

УДК 615.282.03-085

## Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA

По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel, S.G. Filler, W.E. Dismukes, T.J. Walsh, J.E. Edwards. *Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89*)

**А.В. Веселов**

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные кандидозы остаются наиболее часто встречающейся формой инвазивной грибковой инфекции, а также составляют значительную часть поверхностных микозов. Важным фактором, обуславливающим необходимость в создании четких рекомендаций, является возрастающая частота кандидозов, что связано в первую очередь с увеличением числа иммунокомпрометированной популяции населения, пандемией ВИЧ-инфекции, широким использованием инвазивных устройств и т.п. Настоящие рекомендации разработаны специалистами Американского общества инфекционных болезней и являются обновленным вариантом рекомендаций 2000 года. Приводятся данные, касающиеся

новых антимикотиков (вориконазол, каспифунгин, липосомальный амфотерицин В), а также подходы к лечению в целом и в отношении отдельных нозологических форм кандидозной инфекции.

Рассмотрены вопросы лечения пациентов с поверхностными и системными кандидозами, подходы к эмпирической и профилактической противогрибковой терапии, а также диагностические и клинические аспекты ведения пациентов с данными формами грибковой инфекции.

Предназначены для широкого круга клиницистов.

**Ключевые слова:** кандидоз, кандидемия, антимикотики, противогрибковая терапия

## Management of Patients with Candidiasis: Overview of New IDSA Guidelines

According to the guidelines of Infectious Diseases Society of America (P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel, S.G. Filler, W.E. Dismukes, T.J. Walsh, J.E. Edwards. *Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89*)

**A.V. Veselov**

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Candidiasis remains the most frequently occurred form of invasive fungal infections and represents the major part of superficial mycoses. Important factor that contribute to create an accurate guidelines is the increasing number of candidiasis because of the growing

immunocompromised population, HIV pandemic, wide application of invasive devices etc. The current guidelines were made by a panel of specialists of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and represent the modified version of 2000 guidelines. Some novel antimycotics (voriconazole, caspofungin, liposomal amphotericin B) and recent general approaches to the treatment of different clinical forms of candidiasis are described.

Treatment of patients with systemic and superficial candidiasis, approaches to empiric antifungal therapy,

Контактный адрес:  
Александр Валерьевич Веселов  
Эл. почта: veselov@antibiotic.ru

prophylaxis, as well as diagnostic and clinical issues are discussed. For wide range of medical specialists.

**Key words:** candidiasis, candidemia, antimycotics, antifungal therapy

## I. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы кандидоза не вызывает сомнения. Отмечающееся изменение спектра возбудителей с преобладанием не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* нередко приводит к трудностям в достижении терапевтической эффективности. Расширяющийся спектр противогрибковых препаратов требует более четких подходов при выборе показаний и противопоказаний для их применения. В данной статье рассмотрены вопросы, связанные с диагностикой и особенностями клинической интерпретации симптомов кандидозной инфекции различной локализации, а также подходы к лечению и профилактическому использованию противогрибковых препаратов у различных групп пациентов. Рекомендации носят общий характер и должны быть модифицированы в каждом конкретном случае с учетом характера инфекционного процесса, вероятного спектра возбудителей, локальных данных по чувствительности к *антимикотикам* (АМ), предполагаемой продолжительности заболевания, особенностей клинического статуса пациента и профиля лечебного учреждения.

Следует принять во внимание, что некоторые антимикотики или их отдельные лекарственные формы, в частности раствор итраконазола для перорального применения, пастилки с нистатином, не зарегистрированы в России.

## II. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

**Эпидемиология и общие вопросы терапии.** Несмотря на то что *Candida albicans* остается наиболее частым возбудителем как системных, так и поверхностных кандидозов, не-*albicans* штаммы рода

*Candida* становятся все более частой причиной инвазивного кандидоза [1–5]. Это является серьезной проблемой, особенно у пациентов с острыми жизнеугрожающими состояниями. Следует отметить, что чувствительность грибов *Candida* spp. к имеющимся в арсенале АМ хорошо предсказуема на основе видовой идентификации возбудителя (табл. 1) [6, 11, 12–24]. Тем не менее, некоторые штаммы не всегда соответствуют данным правилам. Например, *C. albicans* в большинстве случаев чувствительна ко всем основным АМ, однако резистентность данного вида *Candida* к азолам описана у штаммов, выделенных от большого числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, страдающих рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, и от пациентов с тяжелой формой инвазивного кандидоза [25], а также от здоровых лиц [26]. В связи с этим определение чувствительности грибов рода *Candida* к азолам все чаще используется для выбора тактики лечения пациентов с кандидозом, особенно в тех случаях, когда эмпирическая *противогрибковая терапия* (ПГТ) оказалась неэффективной. С другой стороны, большинство штаммов грибов рода *Candida* остаются чувствительными к *амфотерицину В* (АмВ), хотя последние данные показывают, что для подавления роста штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* могут потребоваться его максимальные дозы.

