

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР)
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
(РАСХИ)
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и
антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Диагностика и лечение микозов
в отделениях реанимации и интенсивной терапии**

Российские национальные рекомендации

Москва, 2009 г.

Ответственный редактор:

Авторский коллектив:

Национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии». – Москва, 2009 г. – с.

Содержание

Введение

Методология

1. Общие принципы лечения микозов

1.1. Применение противогрибковых препаратов

1.2. Хирургическое лечение

1.3. Устранение или снижение выраженности факторов риска развития микозов

2. Кандидоз

2.1. Кандидоз полости рта, глотки.

2.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника.

2.3. Кандидоз мочевыводящих путей.

2.4. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз.

2.5. Кандидозный перитонит

2.6. Кандидозный менингит

2.7. Кандидозная пневмония

2.8. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит

2.9. Кандидозный эндофтальмит

2.10. Эмпирическая антифунгальная терапия инвазивного кандидоза

2.10.1. Эмпирическая антифунгальная терапия у больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией

2.10.2. Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении

2.11. Антифунгальная профилактика инвазивного кандидоза

2.11.1. Профилактика инвазивного кандидоза у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток

2.11.2. Профилактика инвазивного кандидоза у реципиентов трансплантатов печени

2.11.3. Профилактика инвазивного кандидоза после хирургических операций

2.11.4. Профилактика инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

3. Аспергиллез

4. Криптококкоз

Список сокращений

алло-ТКСК – аллогенная трансплантация кроветворных стволовых клеток
АМП – антимикробный препарат
АРТ – антиретровирусная терапия
ауто-ТКСК – аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
в/в – внутривенно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГКС - глюкокортикостероиды
ГЭБ – гемато-энцефалический барьер
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
ЛС – лекарственное средство
МВП – мочевыводящие пути
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магнитно-резонансная томография
НД — нет данных
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НЯ – нежелательные явления
ОДК – острый диссеминированный кандидоз
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
п/о – перорально
ПХТ - полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РТПХ – реакция «трансплант против хозяина»
СМЖ – спинномозговая жидкость
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГБ - хроническая гранулематозная болезнь
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХОРИТ – хирургическое отделение реанимации и интенсивной терапии
ЦНС – центральная нервная система
Эхо-КГ - эхокардиография
spp. – виды, штаммы
T_{1/2}- время 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 органов и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском 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 в у больных в ОРИТ варьирует от 1% 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 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 (микромикеты), 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 иммунокомпрометированных пациентов. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений 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 не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь планировать диагностические мероприятия и правильно оценивать полученные результаты.

Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя и интенсивная 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 классификацию категорий надежности доказательств, используемую Формулярным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в российской системе стандартизации в здравоохранении (табл. 1).

Таблица 1. Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований.

Шкала	уровень убедительности доказательств	соответствующие виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению	<ul style="list-style-type: none">• Высококачественный систематический обзор, мета-анализ• Большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
В	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	<ul style="list-style-type: none">• Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок• Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования• Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	<ul style="list-style-type: none">• Ретроспективные сравнительные исследования;• Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы• Личный неформализованный опыт экспертов

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

1. Общие принципы лечения оппортунистических микозов

Лечение больных микозами проводят комплексно. Оно включает применение противогрибковых препаратов, хирургическое лечение, 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 препараты, или антимикотики, в зависимости от химической структуры разделяют на группы, отличающиеся по спектру активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых заболеваниях (табл. 2).

Таблица 2. Основные характеристики и особенности применения системных противогрибковых препаратов.

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
<i>Полиены</i>					
Амфотерицин В	Пор. д/инф. 0,05 г во флак. Мазь 3% в тубах по 15 г и 30 г	—	24–48	<i>В/в</i> 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. <i>Местно</i> Мазь наносят на пораженные участки 1–2 раза в сутки.	Широкий спектр активности. Плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче. Высокая частота инфузионных реакций (70%) и почечной недостаточности (≥30%), необходимо мониторинг функции почек. Для профилактики инфузионных реакций - премедикация с использованием НПВП и антигистаминных ЛС, нефротоксичности – гидратация и отмена других нефротоксичных ЛС. При нарушении функции почек или печени – применение других

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
					антимикотиков. Следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Показания: препарат выбора – криптококкоз; альтернативный препарат – кандидоз, аспергиллез, эмпирическая антифунгальная терапия.
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	Переносится лучше, чем амфотерицин В, эффективность сравнима. Применяют при неэффективности стандартного амфотерицина В, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией инфузионных реакциях. При использовании следует отменить другие нефротоксичные ЛС.
<i>Азолы</i>					
Вориконазол	Табл. 0,05 г, 0,2 г Пор. д/инф. 0,2 г во флак.	96	6-7	Взрослые: В/в: нагрузочная доза 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки. Внутри: 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	Широкий спектр активности. Хорошо проникает через ГЭБ, высокие концентрации в СМЖ и тканях ЦНС. При умеренной печеночной недостаточности – снижение дозы, при тяжелой – отмена. При клиренсе креатинина < 50 мл/мин - переход на пероральный вориконазол или каспофунгин. Активный ингибитор

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
				сутки, а при массе >40 г – 0,2 г 2 раза в сутки. При отсутствии клинического ответа поддерживающая 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 (3 мес -12 лет): В/в: 7 мг/кг 2 раза в сутки; Внутри: 0,2 г 2 раза в сутки.	цитохрома Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Специфические нежелательные явления со стороны органа зрения. Показания: аспергиллез (препарат выбора), кандидоз (альтернативный препарат); фузариоз, сседоспориоз и прочие инвазивные микозы при неэффективности или плохой переносимости другой терапии; эмпирическая антифунгальная терапия при фебрильной нейтропении, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.
Итраконазол	Капс. 0,1 г Р-р д/приема внутри 10 мг/мл во флак. по 150 мл	Капс. ~55 Р-р: 65-90	20– 45	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,1–0,6 г каждые 12–24 ч, доза и длительность курса зависит от вида инфекции.	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 внутри не используют. Активно ингибирует ферменты цитохрома Р-450,

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
					<p>взаимодействует со многими ЛС. Рекомендован мониторинг концентрации в сыворотке крови. Показания: как альтернативный препарат – при кандидозе пищевода и полости рта; при аспергиллезе – после стабилизации состояния больного; первичная и вторичная антифунгальная профилактика у гематологических больных.</p>
Позаконазол	Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл	80, биодоступность повышается при приеме с жирной пищей.	35	<i>Внутрь</i> Профилактика инвазивных микозов: по 200 мг 3 раза в день. Лечение инвазивных микозов: по 400 мг 2 раза в день.	<p>Широкий спектр активности. Вариабельная биодоступность, следует принимать с жирной пищей или пищевыми добавками. При нарушении функции почек модификация дозы не нужна. Активно ингибирует ферменты цитохрома Р-450, взаимодействует со многими ЛС. Показания: профилактика инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и получающих высокие дозы иммуносупрессоров реципиентов трансплантатов</p>

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
					кроветворных стволовых клеток; лечение инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза, мицетомы и кокцидиоидоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам или при их непереносимости.
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 в 1 прием; при инвазивном кандидозе и криптококкозе — 6–12 мг/кг/сут в 1 прием. <i>В/в</i> Взрослые: 0,2–1,2 г/сут в 1 введение; при инвазивном кандидозе - нагрузочная доза 800 мг (12 мг/кг) в 1-е сутки, затем 400 мг (6 мг/кг) в сутки в 1 введение. Дети: при кандидозе кожи и слизистых	Не действует против <i>Aspergillus</i> spp. Активен в отношении <i>Candida</i> и <i>Cryptococcus</i> spp., но в последние годы отмечен рост резистентности. Хорошо проникает через ГЭБ, высокая концентрация в СМЖ и моче. Доза при в/в и п/о применения одинаковая. Удаляется при гемодиализе. При клиренсе креатинина < 50 мл/мин - снижение дозы на 50%. Ингибирует цитохром Р-450 (слабее, чем вориконазол, итраконазол), следует учитывать взаимодействия с другими ЛС. Хорошо переносится, выраженные НЯ редки. Показания: поверхностный и инвазивный кандидоз

