапии эрадикацию возбудителя из СМЖ отмечают у 60% больных, через 10 нед – у 70%. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови даже при успешном лечении.

Для поддерживающей терапии используют флуконазол 200 мг/сут в течение 6–12 мес (**A I**).

Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращают только после эффективной трехмесячной АРТ (количество CD⁴+ Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл). При последующей неэффективности АРТ применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность антифунгальной терапии у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности заболевания и степени иммуносупрессии, обычно – от 6 до 12 мес.

При криптококковой пневмонии или неменингеальном криптококкозе другой локализации у стабильных пациентов препаратом выбора является флуконазол, у тяжелых больных применяют схемы лечения менингита. Итраконазол или вориконазол применяют при неэффективности или невозможности применения флуконазола.

Выбор противогрибковых препаратов:

Менингит

Индукция и консолидация ремиссии

Пациенты со СПИДом

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут – не менее двух недель, затем флуконазол по 400–800 мг/сут не менее 8 нед (**A I**).

При риске или развитии нефротоксичности амфотерицина В – липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут не менее двух недель, затем флуконазол по 400–800 мг/сут не менее 8 нед (**B II**).

Пациенты после трансплантации органов и тканей

Липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут в течение 2 нед (если не использовали флуцитозин, применение липидного комплекса амфотерицина В следует продолжать 4–6 нед), затем флуконазол 400–800 мг/с не менее 8 нед (**B II**).

Пациенты ВИЧ-негативные, без трансплантации органов и тканей

Нет неврологических осложнений: амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут не менее 4 нед (**B II**).

Есть неврологические осложнения: амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут не менее 6 нед (**B II**).

При риске или развитии нефротоксичности амфотерицина В: липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут.

Затем флуконазол 400 мг/сут не менее 8 нед (**B II**).

Альтернативные препараты:

- флуконазол в/в или п/о 800 – 1200 мг/сут (**B II**);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол п/о 400 мг/сут в 2 приема (**C II**);

Пневмония; внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Препарат выбора:

- флуконазол в/в или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**B II**).

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В в/в 0,6 мг/кг/сут (**B II**);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 400 мг/сут в 2 приема (**C III**);
- итраконазол п/о 400 мг/сут (**C III**).

Коррекция внутричерепного давления – обязательное условие снижения ранней летальности и предотвращения инвалидизации пациентов. Больным с давлением СМЖ более 250 мм вод. ст. проводят удаление СМЖ до снижения давления менее 200 мм вод. ст., затем – ежедневные пункции до стойкой нормализации давления (**B II**). При неэффективности этих мероприятий и устойчиво повышенном давлении СМЖ проводят дренаж, вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование (**B III**). Эффективность применения ГКС, маннитола, диакарба у таких больных не доказана. Больным с давлением СМЖ менее 250 мм вод. ст. проводят антифунгальную терапию с повторной спинномозговой пункцией, определением

давления и микологическим исследованием СМЖ через две недели.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, а также АРТ у больных СПИДом являются необходимыми условиями успешного лечения криптококкоза любой локализации. У ВИЧ-позитивных больных с криптококковым менингитом АРТ обычно начинают после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии (**В III**).

Синдром воспалительной иммунореабилитации, асептическая реакция на сохраняющиеся антигены возбудителя, осложняют проведение АРТ или отмену ятрогенной иммуносупрессии у перенесших криптококкоз больных. Частота синдрома воспалительного восстановления иммунитета при АРТ у ВИЧ-позитивных больных криптококковым менингитом достигает 15–30%, медиана появления признаков синдрома после начала антиретровирусной терапии – 30 дней.

Синдром воспалительной иммунореабилитации при криптококковом менингоэнцефалите обычно проявляется парадоксальным усилением клинических признаков, повышением давления СМЖ, увеличением содержания в СМЖ лейкоцитов и белка при отсутствии *S. neoformans*. У некоторых больных локализация воспалительной реакции отличается от места первичной инфекции. Например, у больного менингитом возникают признаки пневмонии.

Для диагностики синдрома воспалительной иммунореабилитации необходимо исключить рецидив инфекции, для лечения могут потребоваться иммуносупрессия с применением ГКС (например, пред-

низолон по 0,5–1,0 мг/кг/сут), а также мероприятия по снижению внутричерепного давления. Противогрибковую терапию при развитии синдрома воспалительной иммунореабилитации продолжают в прежнем объеме (**В III**).

Литература

1. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер*; 2008; т. 10, № 4: 345-354.
2. Cornely O., Bassetti M., Calandra T., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*; 2012; Suppl 7: 19-37.
3. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*; 2012; Suppl 7: 9-18.
4. Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*; 2013; 41: 580-637.
5. Hope W., Castagnola E., Groll A., et al. ESCMID Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*; 2012; Suppl 7: 38-52.
6. Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P., et al. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study (EPIC II). *Critical Care Medicine*; 2011; 39: 665-70.
7. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. *ECCMID 2015*, EV 0944.
8. Koulenti D., Garnacho-Montero J., Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014, 27: 174–183.
9. Pappas P.G., Caufman C.A., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
10. Perfect J., Dismukes W., Dromer F., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
11. Vasilyeva N., Klimko N., Bogomolova T., et al. Cryptococcosis in St-Petersburg, Russia, 1998-2009. *ISHAM 2009*: PP-07-43.
12. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ
В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**
Российские рекомендации

Издание второе, дополненное и переработанное

Научный редактор *Л.Л.Галин*

Компьютерная верстка *В.Ю.Соболев*

Подписано в печать 28.10.2015 Формат 115×180.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 12 000 экз.
Издательство ООО «Фармтек»

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия»
428019, Чувашская Республика,
г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, д. 13

Книга издана при поддержке компаний:
«Пфайзер», «Астеллас» и «МСД Фармасьютикалс»