**Чувствительность к АМ и особенности дозирования АМ.** Множество попыток создания стандартизированных, воспроизводимых и клинически значимых методов определения чувствительности привели к появлению рекомендаций Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) M27-A (в обновленном ва-

Таблица 1. Общие данные по чувствительности штаммов *Candida* spp.

Вид	ФЛУ	ИТР	ВОР	5-ФЦ	АмВ	КАС
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч (УР)
<i>C. glabrata</i>	ЧДЗ/Р	ЧДЗ/Р	Ч/УР	Ч	Ч/УР	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	ЧДЗ/Р	Ч/УР	УР/Р	Ч/УР	Ч
<i>C. lusitanae</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч/Р	Ч

Примечание. ФЛУ – флуконазол, ИТР – итраконазол, ВОР – вориконазол, 5-ФЦ – флуцитозин (5-фторцитозин), АмВ – амфотерицин В, КАС – каспофунгин. Здесь и в табл. 2: Ч – чувствительный, ЧДЗ – чувствительный дозозависимый, Р – резистентный, УР – умеренно резистентный. За исключением амфотерицина В, интерпретация проводилась согласно рекомендациям NCCLS M-27A; данные получены из различных источников [1, 6–10].

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *Candida* spp. [28]

Препарат	Чувствительные	Умеренно резистентные	Резистентные
		МПК, мг/л	
Флуконазол	≤8	16–32 (ЧДЗ)	>32
Итраконазол	≤0,125	0,25–0,5 (ЧДЗ)	>0,5
Флуцитозин	≤4	8–16	>16

рианте – M27-A2), которые используются для определения чувствительности дрожжеподобных грибов [27, 28]. На сегодняшний день интерпретационные критерии существуют для флуконазола, итраконазола и флуцитозина (табл. 2) [28–31]. Следует помнить, что данные показатели не могут быть применены к другим методикам тестирования. Кроме того, интерпретационные критерии напрямую связаны с необходимой дозой АМ, в первую очередь азолов. Новая категория «чувствительный – дозозависимый» указывает на то, что клинический эффект может быть достигнут при использовании более высоких дозировок препарата (для флуконазола около 12 мг/кг в сутки) [30, 32]. Несмотря на то что в *клинических исследованиях* (КИ) никогда не применялся данный подход, использование нагрузочной дозы в виде двукратного введения суточной дозировки позволяет быстро достичь высокой концентрации в крови. У итраконазола достижение сывороточной концентрации ≥0,5 мг/мл является важным этапом для успешного лечения, но его абсорбция при приеме внутрь часто непредсказуема. Интерпретационные критерии построены на основе результатов КИ у пациентов с орофарингеальным кандидозом и кандидозом пищевода (для флуконазола и итраконазола), а также пациентов с инвазивным кандидозом (только для флуконазола) [30] и были подтверждены последующими исследованиями [27, 31, 33, 34]. При выборе терапии следует учитывать фармакологические свойства препарата, его переносимость, лекарственные взаимодействия и данные по чувствительности [27]. Например, большинство штаммов грибов рода *Candida* чувствительны к итраконазолу, но данный препарат долгое время был доступен только в форме для приема внутрь и поэтому активно не использовался в КИ при инвазивном кандидозе.

Надежные интерпретационные критерии для АМВ до сих пор отсутствуют. При использовании методологии NCCLS M27-A2 недостаточно четко идентифицируются штаммы, резистентные к АМВ [6]. Не исключено, что разные варианты данной методики с использованием других сред [6], использование метода разведений в агаре [12, 35, 36] и изме-