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
				<p>оболочек — 1–3 мг/кг/сут в 1 введение; при инвазивном кандидозе и криптококкозе — 6–12 мг/кг/сут в 1 введение</p> <p>Новорожденные: 1-2 неделя: 6-12 мг/кг/с 1 раз в 3 суток; 3-4 неделя: 6-12 мг/кг/с 1 раз в 2 суток, затем – ежедневно.</p> <p>В/в вводят путем медленной инфузии со скоростью не более 10 мл/мин.</p>	с учетом чувствительности возбудителя, криптококкоз, эмпирическая антифунгальная терапия, первичная и вторичная антифунгальная профилактика.
<i>Эхинокандины</i>					
Каспофунгин	Пор. д/инф. 50 и 70 мг во флак.	—	10-15	<p><i>В/в</i></p> <p>Взрослые: при инвазивном кандидозе, аспергиллезе, эмпирической терапии – нагрузочная доза 70 мг/сут в/в в 1 введение, в последующие дни 50 мг/сут в/в в 1 введение; при кандидозе пищевода или полости рта – 50 мг/сут в/в в 1 введение в первый и последующие дни.</p> <p>Дети (3 мес -12 лет): нагрузочная доза 70 мг/ м² в 1 введение, в последующие дни 50 мг/м²/сут (но не более 70 мг/сут).</p>	<p>Высокая активность в отношении грибов рода <i>Aspergillus</i> и <i>Candida</i>, включая штаммы, резистентные к другим препаратам. Хорошая переносимость. Не требует коррекции дозы при нарушении функции почек, при умеренной печеночной недостаточности – снижение суточной дозы до 35 мг/сут. При массе тела более 80 кг увеличение дозы до 70 мг/сут.</p> <p>Показания: кандидоз – препарат выбора, аспергиллез – альтернативный препарат, эмпирическая антифунгальная терапия, вторичная профилактика</p>

МНН	Форма ЛС	Биодоступность (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС, показания к применению
					инвазивных микозов.
<i>Флюоропиримидины</i>					
Флуцитозин	Р-р д/инф. 10 мг/мл во флак. по 250 мл	—	3-5	В/в Взрослые и дети: 37,5 мг/кг массы тела 4 раза в сутки.	Спектр активности ограничен <i>Candida</i> и <i>Cryptococcus</i> spp. Высокая частота нежелательных явлений. 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.

* 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.

Выбор, доза и продолжительность применения антимикотика зависят от многих факторов: рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния и степени иммуносупрессии пациента, а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата, 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 микозов и антимикотиков. Кроме того, очень важным фактором, нередко определяющим эффективность лечения, являются раннее назначение адекватных препаратов и устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Амфотерицин В связывается с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению ее проницаемости и гибели клетки. К амфотерицину В чувствительны большинство возбудителей микозов, в том числе *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C. neoformans* и пр. Чувствительность возбудителей зигомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.) снижена. К амфотерицину В устойчивы

Candida lusitaniae, *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 инфузионная и нефротоксичность, а также особенности фармакокинетики (плохо проникает через ГЭБ, низкая концентрация в СМЖ и моче).

Несмотря на выраженную токсичность, амфотерицин В до сих пор применяют, как альтернативный препарат, для лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза, а также эмпирической антифунгальной терапии. Препарат выбора для лечения криптококкового менингита.

Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее токсичен, эффективность их сопоставима. Следует отметить что эффективность этого препарата не была установлена в РКИ. Кроме того, использование липидного комплекса амфотерицина В ограничено его очень 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, леворин, натамицин) назначают для лечения поверхностного кандидоза, их применение для профилактики инвазивных микозов неэффективно.

Азольные антимикотики ингибируют синтез эргостерола – важного компонента цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клеток. Азольные антимикотики активны в отношении большинства основных возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, в том числе *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *S. neoformans*. Эти препараты не действуют на зигомицеты (кроме позаконазола) и некоторые другие редкие возбудители (например, *Rhodotorula* spp., *Trichoderma* spp. и пр.). При длительном использовании азолов может возникать 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.

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

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

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

Итраконазол отличается широким спектром активности *in vitro*, но его применение в ОРИТ ограничено отсутствием возможности в/венного 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 применяют для лечения инвазивного кандидоза, он является альтернативным препаратом при аспергиллезе. Кроме того, итраконазол используют для первичной профилактики у гематологических больных. Показано мониторирование концентрации в сыворотке крови.

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

Применяют в/венно и внутрь (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 определения причины неэффективности или токсичности может потребоваться определение концентрации вориконазола в сыворотке крови.

Вориконазол - препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза, его применяют при кандидозе и некоторых других инвазивных микозах, а также для эмпирической антифунгальной терапии и первичной профилактики у гематологических больных.

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

Позаконазол назначают для лечения инвазивных микозов, рефрактерных к стартовой терапии, а также для первичной антифунгальной профилактики у гематологических больных.

Следует отметить, что первый из предложенных к клиническому применению «системных» азолов, кетоконазол, после введения в клиническую практику флуконазола и итраконазола утратил свое значение ввиду относительно высокой токсичности, нестабильной биодоступности и активного взаимодействия с другими медикаментами. Кетоконазол не используют для лечения и профилактики инвазивных микозов в ОРИТ.

Каспофунгин ингибирует синтез 1,3 бета-глюкана клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клетки. Каспофунгин фунгициден для *Candida* spp., в том числе и для резистентных к азолам и амфотерицину В. Наиболее активно действует против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, менее активно – против *C. parapsilosis*. Препарат обладает фунгистатическим действием против *Aspergillus* spp. и *P. juroveci*. Каспофунгин неактивен против *Cryptococcus neoformans*.

Применяют внутривенно. Метаболизм неокислительный, без участия ферментов цитохрома Р450, поэтому лекарственные взаимодействия немногочисленны. В связи с отсутствием клеточной стенки у человека, НЯ при использовании каспофунгина возникают редко.

Каспофунгин применяют для лечения инвазивного кандидоза и эмпирической антифунгальной терапии в качестве препарата первой линии, а также инвазивного аспергиллеза, резистентного к стандартному лечению.

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/венного применения и высокой частотой выраженных НЯ (нейротоксичность, миелотоксичность и др.).

Назначают для начальной терапии криптококкового менингита в сочетании с амфотерицином В.

Помимо этиотропного применения антимикотиков в клинической практике широко применяют эмпирическую, то есть направленную на наиболее вероятного возбудителя, антифунгальную терапию. Основанием для эмпирической антифунгальной терапии явилась сложность своевременного выявления инвазивных микозов и связанная с ними чрезвычайно высокая летальность. Эмпирически каспофунгин, амфотерицин В или флуконазол назначают больным с факторами риска и клиническими признаками инвазивных микозов (см. раздел 2.10.). Для лечения поверхностных микозов эмпирическую антифунгальную терапию не применяют.

Профилактически антифунгальные препараты (флуконазол, позаконазол) применяют только у больных с высоким риском развития инвазивных микозов (см. раздел 2.11.). Проведение первичной профилактики поверхностных микозов нецелесообразно.

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

Критериями эффективности антимикотической терапии являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков микотической инфекции;
- эрадикация возбудителя из очага поражения, подтвержденная микроскопическими и культуральными исследованиями;
- исчезновение или регрессия радиологических (рентгенографических, компьютеро-томографических и пр.) проявлений микоза;
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

В общем, инвазивные микозы 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 3 до 5 недель. Особое внимание следует обратить на своевременное выявление очагов диссеминации, например, эндофтальмита. При наличии очагов диссеминации продолжительность антифунгальной терапии значительно увеличивается.

Эмпирическая антифунгальная терапия считается эффективной при нормализации температуры тела и отсутствии других клинических и инструментальных признаков инфекции. При этом следует учитывать наличие иммуносупрессии. Например, у больных с нейтропенией эмпирическое

применение антимикотиков продолжают не менее 7-ми дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Методы серологической диагностики (определение специфических антигенов и пр.) для оценки эффективности антимикотической терапии применяют лишь при некоторых микозах, например, 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 зигомикозе легких хирургическое вмешательство является необходимым условием успешного лечения, поскольку возбудитель устойчив к большинству применяемых в настоящее время антимикотиков.

При инвазивном аспергиллезе 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, удаление одиночных очагов поражения легких показано для снижения риска рецидива инвазивного аспергиллеза во время высокодозной цитостатической терапии или алло-ТКСК.

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

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

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

Возможность медикаментозной коррекции иммунных дефектов у пациентов с инвазивными микозами ограничена. В настоящее время известны результаты нескольких РКИ эффективности применения препаратов

иммуномодулирующего действия для лечения инвазивных микозов. Например, установлено, что применение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не повышает эффективность лечения больных с кандидозом и ОДК. Не доказано, что применение моноклональных антител к белкам теплового шока (эфунгумаб) в комбинации с антимикотиками снижает общую и атрибутивную летальность при инвазивном кандидозе.