рение минимальной фунгицидной концентрации [11] повысят возможность определения резистентности штаммов. Данные методы еще не до конца стандартизованы для использования в рутинной практике, но несколько выводов являются очевидными. Во-первых, резистентность к АМВ является редким явлением среди *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. Во-вторых, штаммы *C. lusitaniae* наиболее часто демонстрируют клинически значимую, но легко идентифицируемую устойчивость. Не все штаммы [11, 23, 37] резистентны, но терапевтическая неэффективность регистрируется часто [38]. В-третьих, увеличивающееся количество данных позволяет предположить, что большое число штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* могут быть резистентны к АМВ [4, 11, 20–22]. Возможно, частично преодолеть данную резистентность поможет использование высоких доз липидных форм АМВ [22]. Однако при определении чувствительности должна всегда использоваться субстанция обычного АМВ, а не липидные формы, которые могут повлиять на показатели чувствительности *in vitro* [39]. Исходя из вышесказанного, большинство подходов к терапии инфекций, вызванных *C. lusitaniae*, *C. glabrata* и *C. krusei*, обязательно должны учитывать возможность резистентности среди штаммов этих видов *Candida*. При использовании АМВ для лечения инфекций, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, должны применяться дозировки не менее 1 мг/кг в сутки, особенно у пациентов с выраженной нейтропенией.

Для других АМ, в частности новых азолов (вориконозол, равуконазол, позаконазол) и эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), известны показатели *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) в отношении большинства видов кандид, но интерпретация этих показателей и их связь с сывороточными концентрациями до конца не определены [29].

**Практическое использование результатов определения чувствительности.** Определение чувствительности к антимикотикам не достигло статуса рутинной процедуры и широко не используется. Наиболее реальными и подтвержденными являются данные, касающиеся флуконазола – пре-

парата, проблема резистентности для которого наиболее актуальна. Наибольшее беспокойство вызывают данные о резистентности штаммов *C. glabrata*, уровень устойчивости среди которых превышает 15% [40]. Данные о чувствительности являются полезными при оценке возможных причин неэффективности терапии и могут быть использованы в качестве основы для смены режима парентерального введения препарата любой группы на пероральный прием флуконазола. Это наиболее важно при планировании лечения в амбулаторных условиях и при длительных курсах терапии больных менингитом, остеомиелитом, эндокардитом.

### III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Быстрые темпы создания новых АМ привели к недавнему появлению двух новых зарегистрированных препаратов – вориконазолу и каспофунгину) и к активной разработке четырех других (равуконазол, позаконазол, микафунгин, анидулафунгин). Продолжают накапливаться данные по итраконазолу и липосомальной форме АмВ. У этих АМ имеется высокая активность в отношении грибов рода *Candida*, но количество работ и опыт КИ достаточно ограничены.

**Итраконазол.** Недавно в США и странах Западной Европы была зарегистрирована новая форма итраконазола на основе гидрокси-пропил- $\beta$ -циклодекстрина для внутривенного применения. Она назначается в дозе 200 мг каждые 12 ч в течение 2 дней (4 дозы) с последующим переходом на прием препарата внутрь по 200 мг в сутки и позволяет достигнуть адекватных сывороточных концентраций быстрее, чем при использовании только пероральной формы препарата, имеющей переменную фармакокинетику [41–44]. Итраконазол эффективен при лечении кандидоза слизистых оболочек, а наличие парентеральной формы позволяет использовать данный препарат и для лечения инвазивных форм. Итраконазол имеет несколько более широкий спектр активности по сравнению с флуконазолом [45]. К сожалению, КИ парентеральной формы итраконазола при инвазивном кандидозе не проводились, в связи с чем рекомендовать его для лечения инвазивного кандидоза на основании доказательных данных пока не представляется возможным.

**Новые азолы.** Вориконазол выпускается как в форме для парентерального применения, так и для приема внутрь. Как и флуконазол, он эффективен при кандидозе пищевода, но его применение сопровождается несколько большим числом нежелательных явлений [46]. Среди 4 детей, которые получали

вориконазол, кандидемия была ликвидирована у 2 из 2 пациентов, а диссеминированный кандидоз у 1 из 2 пациентов [47]. Следует отметить, что вориконазол активен в отношении штаммов, резистентных к флуконазолу. Из 12 ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозом пищевода, рефрактерным к терапии флуконазолом, вызванным *C. albicans*, 7 пациентов были вылечены, а у 3 пациентов улучшилось общее состояние после назначения вориконазола [48]. Вориконазол продемонстрировал хорошую эффективность при терапии инвазивного кандидоза, вызванного *C. krusei*, как в эксперименте на животных моделях, так и у пациентов [49, 19].

В апреле 2004 г. вориконазол был зарегистрирован в России по следующим показаниям: 1) инвазивный аспергиллез; 2) тяжелые инвазивные формы кандидозных инфекций, резистентных к флуконазолу (включая *C. krusei*); 3) кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, у пациентов с иммунодефицитом; 4) грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.; 5) тяжелые микозы при непереносимости или рефрактерности к другим АМ; 6) профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска.

*In vitro* активность других новых азолов – позаконазола и равуконазола достаточно высока [50]. Имеющиеся клинические данные по позаконазолу свидетельствуют о его высокой клинической эффективности при инвазивном кандидозе [51], рефрактерном к терапии флуконазолом, при орофарингеальном кандидозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией [52], а также в двух рандомизированных КИ, в которых сравнивалась эффективность позаконазола и флуконазола при кандидозе пищевода [53, 54]. Данные относительно равуконазола включают II фазу рандомизированного КИ, показавшего сопоставимую эффективность флуконазола и равуконазола при кандидозе пищевода [55].

**Эхинокандины.** Каспофунгин является первым зарегистрированным препаратом из класса эхинокандинов. Как и другие представители этой группы, каспофунгин выпускается только в форме для парентерального применения. Его спектр действия ограничен *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Препараты данного класса не активны в отношении криптококков и большинства мицелиальных грибов [56].

Каспофунгин, как и АмВ и флуконазол, эффективен при лечении орофарингеального и эзофагального кандидоза [57–60]. В одном из КИ была продемонстрирована лучшая переносимость каспофунгина (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) в сравнении с АмВ (0,6–1,0 мг/кг в сутки) при лечении пациентов с инвазивным кан-

дидозом при их сопоставимой клинической эффективности [17]. Каспофунгин оказался эффективен у 72% пациентов с кандидозом пищевода, рефрактерным к лечению флуконазолом [61].

Он активен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, однако МПК его для некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* достаточно высока, что имеет определенное клиническое значение [62]. При лечении фунгемии, вызванной *C. parapsilosis*, следует помнить о возможности более отсроченного ответа при использовании данной группы препаратов.

Данные по двум другим препаратам из этой группы – микафунгину и анидулафунсину относительно штаммов *Candida* говорят о схожей с каспофунгином активности, а результаты КИ позволяют предположить такой же спектр показаний для их применения. Имеющиеся клинические данные ограничены открытыми исследованиями по применению микафунгина для лечения кандидоза пищевода [63–65], анидулафунгина – при кандидозе пищевода [66], назначения микафунгина пациентам с кандидемией [67, 68] и рандомизированным, двойным слепым сравнительным исследованием флуконазола и микафунгина, примененных с целью профилактики у пациентов после трансплантации костного мозга в период нейтропении [69].

**АМВ и его липидные формы.** Наибольшее число КИ проведено с нелипидными формами АМВ. В настоящее время зарегистрировано 3 липидных формы АМВ: липидный комплекс АМВ (Abelcet®), коллоидная дисперсия АМВ (Amphocil®, Amphotec®) и липосомальный АМВ (Ambisome®). В России зарегистрирован только последний из них. Следует помнить, что: 1) общим термином для всех этих препаратов может быть «липосомальные формы АМВ»; 2) указанные формы препаратов имеют различные фармакологические свойства и уровень переносимости и не должны быть взаимозаменяемыми без соблюдения определенных условий; 3) при лечении кандидоза стандартная суточная доза обычного АМВ составляет 0,6–1,0 мг/кг, липосомальных форм – 3–5 мг/кг.

Не исключено, что при некоторых формах кандидоза липосомальные формы будут более эффективны, нежели обычный АМВ [70], но в то же время в определенных ситуациях их применение будет нежелательно. В частности, при кандидозе мочевыводящих путей липосомальные формы за счет их фармакологических свойств создают меньшие концентрации в моче, что приводит к более медленному ответу [71, 72]. Относительный недостаток данных КИ обуславливает противоречия, касающиеся оптимальных дозировок и продолжительности терапии данными препаратами.

При кандидозе в качестве препаратов второй линии у пациентов с непереносимостью АМВ или при неэффективности лечения обычным АМВ одобрены только липосомальный АМВ и липидный комплекс АМВ. Это основано на результатах одного КИ, в котором липидный комплекс АМВ назначался при неэффективности терапии обычным АМВ ( $\geq 500$  мг), начальной стадии почечной недостаточности (креатинин  $\geq 2,5$  мг/дл или клиренс креатинина  $< 25$  мл/мин), значительном повышении уровня креатинина (до 2,5 мг/дл у взрослых или 1,5 мг/дл у детей [73]) или при тяжелых нежелательных реакциях на обычный АМВ. У пациентов с инвазивным кандидозом также с успехом применялась коллоидная дисперсия АМВ [74, 75]. Исследования *in vivo* и КИ доказали сравнимую с обычным АМВ эффективность, но лучшую переносимость липосомальных форм [76, 77]. Тем не менее, высокая стоимость и недостаточное число рандомизированных КИ при подтвержденном кандидозе ограничивают их применение в качестве препаратов первой линии у данной категории пациентов [78, 79].