Была показана эффективность применения гамма-интерферона для профилактики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), а также для лечения криптококкового менингоэнцефалита у больных СПИД. Однако возможность использования этих методов лечения у больных в ОРИТ ограничена.

Эффективность применения для лечения микозов многочисленных других «иммуномодуляторов» в РКИ не установлена.

2. Кандидоз

Кандидоз – самый распространенный оппортунистический микоз. 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. Поэтому важно уметь различать заболевание (кандидоз) и колонизацию слизистых оболочек или кожи, при которой применение антимикотиков обычно не требуется.

Вид *Candida* spp. весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (таблица 3). По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disc, в России к флуконазолу *in vitro* чувствительны большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefir* (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 проспективного исследования ARTEMIS Disc, 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. kefir* (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%).

Таблица 3. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

вид <i>Candida</i>	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Каспофунгин
<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. kefir</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

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

Каспофунгин активен против подавляющего большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis*, хотя каспофунгин в обычных дозах успешно применяют при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

Вторичная устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам развивается относительно редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых препаратов у иммуноскомпрометированных больных.

Вероятность резистентности возбудителей кандидоза к антимикотикам зависит, кроме вида и предшествующего применения противогрибковых препаратов, от некоторых других факторов. Например, возбудители инвазивного кандидоза чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностной инфекции. Возбудители внутрибольничного кандидоза чаще устойчивы к

флуконазолу, чем возбудители внебольничной инфекции. По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disc, в нашей стране менее 10% возбудителей поверхностного кандидоза резистентны к флуконазолу. Частота резистентности к флуконазолу возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из крови, составляет 22%, а в некоторых стационарах достигает 50%.

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует проводить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, то есть при выявлении *Candida* spp. в любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

Многие *Candida* spp. являются естественными обитателями организма человека и часто определяются при исследовании тех или иных биосубстратов. Знание критериев диагностики необходимо для дифференциации требующих лечения различных вариантов кандидоза и поверхностной колонизации, при которой применение антимикотиков обычно не только бесполезно, но и вредно, поскольку ведет к селекции резистентных штаммов грибов.

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 с большими онкологическими заболеваниями, СПИД и пр.

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

Факторы риска: новорожденные и дети первых лет жизни; возраст более 65 лет; СПИД; сахарный диабет; злокачественные новообразования; применение ингаляционных и системных глюкокортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, иммуносупрессоров и цитостатиков; эндотрахеальная интубация; зубные протезы.

Кандидоз полости рта, глотки выявляют у 15-30% больных сахарным диабетом 1 типа, 20-30% онкологических пациентов, 60-90% больных СПИД.

Клинические проявления. *Острый псевдомембранозный кандидоз* полости рта (молочница) чаще возникает у новорожденных и детей первых лет жизни, людей пожилого возраста, при сахарном диабете, СПИД и злокачественных новообразованиях, применении ингаляционных и системных глюкокортикостероидов. 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 антибиотиков широкого спектра действия. В этом случае возможно поражение

любой части слизистой 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, постцитостатическим мукозитом, 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 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 признаков 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. При неэффективности других антимикотиков проводят лечение амфотерицином В или каспофунгином.

Выбор противогрибковых препаратов:

Острый кандидоз полости рта, глотки

Препарат выбора:

- флуконазол п/о или в/в 0,1-0,2 г/сут (А)

Альтернативные препараты:

- антимикотики для местного применения – нистатин сусп. 100 тыс. ЕД/мл, 5-10 мл каждые 6 ч; натамицин сусп. 2,5%, 1 мл каждые 6-8 ч; клотримазол р-р 1%, 1 мл каждые 6 ч; амфотерицин В сусп. 0,1 г/мл, 1 мл каждые 6 ч (**В**);

При неэффективности флуконазола:

- увеличение дозы флуконазола до 0,2-0,4 г/сут, нистатин, натамицин или амфотерицин В (**В**); итраконазол 0,2-0,4 г/сут (**А**).

При неэффективности других антимикотиков:

- амфотерицин В в/в 0,3 мг/кг/сут (**В**);
- каспофунгин в/в 50 мг/сут в/в (**В**).

2.2. Кандидоз пищевода, желудка, кишечника.

Наиболее распространенный вариант – кандидоз пищевода, специфическое поражение желудка и кишечника возникает редко, у больных с соответствующими факторами риска.

Код по МКБ-10: В 37.0.

Другие названия: кандидозный эзофагит, гастрит, энтерит.

Возбудитель: *C. albicans* (> 90%), другие *Candida* spp. выявляют редко, обычно у иммунокомпрометированных пациентов, длительно получавших антимикотики. Более 80% возбудителей кандидоза пищевода чувствительно к флуконазолу, резистентность чаще определяют у больных СПИД, онкологическими заболеваниями.

Факторы риска: СПИД; сахарный диабет; злокачественные заболевания; применение антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и цитостатиков; нейтропения; ахалазия, дивертикулез и оперативное лечение пищевода.

Кандидоз пищевода выявляют у 5-10% больных сахарным диабетом I типа и у 15-30% больных СПИД.

Клинические проявления зависят от локализации кандидоза.

Кандидоз пищевода сопровождается болью, неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также несвязанным с приемом пищи загрудинным дискомфортом. При эзофагоскопии выявляют гиперемию, контактную ранимость и фибриновые 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 в основном на фоне высокодозной цитостатической терапии у гематологических больных. Роль *Candida* spp. в развитии диареи, в том числе возникающей после применения антибактериальных препаратов, не доказана.

Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода,

кровотечением и перфорацией. У больных с выраженным иммунодефицитом кандидоз или колонизация желудочно-кишечного тракта могут 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. раздел 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.) неэффективны.

Препарат выбора - флуконазол, его применение эффективно у 80-95% больных (А). Альтернативные препараты – каспофунгин, вориконазол или амфотерицин В. 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 0,2-0,4 г/сут (А).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин в/в 50 мг/сут в/в (А);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или п/о 200 мг в 2 приема (А);
- амфотерицин В в/в 0,3-0,7 мг/кг/сут (В).

2.3. Кандидоз мочевыводящих путей.

Код по МКБ-10: В 37.4.

Возбудитель. Основным возбудителем является *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: сахарный диабет, катетеризация мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, длительном применении антибиотиков широкого спектра действия.

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.

Кандидоз мочевых путей может источником возбудителя диссеминированного кандидоза с поражением внутренних органов.

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 мочевыводящих путей и обычно не является показанием для применения антимикотиков - достаточно устранения или коррекции факторов риска.

Кандидурия в сочетании с клиническими или инструментальными признаками инфекции мочевыводящих путей является показанием для применения противогрибковых препаратов.

Кроме того, кандидоз мочевыводящих путей может быть источником, а кандидурия - проявлением острого диссеминированного кандидоза. Поэтому при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (наличие факторов риска, предполагаемых клинических признаков) показано дополнительное обследование и решение вопроса о назначении антифунгальной терапии (см. раздел 2.4.).

Методы диагностики:

- повторная (не менее двух) микроскопия и посев правильно собранной мочи;
- КТ или УЗИ почек (по показаниям);
- цитоскопия (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, то есть определение *Candida spp.* при повторных (не менее двух) микологических исследованиях правильно собранной мочи, в сочетании с клиническими или инструментальными признаками инфекции мочевыводящих путей;
- бессимптомная кандидурия у пациента с высоким риском инвазивного кандидоза: перед урологическими манипуляциями, после трансплантации почки, при выраженной нейтропении и иммуносупрессии, у недоношенных детей с низкой массой тела.

Лечение проводят больным с клиническими признаками инфекции мочевыводящих путей 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 препаратов, коррекция сахарного диабета и т.д.) обычно приводит к устранению бессимптомной кандидурии (А).

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

При бессимптомной кандидурии у недоношенных новорожденных с оченьнизкой массой тела и пациентов с нейтропенией проводят лечение как при остром диссеминированном кандидозе – см. раздел 2.4.

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

Препаратом выбора является флуконазол, который в отличие от других антимикотиков создает высокую концентрацию активного вещества в моче. Промывание мочевого пузыря раствором амфотерицина В (50-200 мкг/мл) обычно сопровождается временным прекращением кандидурии, однако этот метод лечения неэффективен при поражении вышележащих отделов мочевыводящих путей.

При неэффективности флуконазола назначают амфотерицин В.

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

При возможном развитии поражения почек или острого диссеминированного кандидоза – см. раздел 2.4.

Выбор противогрибковых препаратов.