Несмотря на то что АМВ долгое время был стандартом лечения инвазивного кандидоза, его токсичность все больше становится значительным лимитирующим фактором. Изначально липидные формы использовались только у пациентов, которые не переносили обычную форму АМВ или у которых имела место рефрактерная к назначению обычного АМВ форма инфекции. Есть данные, свидетельствующие о том, что нефротоксичность, связанная с АМВ, может приводить к увеличению летальности в 6,6 раза [80]. В связи с этим использование липосомальных форм АМВ рекомендуется у пациентов с высоким риском плохой переносимости обычной формы препарата (например, требуется длительная терапия, есть фоновое нарушение функции почек, требуется сопутствующее лечение другим нефротоксичным препаратом) [81, 82]. Нахождение пациента в ОРИТ в момент начала терапии АМВ является дополнительным фактором риска развития почечной недостаточности [82].

Липидные формы зарегистрированы для использования в следующих дозировках: липидный комплекс АМВ – 5 мг/кг в сутки, коллоидная дисперсия – 3–6 мг/кг в сутки, липосомальный АМВ – 3–5 мг/кг в сутки. Оптимальные дозировки при тяжелых кандидозах остаются неясными. Дозы 3–5 мг/кг в сутки рассматриваются как наиболее подходящие для лечения большинства тяжелых кандидозов [83, 84].

**Дозировки в педиатрии.** Данные о дозировании АМ у детей ограничены. Обычный АМВ по всей видимости обладает одинаковыми фармакокинетиче-

скими свойствами как у новорожденных, так и у взрослых пациентов [85, 86]. В I и II фазах КИ липидного комплекса АмВ (2–5 мг/кг в сутки) при лечении гепатолиенального кандидоза у детей было обнаружено, что площадь под фармакокинетической кривой и максимальные концентрации препарата были одинаковыми с аналогичными показателями у взрослых пациентов с достижением равновесной концентрации через ~7 дней терапии [83]. Незначительное количество данных говорит о возможности использования липосомального АмВ у новорожденных [87]. При использовании флуцитозина следует учитывать, что его клиренс прямо пропорционален уровню клубочковой фильтрации, и у новорожденных с низкой массой тела может иметь место накопление препарата в плазме из-за несовершенной функции почек [88].

Фармакокинетика флуконазола варьирует в зависимости от возраста [89, 90–92]. В связи с более высоким клиренсом у детей (период полувыведения ~14 ч) [89] флуконазол должен назначаться в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч при лечении тяжелых жизнеугрожающих инфекций. При сравнении объема распределения у взрослых (0,7 л/кг) и у новорожденных данный показатель у последних может быть в 2–3 раза выше, затем он снижается до <1 л/кг к 3 месяцу жизни. В сравнении с периодом полувыведения у взрослых (30 ч) данный показатель у новорожденных составляет 55–90 ч [93]. Несмотря на удлиненный период полувыведения, назначение препарата один раз в сутки является обоснованным

у новорожденных с низкой или очень низкой массой тела при рождении при лечении диссеминированных форм кандидоза. Дозировки в размере 5 мг/кг в сутки с успехом применялись у данной категории пациентов при хорошем уровне переносимости [94].

Раствор итраконазола для приема внутрь (5 мг/кг в сутки) при использовании у новорожденных и детей более позднего возраста создает адекватные терапевтические концентрации в плазме [95]. Однако, особенно у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет, этот уровень ниже показателей у взрослых. Применение раствора итраконазола для приема внутрь (2,5 и 5 мг/кг в сутки) у детей с ВИЧ-инфекцией показало его эффективность при лечении орофарингеального кандидоза [96]. Новая форма итраконазола для внутривенного использования не проходила КИ у детей.

Полученные результаты использования эхинокандинов у детей и новорожденных включают небольшое количество пациентов, но свидетельствуют об эффективности и безопасности каспофунгина и микафунгина у детей [97–99].

#### IV. ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Рекомендуемое лечение по отдельным нозологическим формам приводится в разделе «Основные рекомендации», составленном в соответствии с категориями доказательности рекомендаций, которые приведены в табл. 3.

Таблица 3. Категории доказательности рекомендаций по лечению кандидоза

Категория	Определение
Степень доказательности	
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации
Качество доказательств	
I	Данные получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
II	Доказательства получены как минимум в одном хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации; из когортных исследований или исследований типа «случай–контроль» (предпочтительно многоцентровых); из многоэтапных серийных исследований; или на основании значимых результатов неконтролируемых исследований и экспериментов
III	Доказательства получены из основанных на клиническом опыте мнений авторитетных специалистов, описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов

### Кандидемия и острый гематогенный диссеминированный кандидоз

Целью лечения является разрешение симптомов и признаков сепсиса, стерилизация крови и очага(ов) гематогенной диссеминации.

Препаратами выбора являются: АмВ (внутривенно), флуконазол (внутривенно или внутрь), каспофунгин (внутривенно), комбинация АмВ и флуконазола (АмВ только в первые 5–6 дней). Возможно применение флуцитозина в сочетании с АмВ при наиболее тяжелых инфекциях (С-III) [100]. Необходимо удаление сосудистых катетеров, особенно у пациентов без нейтропении (В-II).

Частота встречаемости кандидемий достаточно высока [101, 102] и нередко ассоциирована с клиническими признаками септического синдрома и высокой атрибутивной летальностью [103, 104]. Два больших рандомизированных [105, 106] и два крупных обзорных [107, 108] КИ продемонстрировали сопоставимую эффективность обычного АмВ (0,5–0,6 мг/кг в сутки) и флуконазола (400 мг в сутки). В большом рандомизированном КИ при инвазивном кандидозе каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) продемонстрировал сходную с обычным АмВ (0,6–1,0 мг/кг в сутки) эффективность [17]. При этом каспофунгин лучше переносился и сопровождался более быстрым ответом при предварительном анализе. Флуконазол (800 мг в сутки) и комбинация флуконазола (800 мг в сутки) и обычного АмВ (0,7 мг/кг в первые 5–6 дней) при лечении кандидемии были сравнимы между собой с тенденцией к лучшему ответу (более быстрая стерилизация крови) в группе комбинированной терапии. В другом рандомизированном КИ было обнаружено, что коллоидная дисперсия АмВ (2–6 мг/кг в сутки) эквивалентна по эффективности его обычной форме (0,6–1,0 мг/кг в сутки) при лечении нозокомиального кандидоза [109].

Без адекватной терапии эндофтальмит, эндокардит и другие тяжелые формы диссеминированного кандидоза могут осложнить течение кандидемии и, если состояние расценивается как клинически тяжелое, очень важно, чтобы эмпирическая ППТ была адекватной в отношении наиболее вероятного спектра возбудителей. Следует отметить, что частота кандидемий, вызванных *C. parapsilosis*, значительно возросла среди пациентов педиатрических отделений, но ассоциирована с достаточно низкими показателями летальности [110–113], в то время как кандидемия, обусловленная *C. glabrata*, характеризуется более высокими показателями летальности, особенно среди пациентов с онкологическими забо-

леваниями [113]. У новорожденных риск развития осложнений (офтальмологических, почечных и сердечных) возрастает при продолжительности кандидемии  $\geq 5$  суток [114].

**Основные рекомендации.** Лечение должно быть начато с удаления всех центральных венозных катетеров, если таковые имеются (В-II). Это обязательная рекомендация для пациентов без нейтропении, включая новорожденных [108, 115–119]. При нейтропении роль кишечника как возможного источника диссеминированного кандидоза может быть подтверждена данными аутопсии, однако у конкретного пациента клинически трудно установить первичный источник фунгемии (кишечник, установленный катетер и т.п.) [107, 108, 120]. Исключение может быть только в отношении фунгемии, обусловленной *C. parapsilosis*, которая в подавляющем большинстве случаев ассоциирована с катетерами (А-II) [107]. Отдельные результаты успешной обработки инфицированных катетеров растворами АМ, содержащими 2,5 мг/мл АмВ [121–125], позволили предложить данную методику при некоторых ситуациях, но продолжительность терапии и возможная частота рецидивов неизвестны.

В качестве начальной терапии могут быть использованы каспофунгин, флуконазол, АмВ или комбинированная терапия флуконазолом и АмВ. У клинически стабильных пациентов, которые не получали до этого препараты азолового ряда, возможной альтернативой может быть использование флуконазола ( $\geq 6$  мг/кг в сутки, т.е.  $\geq 400$  мг в сутки для пациента с массой тела 70 кг) (А-I) [126, 127]. При нестабильном состоянии и отсутствии идентификации возбудителя возможно успешное применение флуконазола, однако предпочтительно использование обычного АмВ ( $\geq 0,7$  мг/кг в сутки) [126, 127] в связи с его более широким спектром активности. Если выбраны липосомальные формы АмВ, дозировка должна составлять по крайней мере 3 мг/кг в сутки (С-III). Комбинация флуконазола (800 мг в сутки) и обычного АмВ (0,7 мг/кг в сутки первые 5–6 дней) является возможной альтернативой (А-I).