Цистит

Препарат выбора:

- флуконазол 3 мг/кг/сут в течение 14 недель (А).

Альтернативный препарат:

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

Пиелонефрит

Препарат выбора:

- флуконазол 3-6 мг/кг/сут в течение 14 недель (В).

Альтернативный препарат:

- амфотерицин В 0,5-0,7 мг/кг/сут в течение 14 дней (В).

2.4. Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз (ОДК).

Кандидемия и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют 75-90% всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК наиболее часто развиваются у пациентов в ХОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными 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: Большинство (93-97%) возбудителей кандидемии и ОДК составляют *C. albicans* (15-60%), *C. parapsilosis* (5-40%), *C. glabrata* (5-25%), *C. tropicalis* (5-15%) и *C. krusei* (3-7%). Примерно 3-7% возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. quilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и пр.

Источником возбудителя инвазивного кандидоза обычно является эндогенная микробиота, поскольку *Candida* spp. - естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека. Однако возможно внутрибольничное

заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гематологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, *C. albicans* составляют только 15-35% возбудителей кандидемии и ОДК.

У новорожденных с низкой массой тела при рождении спектр возбудителей кандидемии и ОДК существенно отличается от такового у взрослых. Наиболее часто выявляют *C. albicans* (40-75%), *C. parapsilosis* (7-45%) и *C. tropicalis* (5-15%), реже - *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii*.

Возбудители инвазивного кандидоза существенно чаще резистентны к антимикотикам, чем возбудители поверхностного кандидоза. В значительной степени это связано с большим количеством не-*albicans* *Candida* среди возбудителей инвазивного кандидоза, поскольку *C. albicans* значительно реже бывают устойчивыми к противогрибковым препаратам, чем другие (не-*albicans*) *Candida* spp. Кроме того, возможно развитие вторичной резистентности в результате профилактического или эмпирического применения противогрибковых препаратов. В нашей стране частота резистентных к флуконазолу штаммов, выделенных из крови, превышает 20%, а в некоторых стационарах достигает 50%.

C. albicans составляет 15-60% возбудителей инвазивного кандидоза. В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза и ОРИТ, где широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительно *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 3).

C. parapsilosis – второй по частоте возбудитель инвазивного кандидоза, составляет 5-40% всех изолятов. *C. parapsilosis* чаще выявляют у новорожденных, больных с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов. *C. parapsilosis* входит в состав биопленки на поверхности внутрисосудистых катетеров и других неорганических имплантантов. Азольные антимикотики и амфотерицин В, в отличие от каспофунгина, неактивны против *Candida* spp. в составе биопленки. Поэтому при кандидемии и ОДК внутрисосудистые, перитонеальные и другие катетеры необходимо удалить. *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 (табл. 3). Показатели общей и атрибутивной летальности при кандидемии и ОДК, обусловленных *C. parapsilosis*, относительно невысоки по сравнению с другими *Candida* spp.

C. glabrata составляет 5-25% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. glabrata* относительно редко выявляют у новорожденных и детей, часто – у больных старше 65 лет, пациентов, ранее получавших антимикотики, и больных с патологией ЖКТ. *C. glabrata* чувствителен к каспофунгину, отличается сниженной

чувствительностью к флуконазолу и вориконазолу, а также амфотерицину В (табл. 3). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. glabrata*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

C. tropicalis составляет 5-15% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. tropicalis* часто выявляют у больных гемобластозами и другими опухолями, реципиентов ТКСК. Выявление поверхностной колонизации *C. tropicalis* у больных с нейтропенией свидетельствует о высокой (60-80%) вероятности инвазивного кандидоза. Чувствительность *C. tropicalis* к флуконазолу и вориконазолу может быть снижена (табл. 3).

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 и амфотерицину В, но чувствителен к каспофунгину (табл. 3). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Факторы риска. У *взрослых*: длительное пребывание в ОРИТ; распространенная (≥ 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida* spp.; применение антибиотиков широкого спектра действия, стероидов или иммуносупрессоров; длительное использование центрального венозного катетера; тяжесть состояния больного; перфорация или хирургическое лечение ЖКТ; инфицированный панкреонекроз; полное парентеральное питание; искусственная вентиляция легких; гемодиализ; повторные гемотрансфузии; сахарный диабет и выраженная нейтропения.

У *новорожденных*: гестационный возраст менее 29 недель, масса тела при рождении менее 1500 грамм, низкий показатель по шкале Апгар, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек, а также колонизация *Candida* spp. слизистых оболочек ЖКТ.

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

Клинические проявления. Возбудители и факторы риска развития кандидемии и ОДК совпадают. Основными источниками возбудителя являются катетеры в центральных сосудах, желудочно-кишечный тракт и мочевыводящие пути больного. Клинические проявления кандидемии и ОДК, обусловленных разными *Candida* spp., существенно не различаются.

Клинические признаки *кандидемии* неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$, рефрактерное к применению антибиотиков широкого спектра действия, выявляют у 95-97% больных, острую дыхательную недостаточность – у 20-25%, инфекционно-токсический шок – у 15-25%, признаки поражения различных органов – у 30-40%. Поэтому для своевременного выявления кандидемии всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками

показано обследование для выявления очагов диссеминации, а также повторные посевы крови и материала из выявленных очагов.

Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* в организме. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка.

Поражение органов зрения (кандидозный эндофтальмит, хориоретинит) развивается у 2-29% больных 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 5-20% больных с кандидемией (высокая частота у детей!) и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У больных возникает лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5-15% больных с кандидемией.

Поражение центральной нервной системы развивается у 5-15% больных с ОДК - см. 2.6.

Поражение легких см. раздел 2.7.

Кандидозный эндокардит развивается у 5-13% больных с кандидемией, миокардит или перикардит возникают реже - см. 2.8

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 3-10% больных с кандидемией и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0.5-1.0 см или развитием подкожных абсцессов.

Остеомиелит, артрит обычно возникают в результате гематогенной диссеминации, реже – вследствие прямой имплантации возбудителя. При ОДК возможно поражение практически любых костей, но чаще в процесс вовлекаются позвонки. Клинические признаки неспецифичны: боль, отек и покраснение кожи в области поражения, нарушение объема движений. Нередко клинические или рентгенологические признаки остеомиелита определяют через несколько дней или недель после выявления и лечения кандидемии.

У *новорожденных с низкой массой тела при рождении* частота кандидемии и ОДК составляет от 2 до 6%, но у больных с факторами риска увеличивается до 12-32%. У доношенных новорожденных с нормальной массой тела инвазивный кандидоз возникает очень редко. В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз диагностируют с первых часов от рождения до 6 суток. Врожденный кандидоз – результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Клинически врожденный и приобретенный кандидоз могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек, так и кандидемия, острый диссеминированный кандидоз и инвазивный кандидоз различных органов. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют на второй неделе жизни (диапазон от 6 до 14 дня) с частотой от 6 до 8%. Кандидоз кожи клинически выглядит, как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог. поражение слизистых оболочек - 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 (10-40%), реже поражаются почки, эндокард и органы зрения.

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

У *взрослых* общая летальность в течение 30 суток после выявления кандидемии и ОДК составляет 30-70%, атрибутивная летальность - 10-49%. При этом, примерно половина больных умирает в первые 14 суток после выявления кандидемии. Установлено, что общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при ранней адекватной антифунгальной терапии, а также удалении (замене) центральных венозных катетеров. Прогностически неблагоприятные факторы: показатель АРАСНЕ II более 18, злокачественное новообразование, применение мочевого и артериального катетера, мужской пол, применение глюкокортикостероидов.

У *недоношенных новорожденных* общая летальность в течение 30 суток после выявления кандидемии и ОДК составляет 32-40%.

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

Диагностика. основана на выявлении *Candida* spp. из крови и других стерильных в норме субстратов. Диагностическая чувствительность посевов крови – 50%. Эффективные стандартизированные серологические методы диагностики не разработаны.

У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно.

Необходимо оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, а также определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (таб. 4).

Методы диагностики:

- повторные посеы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) - 2 раза в день в течение не менее 3 дней;
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;
- КТ или рентгенография легких;
- КТ или УЗИ брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- биопсия очагов поражения;
- микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала;
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики:

- кандидемия - однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или другими признаками генерализованной воспалительной реакции;
- острый диссеминированный кандидоз - 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. При выявлении признаков инвазивного кандидоза антифунгальную терапию начинают безотлагательно, позднее назначение антимикотиков только после повторного выделения *Candida* spp. из крови и других субстратов увеличивает летальность.

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются каспофунгин и флуконазол. Вориконазол назначают больным с нейтропенией.

Амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В используют при непереносимости или недоступности других антимикотиков.

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

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевых катетеров, шунтов, протезов и пр.).

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

Выбор противогрибкового препарата зависит от клинического состояния и возраста больного, наличия нейтропении, а также вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым средствам (табл. 4).

Каспофунгин фунгицидно активен против всех возбудителей кандидоза, кроме части штаммов *C.parapsilosis*, а также отличается низкой частотой НЯ и лекарственных взаимодействий. Поэтому каспофунгин является препаратом выбора в большинстве случаев кандидемии и ОДК. Обычно каспофунгин назначают в начале лечения, когда вид возбудителя не определен или состояние больного нестабильно, а также у больных с нейтропенией.

К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей кандидемии и ОДК, за исключением *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*. Вместе с тем, по данным КРИ амфотерицин В по сравнению с другими антимикотиками отличается достоверно большей частотой нежелательных явлений, особенно дозозависимой нефротоксичности. Поэтому амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков.

Флуконазол активен *in vitro* против большинства изолятов *C. albicans*., *C. kefír*, *C. lusitaniae*, отличается низкой частотой НЯ и лекарственных взаимодействий. Вместе с тем, высокая частота выявления резистентных к

флуконазолу возбудителей не позволяет использовать этот препарат до определения вида возбудителя, а фунгистатический эффект – у клинически нестабильных больных и пациентов с нейтропенией. Кроме того, флуконазол не применяют при развитии кандидемии и ОДК на фоне антифунгальной профилактики азольными антимикотиками. Флуконазол назначают после определения вида возбудителя и стабилизации состояния больного. В качестве препарата первой линии флуконазол назначают в отделениях с низкой частотой резистентных к препарату возбудителей инвазивного кандидоза. Флуконазол применяют внутривенно или перорально в зависимости от состояния больного.

Вориконазол активен *in vitro* против большинства возбудителей кандидоза, но может быть неактивен в отношении резистентных к флуконазолу *Candida* spp., за исключением *C. krusei*. Применение вориконазола ограничивает возможность лекарственных взаимодействий у больных, вынужденных получать большое количество медикаментов. Обычно вориконазол назначают при неэффективности или токсичности других антимикотиков. Вориконазол применяют внутривенно или перорально в зависимости от состояния больного

Липидный комплекс амфотерицина В в дозе 3,0-5,0 мг/кг/сут применяют у больных с нетропенией при невозможности использования или неэффективности стандартного амфотерицина В, т.е. при почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови более 220 мкмоль/л или клиренс креатинина менее 25 мл/мин), при неэффективности стандартного амфотерицина В после его применения в суммарной дозе 7,0 мг/кг, а также в случае его нефротоксичности (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 220 мкмоль/л у взрослых и более 133 мкмоль/л у детей) или выраженных инфузионных реакциях, не купируемых премедикацией.

При назначении антимикотиков следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. Если в лечебном учреждении или отделении высокая частота выявления не-*albicans* *Candida* spp., вначале назначают препарат широкого спектра действия, например, каспофунгин, а после стабилизации состояния больного и определения возбудителя – флуконазол или вориконазол.

Кроме того, на выбор препарата влияет ранее проведенная антифунгальная профилактика или эмпирическая терапия. Если пациент до возникновения инвазивного кандидоза получал азольные антимикотики, то для стартовой терапии назначают каспофунгин.

У клинически нестабильных больных, а также до идентификации возбудителя для стартовой терапии назначают фунгицидный препарат с низким риском резистентности возбудителя: каспофунгин, при его недоступности – амфотерицин В (таб. 3). Стартовое применение флуконазола не показано в связи с его фунгистатической активностью и высокой вероятностью устойчивости возбудителя к флуконазолу. После стабилизации состояния больного и определения вида возбудителя, возможно пероральное назначение флуконазола

или вориконазола в зависимости от чувствительности возбудителя .

У больных с нейтропенией повышена частота выявления возбудителей, резистентных к флуконазолу. Кроме того, значительная часть пациентов профилактически получают азольные антимикотики. Поэтому препаратами первой линии являются каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В. Вориконазол назначают при возможном поражении легких, обусловленном *Aspergillus* spp. (см. раздел 3).

У новорожденных большинство возбудителей чувствительно к флуконазолу и амфотерицину В, а нефротоксичность амфотерицина В ниже, чем у взрослых. По данным многоцентрового исследования ARTEMIS Disc, в нашей стране к флуконазолу *in vitro* чувствительны 98% *Candida* spp., выделенных в неонатологических ОРИТ. Препаратами выбора являются амфотерицин В и флуконазол, при использовании последнего следует учитывать особенности фармакокинетики у недоношенных новорожденных (таб. 2). Флуконазол не назначают больным, ранее получавшим этот препарат профилактически.

Таблица 4. Выбор противогрибкового препарата для лечения кандидемии, острого диссеминированного кандидоза.

Состояние пациента средней тяжести или тяжелое, или недавнее применение азольных антимикотиков	каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Состояние пациента стабильное, не было применения азольных антимикотиков	флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (А)
Нейтропения	каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А); вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (С)*
Новорожденные	амфотерицин В в/в 1,0 мг/кг/сут (А); флуконазол в/в 12 мг/кг/сут (В); липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (С)
Вид возбудителя не определен	каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Возбудитель: <i>C.albicans, C.kefir, C.lusitaniae</i>	флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В)
Возбудитель: <i>C.parapsilosis</i>	вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В); липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (С)*; если начальное применение каспофунгина сопровождалось клиническим улучшением состояния и эрадикацией

	возбудителя из крови, возможно продолжение его использования (В)
Возбудитель: <i>C.tropicalis</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.krusei</i> , <i>C.guilliermondii</i> , <i>C.famata</i> , <i>C.inconspicula</i> , <i>C.norvegensis</i>	каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В); вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В)*

* - при непереносимости или недоступности препарата - амфотерицин В в/в 0,6-1,0 мг/кг/сут.

Оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4-7 сутки. 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, удаляют возможные источники инфекции и, при необходимости, проводят хирургическое лечение.

Антифунгальную терапию продолжают не менее 2 недель после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в том числе эндофтальмита, остеомиелита и пр.

2.5. Кандидозный перитонит

Кандидозный перитонит составляет 10-15% всех случаев инвазивного кандидоза. Обычно развивается у больных в ХОРИТ или как осложнение перитонеального диализа. Летальность при кандидозном перитоните выше, чем при бактериальном.

Код по МКБ-10: В 37.0.

Возбудители: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Редко - *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр.

Частота резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу составляет 15-20%, в некоторых стационарах превышает 30%.

Факторы риска: перфорация ЖКТ, абдоминальная хирургия, 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 методы диагностики не разработаны.

В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- микроскопия перитонеальной жидкости;
- посев перитонеальной жидкости, крови, мочи;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- 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 выявлением *Candida* spp. при микроскопии и/или посеве перитонеальной жидкости

Лечение. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 2.4). Необходимо учитывать высокую частоту резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу. Поэтому, вначале назначают препарат с низкой частотой резистентности (каспофунгин), а флуконазол - после стабилизации состояния больного и определения вида *Candida*.

Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. 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.

Важное условие успешного лечения - хирургическое вмешательство, дренирование брюшной полости, а также удаление катетера для перитонеального диализа (**В**).

Выбор противогрибкового препарата:

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (**В**);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**В**).

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В);
- амфотерицин В 0,6-1,0 мг/кг/сут (В).

2.6. Кандидозный менингит

Кандидозный менингит может быть проявлением острого диссеминированного кандидоза или осложнением у больных с соответствующими факторами риска.

Код по МКБ-10: В 37.5.

Возбудитель. Основные возбудители: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* и пр.

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

Факторы риска. Кандидозный менингит развивается преимущественно у недоношенных и маловесных детей с факторами риска развития инвазивного кандидоза (см. раздел 2.4.), а также у нейрохирургических больных с вентрикуло-перитонеальными 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 методы диагностики не разработаны.

Обязательным является определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

При общеклиническом исследовании СМЖ выявляют умеренный плеоцитоз смешанного характера, белково-клеточная диссоциация.

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 посеве спинномозговой жидкости.

Лечение. При выборе антимикотика следует учитывать вид возбудителя и его чувствительности (см. раздел 2.4.), состояние пациента, а также фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Флуконазол и вориконазол хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Уровень флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга. Однако, опыт применения вориконазола для лечения кандидоза ЦНС невелик.