У новорожденных с диссеминированным кандидозом обычно используется АмВ в связи с недостатком опыта применения других АМ у данной категории пациентов. Флуконазол (6–12 мг/кг в сутки) с успехом использовался у небольшого числа новорожденных [128–131]. Данных о фармакокинетике каспофунгина у новорожденных нет.

О степени чувствительности можно предположить после видовой идентификации. При инфекциях, вызванных *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, может быть использован обычный АмВ

(0,6 мг/кг в сутки), флуконазол (6 мг/кг в сутки) или каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) (А-I). Так как штаммы *C. glabrata* в большинстве случаев имеют сниженную чувствительность к азолам и АмВ, мнения в отношении оптимальной терапии разнятся [127]. *C. krusei* и *C. glabrata* чувствительны к каспофунгину, который может быть хорошей альтернативой в данной ситуации (А-I). Несмотря на то что кандидемия, вызванная *C. glabrata*, в большом числе случаев с успехом отвечает на применение флуконазола (6 мг/кг в сутки) [105, 132], большинство специалистов предпочитают использовать АмВ ( $\geq 0,7$  мг/кг в сутки) (В-III) [127]. Основываясь на параметрах фармакокинетики [133], флуконазол (12 мг/кг в сутки; 800 мг в сутки для пациентов с массой тела 70 кг) может быть возможной альтернативой (С-III). Если возбудитель известен или высока вероятность выделения *C. krusei*, следует отдать предпочтение обычному АмВ (1,0 мг/кг в сутки) [С-III]. На основании данных открытых КИ вориконазол был зарегистрирован в Европе и в России для лечения тяжелых инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, резистентными к флуконазолу, включая *C. krusei* [19], и может быть использован как альтернативный препарат (В-III). Многие штаммы *C. lusitaniae* резистентны к АмВ, и для лечения вызванных ими инфекций флуконазол (6 мг/кг в сутки) является препаратом выбора (В-III). Вориконазол и каспофунгин высокоактивны в отношении этого вида кандид. Определение чувствительности может быть проведено при отсутствии ответа на терапию флуконазолом (А-II) или АмВ (В-II) [27, 30].

При кандидемии продолжительность терапии должна составлять 2 недели после последней положительной культуры крови и ликвидации клинических проявлений (А-III). Флуконазол может быть использован для завершения терапии после назначения АмВ или каспофунгина (В-III). Пациенты, у которых во время развития кандидемии отмечается нейтропения, должны получать рекомбинантные цитокины, снижающие продолжительность нейтропении (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [134]. По мере возможности должно быть снижено действие других факторов иммуносупрессии (например, снижение дозы глюкокортикоидов).

Рецидивирование или персистенция кандидемии во время проводимой противогрибковой терапии могут свидетельствовать о возможном инфицировании катетера [135], выраженной иммуносупрессии [136] или микробиологической резистент-

ности. Необходимо начать терапию с использования препарата другой группы/класса и идентифицировать возбудитель с последующим определением его чувствительности к основным АМ. Инфицированные сосудистые катетеры должны быть по возможности удалены, а иммуносупрессия должна быть скорректирована.

Пациенты с кандидемией должны пройти, по крайней мере, одно офтальмологическое обследование для исключения эндофтальмита (А-II). Некоторые авторы предлагают проводить повторное обследование через 2 недели после первого [137]. У пациентов с нейтропенией офтальмологическое обследование должно проводиться после восстановления нормальных показателей содержания нейтрофилов в крови.

#### **Эмпирическая противогрибковая терапия у лихорадящих пациентов без нейтропении при подозрении на диссеминированный кандидоз**

Несмотря на то, что грибы рода *Candida* являются четвертым по частоте возбудителем сепсиса и наиболее частой причиной инвазивной грибковой инфекции у тяжелых пациентов без нейтропении, четких критериев для ранней диагностики инвазивного кандидоза пока не существует. В одном исследовании было выявлено, что кандидемия увеличивает продолжительность госпитализации на 22 дня и стоимость лечения до 34–44 тыс. долларов США [138]. Колонизация грибами рода *Candida*, длительное использование антибиотиков, наличие центральных венозных катетеров, гипералиментация, хирургическое вмешательство (особенно с нарушением целостности слизистой кишечника), длительное нахождение в ОРИТ являются независимыми факторами риска развития инвазивного кандидоза [139–141]. Несмотря на кажущуюся необходимость эмпирической ПГТ, колонизация не всегда свидетельствует об инфекционном процессе [142], и однозначных данных, которые бы определяли контингент пациентов для такой терапии, недостаточно.