Амфотерицин В плохо проходит через ГЭБ, его активность объясняют высокой концентрацией в менингеальных оболочках. Каспофунгин создает низкую концентрацию в СМЖ.

Продолжительность применения антимикотиков - не менее 4 недель после исчезновения всех признаков инфекции.

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

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

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

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**В**);
- амфотерицин В 0,7-1,0 мг/кг/сут (**В**).

2.7. Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония обычно является проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированная кандидозная пневмония развивается очень редко.

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 (табл. 3). В России чувствительны к флуконазолу 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 острым диссеминированным кандидозом.

Принципиально важно различать характеризующуюся 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 с 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 выраженных клинических проявлений, поскольку больные находятся в тяжелом состоянии или им проводят ИВЛ. С другой стороны, у таких больных нередко выявляют другие признаки острого диссеминированного кандидоза, 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.

При КТ легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80-100% больных, связанные с сосудами очаги – 40-50%, альвеолярную инфильтрацию – 60-80%, симптом «воздушной бронхограммы» - 40-50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» - 20-30%, симптом «ореола»- 10%.

При рентгенографии легких альвеолярную инфильтрацию выявляют у 60-80% больных, очаги с нечеткими контурами – у 30-40%, а симптом «воздушной бронхограммы» - 5-10%. Несмотря на то, КТ легких – более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, проведение КТ часто затруднено из-за тяжести состояния больного.

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. Вместе с тем, многофокусная поверхностная колонизация является фактором риска развития инвазивного кандидоза.

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 рентгенографических признаков инвазивного микоза легких у больных с кандидемией или ОДК. Серологические методы диагностики не разработаны.

Методы диагностики

- КТ или рентгенография легких;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала, БАЛ с обработкой калькофлуором белым;
- посев биопсийного материала, крови, дистального фрагмента катетера, БАЛ;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- 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, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с КТ или рентгенографическими признаками микоза легких.

Лечение. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. раздел 2.4.). Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Длительность терапии - не менее 2 недель после исчезновения клинических и радиологических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов 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 противогрибкового препарата:

Первичная кандидозная пневмония

Препарат выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**В**);

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В).

Альтернативные препараты:

- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В);
- амфотерицин В 0,6-1,0 мг/кг/сут (В).

Вторичная кандидозная пневмония вследствие гематогенной диссеминации

Лечить как острый диссеминированный кандидоз (см. 2.4.).

2.8. Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит

Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит обычно являются проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированный кандидозный эндокардит, перикардит и флебит развивается редко, у больных с соответствующими факторами риска.

Код по МКБ-10: В 37.6.

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

Возбудители кандидозного эндокардита, перикардита и флебита чувствительны к каспофунгину, могут быть резистентны к флуконазолу, реже – к вориконазолу и амфотерицину В (табл. 3).

Факторы риска: кардиальная хирургия, внутривенная наркомания, другие факторы риска инвазивного кандидоза (см. 2.4.).

Клинические проявления при эндокардите сходны с эндокардитом бактериальной этиологии: появляется аускультативная картина поражения клапанов, нарастающая сердечная недостаточность, резистентная к антибиотикам лихорадка. При ЭхоКГ выявляют признаки бородавчатого эндокардита.

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 клапанах 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 (ЭхоКГ и пр.) признаки эндокардита, перикардита или флебита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при посеве крови, перикардальной 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.

Обычно назначают каспофунгин или флуконазол, в зависимости от вида возбудителя и состояния больного (см. 2.4.). Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков.

Продолжительность применения антимикотиков обычно составляет от 2 до 12 месяцев, не менее 6 недель после хирургического лечения.

При невозможности удаления пораженных клапанов необходима пожизненная профилактика рецидива флуконазолом по 3-6 мг/кг/сут. После завершения лечения показано наблюдение за больными в течение не менее 1 года.

Выбор противогрибкового препарата.

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни 50 мг/сут в/в (**В**);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**В**).

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В 0,6-1,0 мг/кг/сут (**В**);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**С**).

2.9. Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит – обусловленное *Candida* spp. воспаление внутренних оболочек глаза с частым формированием абсцесса в стекловидном теле. Кандидозный эндофтальмит обычно являются проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированный кандидозный эндофтальмит развивается редко, например, при длительном внутривенном применении медикаментов или инъекционной наркомании.

Код по МКБ-10: В 37.0.

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

Возбудители кандидозного эндофтальмита чувствительны к каспофунгину, могут быть резистентны к флуконазолу, реже – к вориконазолу и амфотерицину В (табл. 2).

Факторы риска: см. раздел 2.4., а также длительное внутривенное применение медикаментов, инъекционная наркомания.

Клинические проявления. Кандидозный эндофтальмит обычно развивается как осложнение у 2-10% больных острым диссеминированным кандидозом. 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, 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 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 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 хирургическое лечение. Продолжительность применения антимикотиков обычно составляет от 6 до 12 недель.

Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного (см. 2.4.). Кроме того, следует учитывать растворимость антимикотиков в воде и их концентрацию в стекловидном теле. Высокую концентрацию в стекловидном теле создают флуцитозин, флуконазол и вориконазол.

Эффективность введения противогрибковых средств внутрь стекловидного тела не определена, при таком использовании амфотерицина В возможно развитие некроза сетчатки глаза.

Выбор противогрибкового препарата.

Препараты выбора:

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

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (**C**).

2.10. Эмпирическая антифунгальная терапия 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.

В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, а также при высоком риске развития инвазивного кандидоза у некоторых категорий больных без нейтропении.

Перед началом эмпирического применения антимикотика обязательно должны быть проведены диагностические мероприятия для выявления инвазивного кандидоза (см. 2.4).

Эффективность ранней эмпирической терапии достоверно выше отсроченной (**B**).

При выборе антимикотика следует учитывать вид *Candida*, выявленный ранее при исследовании нестерильных субстратов (материал из полости рта, отделяемое из дренажей, моча и пр.) – см. 2.4.

Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивного кандидоза сопровождается нежелательными явлениями и лекарственными взаимодействиями, способствует селекции рефрактерных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida* spp., а также увеличивает стоимость лечения.

2.10.1. Эмпирическая антифунгальная терапия у больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией

Эффективность эмпирической антифунгальной терапии у больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией установлена в РКИ. У таких больных адекватная эмпирическая терапия является важным методом снижения летальности от инвазивных микозов.

При обследовании необходимо исключить не только инвазивный кандидоз, но и другие микозы, прежде всего, аспергиллез (см. 3).

При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В России чувствительны к флуконазолу 79% изолятов *Candida* spp., выделенных гематологических и онкологических отделениях, а к вориконазолу – 88%. Однако в некоторых гематологических и онкологических стационарах эти показатели значительно ниже.

Если при обследовании не было выявлено признаков инвазивного микоза, то длительность эмпирической терапии должна составлять не менее 7 дней после нормализации температуры тела и завершения периода нейтропении (увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Показания к проведению терапии

Сочетание следующих признаков:

- агранулоцитоз (число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- лихорадка неясной этиологии, резистентная к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 3-5 сут.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (**A**).

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема - если азола не применяли профилактически (**B**);
- амфотерицин В 0,6-0,7 мг/кг/сут (**B**);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут – если азола не применяли профилактически, только при отсутствии клинических и рентгенологических признаков инфекции, которая может быть обусловлена мицелиальными возбудителями, например, пневмонии или синусита (**B**);
- липидный комплекс амфотерицина В 3,0 мг/кг/сут (**C**).

2.10.2. Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении

У больных без нейтропении, в том числе у хирургических пациентов, эффективность эмпирической антифунгальной терапии не установлена в РКИ. Тем не менее, в ОРИТ антимикотики часто назначают эмпирически больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза, которые не отвечают на антибактериальную терапию.

Показания к эмпирическому назначению антимикотиков у больных в ОРИТ четко не определены. Разработанные показания к эмпирической терапии отличаются высокой специфичностью, но низкой диагностической чувствительностью, и не позволяют выявить всех пациентов с инвазивным кандидозом. Поэтому принципиальное значение имеет тщательное обследование перед назначением антимикотиков (см. 2.4).

Выбор антимикотиков – как при лечении инвазивного кандидоза (см. 2.4). Если состояние больного тяжелое или средней тяжести – назначают каспофунгин. Если состояние больного стабильное и азольные антимикотики не назначали профилактически – применяют флуконазол. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности препаратов выбора.

При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В России чувствительны к флуконазолу 73-76% изолятов *Candida* spp., выделенных в хирургических отделениях и ХОРИТ, а к вориконазолу – 81-83%. Кроме того, при выборе препарата следует учитывать вид возбудителя, выделенного из нестерильных субстратов, и состояние больного (см. 2.4).

Длительность терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

Показания к терапии

1. Сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4-6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- распространенная (от 2 локализаций) колонизация *Candida* spp.;
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, абдоминальная хирургия, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов).

2. Сочетание следующих признаков:

- ЛЕЧЕНИЕ в ОРИТ более 4-х дней

- наличие ТРЕХ факторов риска
 - $t > 380^{\circ}\text{C}$ или $t < 360^{\circ}\text{C}$, или гипотензия, или лейкоцитоз
 - отсутствие или лечение других инфекций
 - ЦВК, ИВЛ и применение антибиотиков в 1-3 день в ОРИТ
- в сочетании с ОДНИМ из:
 - хирургическое вмешательство в течение недели до ОРИТ
 - панкреатит в течение недели до ОРИТ
 - стероиды или иммуносупрессоры в течение недели до ОРИТ
 - полное парентеральное питание в 1-3 день в ОРИТ
 - гемодиализ в 1-3 день в ОРИТ

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- каспифунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (С);
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут – если состояние больного стабильное и азолы не применяли профилактически (С).

Альтернативные препараты:

- амфотерицин В 0,6-0,7 мг/кг/сут (С).

2.11. Антифунгальная профилактика инвазивного кандидоза

Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза показано только пациентам с высоким (не менее 10%) риском возникновения этого осложнения. Установлено, что частоту инвазивных микозов снижает только профилактическое применение системных антимикотиков в адекватных дозах (например, флуконазола), а назначение неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатина, натамицина, леворина) неэффективно (А). В настоящее время в РКИ доказана эффективность профилактики инвазивного кандидоза флуконазолом у реципиентов ТКСК и внутренних органов, новорожденных с массой тела менее 1500 г, а также у некоторых категорий хирургических пациентов в ОРИТ.

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

Кроме применения антимикотиков, важными условиями снижения частоты инвазивного кандидоза являются строгое соблюдение правил асептики, в том числе

тщательное мытье рук; оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами; а также адекватное применение антибактериальных препаратов.

Первичная профилактика поверхностного кандидоза не показана.

2.11.1. Профилактика инвазивного кандидоза у больных с длительной нейтропенией и реципиентов ТКСК

Эффективность антифунгальной профилактики у больных с длительной нейтропенией и реципиентов алло-ТКСК с выраженной РТПХ установлена в РКИ. У таких больных адекватная антифунгальной профилактики является важным методом снижения общей и атрибутивной летальности.

Необходимо изучать локальную эпидемиологическую ситуацию (частоту инвазивных микозов, этиологию и пр.). Кроме того, при профилактическом назначении антимикотиков следует учитывать взаимодействия азольных антимикотиков с различными ЛС (циклоспорином А, винкристином и пр.).

Антифунгальную профилактику продолжают до завершения периода нейтропении (увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), а также до купирования других маркеров выраженной иммуносупрессии (тяжелой РТПХ, применения высоких доз ГКС и иммуносупрессоров).

Показания к проведению профилактики

- предполагаемый агранулоцитоз более 14 суток
- аллогенная ТКСК выраженной острой РТПХ или распространенной хронической РТПХ.

Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- позаконазол 600 мг/сут (А)
- флуконазол 400 мг/сут (А).

Альтернативные препараты:

- итраконазол раствор для приема внутрь 5-7 мг/кг/сут (В);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В).

2.11.2. Профилактика инвазивного кандидоза у реципиентов трансплантатов внутренних органов

Эффективность антифунгальной профилактики у реципиентов трансплантатов печени установлена в РКИ.

Профилактику проводят при наличии у реципиента трансплантата печени факторов риска. Продолжительность профилактического применения

антимикотиков – не менее 4 недель или дольше при сохраняющихся факторах риска развития инвазивного кандидоза.

Показания к проведению профилактики

Наличие двух и более указанных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени.

- повторная трансплантация печени;
- уровень креатинина более 2,0 мг%;
- холедохоэностомиа;
- применение более 40 единиц компонентов крови во время операции;
- выявление поверхностной колонизации *Candida* spp. в течение двух дней до и трех дней после операции.

Выбор противогрибкового препарата

- флуконазол 400 мг/сут (А).

Эффективность профилактики флуконазолом у реципиентов трансплантатов поджелудочной железы и тонкой кишки установлена в ретроспективных исследованиях.

Продолжительность профилактического применения флуконазола – не менее 2 недель или дольше при сохраняющихся факторах риска развития инвазивного кандидоза.

Выбор противогрибкового препарата

- флуконазол 400 мг/сут (В).

У реципиентов других трансплантатов внутренних органов (сердца, почки) первичную антифунгальную профилактику не проводят в связи с низким риском развития инвазивного кандидоза.

2.11.3. Профилактика инвазивного кандидоза после хирургических операций

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

Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только в группах больных с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например, у пациентов с повторной перфорацией желудочно-кишечного тракта. 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, который применяют до стабилизации состояния больного и исчезновения факторов риска развития инвазивного кандидоза.

Применение малых доз флуконазола, а также других азолов (кетоконазола, итраконазола) или полиенов (нистатина и пр.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida* spp. (А).

Показания к проведению профилактики

- повторная перфорация желудочно-кишечного тракта;
- инфицированный панкреонекроз;
- наличие ДВУХ и более факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение системных стероидов в течение 3-х дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней до ХОРИТ) В СОЧЕТАНИИ с распространенной (два и более несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida* spp.
- пребывание в ХОРИТ более 3-х дней, НАЛИЧИЕ ТРЕХ факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более 3-х дней) В СОЧЕТАНИИ С ОДНИМ из следующих факторов риска (абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов в течение 3-х дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней до ХОРИТ).

Выбор противогрибкового препарата

- флуконазол по 400 мг/сут - до стойкой стабилизации состояния больного (С).

2.11.4. Профилактика инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Эффективность антифунгальной профилактики у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении установлена в РКИ.

Установлено, что у таких больных профилактическое применение флуконазола приводит к снижению летальности от инвазивного кандидоза.

Антифунгальную профилактику проводят в ОРИТ с высокой частотой инвазивного кандидоза, несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных препаратов.

Частота введения флуконазола зависит от возраста ребенка.

Антифунгальную профилактику продолжают в течение всего периода нахождения ребенка в отделении реанимации или интенсивной терапии.

Показания к проведению профилактики

- новорожденные со сроком гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 грамм при рождении;
- высокая частота инвазивного кандидоза в отделении (> 10%).

Выбор противогрибкового препарата

- флуконазол по 3 мг/кг: 1-2 недели жизни - каждые 72 часа, 3-4 недели жизни - каждые 48 часов, с 5-ой недели жизни - каждые 24 часа (А).

3. Инвазивный аспергиллез

Грибы рода *Aspergillus* - основные возбудители микозов легких.

Код по МКБ-10: инвазивный легочный аспергиллез - В 44.0, тонзиллярный аспергиллез – В 44.1, диссеминированный аспергиллез, генерализованный аспергиллез – В 44.7, аспергиллез неуточненный – В 44.9.

Возбудитель. Известно 17 *Aspergillus* spp., вызывающих заболевания у людей. 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.

Идентификация вида возбудителя аспергиллеза имеет клиническое значение в связи с их различной чувствительностью к антимикотикам. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, при длительном применении азольных антимикотиков.

Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно, их выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий (ремонт в больнице может сопровождаться вспышками инвазивного аспергиллеза), системе вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специи, кофе, чай, фрукты и пр.), на домашних растениях и цветах. Описана контаминация медицинских инструментов (ИВЛ, небулайзеры 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 любые формы аспергиллеза не передаются.

Факторы риска: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови <500 клеток/ мм^3 на протяжении >10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней; длительное (>3 недель) использование системных ГКС (преднизолон $>0,3$ мг/кг/сут) в течение 60 дней перед диагностикой; недавнее или текущее использование иммуносупрессоров (циклоспорин А, алемтузумаб и пр.); РТПХ и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов алло-ТКСК; СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus* spp.

Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов алло-ТКСК при развитии РТПХ, а также пациентов, длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры.

В ОРИТ частота инвазивного аспергиллеза составляет 0,3-4%. Описано развитие инвазивного аспергиллеза в ОРИТ у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом, острой печеночной недостаточностью, распространенными ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией и пр. Дополнительным фактором риска у таких пациентов является применение системных стероидов.

Летальность при инвазивном аспергиллезе у «иммунокомпетентных» больных в ОРИТ составляет 80-97%, выше, чем у гематологических больных.

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 80-98% больных, придаточных пазух носа - у 2-10%. *Aspergillus* spp. ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы, что приводит к частой (15-40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (3-20%), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек и пр.

У больных в ОРИТ клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких неспецифичны. Рефрактерную к антибиотикам лихорадку отмечают лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно.

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет 2-10% всех случаев инвазивного аспергиллеза. 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 аспергиллеза 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 и 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 зависит от адекватности лечения, распространенности или локализации аспергиллеза, а также тяжести «фоновое» заболевания и выраженности иммуносупрессии. Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1-4 недель после начала заболевания.

Прогностически неблагоприятным является неконтролируемое основное заболевание, применение высоких доз ГКС перед выявлением аспергиллеза, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

Диагностика. Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза - ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Основным методом выявления очагов поражения - компьютерная томография, серологической диагностики - определение галактоманна в БАЛ и сыворотке крови, микробиологического подтверждения диагноза - микроскопия и посев респираторных субстратов.

У больных в ОРИТ инвазивный аспергиллез часто диагностируют поздно, нередко посмертно. Клинические и рентгенологические признаки заболевания неспецифичны. При КТ легких симптом «ореола» отмечают менее чем у четверти больных. Примерно у половины пациентов выявляют очаги деструкции и полости в легких, но специфичность этих признаков невелика.

Есть данные о диагностической эффективности выявления галактоманна методом *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad, хотя специфичность и чувствительность этого метода у больных в ОРИТ пока не определены. Предполагается, что чувствительность теста повышается при исследовании наличия галактоманна в БАЛ. Ложно-положительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием галактоманна в продуктах питания (крупа,

макаронны), а также перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий и других микромицетов. У детей ложно-положительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложно-отрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Характерным признаком инвазивного аспергиллеза является выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным инвазивным аспергиллезом легких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у многих пациентов невозможно. Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного инвазивного аспергиллеза. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Методы диагностики:

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

Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена (> 6,0 г/л) и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

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

Инвазивный аспергиллез легких

- КТ, рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus* spp. при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа

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

Лечение инвазивного аспергиллеза легких состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического удаления пораженных тканей. При выявлении диагностических признаков инвазивного аспергиллеза лечение должно быть начато незамедлительно.

Выбор противогрибкового препарата.

Инвазивный аспергиллез

Препарат выбора:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А);
- у детей (2-12 лет): в/в - 7 мг/кг 2 раза в сутки; внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут (В);
- липидный комплекс амфотерицина В по 3-5 мг/кг/сут (В);
- позаконазол 800 мг/сут (В);
- амфотерицин В по 1.0-1.5 мг/кг/сут – при непереносимости или недоступности вориконазола (А).

Комбинированная терапия - при неэффективности стартовой терапии вориконазолом

- каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным комплексом амфотерицина В (С).

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

Обычно начинают с внутривенного введения вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможно применение таблетированной формы препарата. 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 эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4-7 сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (зигомикоз), резистентность *Aspergillus* spp., 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 альтернативные препараты (каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол) или комбинации антимикотиков с разными

механизмами действия (вориконазол и каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин).

Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность, дозозависимая нефротоксичность и инфузионные реакции. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Для снижения нефротоксичности применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отмену других нефротоксичных препаратов. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют, однако при проведении хронического гемодиализа амфотерицин В используют в обычной дозе - 1-1.5 мг/кг/сут.

Итраконазол р-р для приема внутрь назначают при стабилизации состояния больного после начального применения вориконазола и др. В связи с вариабельной биодоступностью итраконазол для лечения аспергиллеза у больных в ОРИТ не применяют.

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. Обычно антифунгальную терапию обычно продолжают не менее 3-х месяцев. Однако, у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией нейтропении, а также отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров и пр. Эффективность иммунокорректоров (гамма-интерферона и пр.) 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).

4. Криптококкоз

Криптококкоз – оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus* spp., который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется в виде менингоэнцефалита. 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*, очень редко - *C. albidus* и *C. laurentii*.

Характерной особенностью *C. neoformans* является наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета.

C. neoformans чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, вориконазолу и флуцитозину, устойчив к каспофунгину. В Санкт-Петербурге к флуконазолу чувствительны 78% первичных изолятов *C. neoformans*, при персистирующем течении заболевания – 34%.

Возможно развитие вторичной 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), декомпенсированный сахарный диабет, 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 СПИД 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 менингоэнцефалит, диссеминированная инфекция нехарактерна.

Криптококковый менингоэнцефалит развивается у 70-90% больных. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, возможно острое начало заболевания. Проявляется головной болью (75-90%), тошнотой 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 менингоэнцефалита является высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИД 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, нарушением слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексам.

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 менингоэнцефалите у больных СПИД достигает 100%, в период начального лечения умирает 10-25% больных, еще 30-60% - в течение первых 12 месяцев 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%. Прогностически неблагоприятные факторы: возраст более 60 лет, гематологическое новообразование, почечная или печеночная недостаточность, продолжение применения стероидов 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 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 (например, *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., *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*.

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

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

Дифференциальную диагностику криптококкового менингоэнцефалита 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 СПИД необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, у больных без СПИД - *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 альциановым синим, тушевые препараты);
- посев СМЖ, крови, мочи, простатической жидкости, 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 посеве 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 микологическом 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, а также 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 хорошо проходят через ГЭБ, уровень флуконазола в СМЖ составляет 52–85% концентрации в плазме

крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга.

При криптококковом менингоэнцефалите в начале лечения назначают амфотерицин В в виде монотерапии или в сочетании с флуцитозином. После стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через 2 недели, назначают флуконазол.

Флуконазол в качестве начальной терапии используют только при невозможности применения стандартного или липидного амфотерицина В, поскольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее. В связи с этим, в начале лечения используют высокие дозы флуконазола 800 мг/сут.

Вориконазол применяют при неэффективности или токсичности других препаратов. При использовании азольных препаратов следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в том числе снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов.

Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Через 2 недели адекватной антифунгальной терапии эрадикацию возбудителя из СМЖ отмечают у 60% больных, через 10 недель – 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.

У больных СПИД антифунгальную терапию прекращают только после эффективной в течение 3 месяцев АРТ (количество CD^{4+} 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 и обычно составляет от 3 до 12 месяцев.

При криптококковой пневмонии или неменингеальном криптококкозе другой локализации у гемодинамически нестабильных больных препаратом выбора является амфотерицин В, у стабильных пациентов - флуконазол. Итраконазол или вориконазол применяют при неэффективности или невозможности применения флуконазола.

Выбор противогрибкового препарата:

Менингоэнцефалит

Препараты выбора:

- амфотерицин В 0,7-1,0 мг/кг/сут в течение 2 недель (возможно сочетание с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки), после чего флуконазол 0,8 г в 1-й день, затем 0,4 г/сут в течение не менее 10 недель (А).

Альтернативные препараты:

- флуконазол 0,8 г/сут (**B**);
- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 0,4 г/сут в 2 приема (**C**);
- липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (**C**).

Пневмония; внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Препараты выбора:

- амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут (**B**);
- флуконазол 0,8 г в 1-й день, затем 0,4 г/сут (**B**).

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 0,4 г/сут в 2 приема (**C**);
- итраконазол 0,4 г/сут (**C**).

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. При неэффективности этих мероприятий и устойчиво повышенном давлении СМЖ проводят дренаж, вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование. Эффективность применения кортикостероидов, 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 СПИД, является необходимым условием успешного лечения криптококкоза любой локализации. Обычно АРТ у ВИЧ-позитивных больных с криптококковым менингоэнцефалитом начинают после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии.

Синдром воспалительного восстановления иммунитета, асептическая реакция на сохраняющиеся антигены возбудителя, осложняет проведение АРТ или отмену ятрогенной иммуносупрессии у перенесших криптококкоз больных. Частота синдрома воспалительного восстановления иммунитета при АРТ у перенесших криптококковый менингоэнцефалит ВИЧ-позитивных больных достигает 15-30%, медиана появления признаков синдрома после начала антиретровирусной терапии – 30 дней. Синдром воспалительного восстановления иммунитета при криптококком 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 перенесшего менингоэнцефалит больного возникают признаки пневмонии. Для диагностики синдрома воспалительного восстановления иммунитета необходимо исключить рецидив инфекции, для лечения может потребоваться иммуносупрессия с применением ГКС, а также мероприятия по снижению внутричерепного давления.