Целью лечения является ликвидация ранних скрытых очагов инфекции, вызванной *Candida* spp. Препаратами выбора являются АмВ и флуконазол. Следует помнить, что широкое использование нереконмендованных препаратов или режимов терапии может иметь опасные эпидемиологические последствия, включая селекцию резистентных штаммов.

**Основные рекомендации.** Роль противогрибковой терапии в данной ситуации до конца не определена. Использование АМ должно быть ограничено группами пациентов, у которых имеется: 1) колонизация грибами рода *Candida* нескольких локусов

[139, 143]; 2) несколько других факторов риска и 3) нет других возможных причин лихорадки (С-III) [127]. Отсутствие колонизации грибами рода *Candida* указывает на низкий риск развития инвазивного кандидоза.

### **Эмпирическая противогрибковая терапия у длительно лихорадящих пациентов с нейтропенией**

Целью лечения является ликвидация скрытой грибковой инфекции и предотвращение развития микозов у пациентов группы высокого риска.

Эмпирическая ПГТ должна быть направлена на дрожжевые и мицелиальные грибы. До недавнего времени АмВ был единственным препаратом широкого спектра действия в парентеральной форме. Итраконазол обладает приемлемым спектром активности и эквивалентен по своей эффективности АмВ [144]. При использовании итраконазола рекомендуется начальная терапия с парентеральным введением, так как биодоступность существующей формы для приема внутрь часто непредсказуема [145, 146]. Использование флуконазола нежелательно, если пациент принимал ранее этот препарат, а также в связи с его относительно узким спектром активности. Вориконазол эффективен у пациентов группы высокого риска (например, после трансплантации костного мозга, при рецидиве острого лейкоза) для предотвращения развития грибковых инфекций [147]. Роль эхинокандинов в лечении таких пациентов до конца не определена.

Нейтропенической лихорадке посвящены недавно опубликованные рекомендации Американского общества инфекционных болезней [134]. Рандомизированные проспективные КИ продемонстрировали, что пациенты с персистирующей нейтропенической лихорадкой на фоне использования антибиотиков широкого спектра имеют риск развития инвазивной грибковой инфекции ~ в 20% случаев [148, 149]. Эмпирическая ПГТ снижает частоту развития клинически явной инвазивной грибковой инфекции в группе пациентов с очень высоким риском ее развития [148–150].

Обычный АмВ (0,5–0,7 мг/кг в сутки) традиционно является препаратом выбора (А-II). Липосомальный АмВ (средняя доза 3 мг/кг в сутки) и обычный АмВ (средняя доза 0,6 мг/кг в сутки) имеют одинаковую эффективность, но лучшую переносимость и меньшее число рецидивов грибковых инфекций отмечается при применении липосомального АмВ, в частности у пациентов после трансплантации костного мозга (А-I) [151]. При сравнении обычного АмВ (средняя доза 0,7 мг/кг в сутки) и итраконазола (200 мг внутривенно каждые 12 ч в

течение 2 дней, затем 200 мг 1 раз в сутки внутривенно, далее 400 мг внутрь 1 раз в сутки) было зарегистрировано одинаковое число рецидивов грибковых инфекций и летальности при лучшей переносимости итраконазола (А-I) [144]. По данным некоторых авторов, вориконазол в целом незначительно уступает липосомальному АмВ [147, 152–155], а в одном из исследований превзошел его по предотвращению развития грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска (А-I). Таким образом, использование вориконазола должно быть ограничено пациентами после аллогенной трансплантации костного мозга и с рецидивами лейкозов. Флуконазол (400 мг в сутки) с успехом применялся у определенных категорий пациентов (А-I) [156–158] и может рассматриваться в качестве альтернативной терапии [127], если: 1) пациент относится к группе низкого риска по развитию инвазивного аспергиллеза; 2) отсутствуют симптомы/признаки, позволяющие заподозрить аспергиллез; 3) имеются локальные эпидемиологические данные, свидетельствующие о низком риске выделения штаммов *Candida*, резистентных к азолам; 4) пациент ранее не получал азоловые препараты с профилактической целью.

**Основные рекомендации.** ПГТ необходима пациентам с нейтропенией, которые продолжают лихорадить несмотря на адекватную антибактериальную терапию в течение 4–7 дней. Если терапия начата, она должна продолжаться до исчезновения нейтропении. Препаратами выбора могут быть обычный АмВ, его липосомальные формы и итраконазол. Флуконазол может быть использован только у вышеперечисленных категорий пациентов. Вориконазол к настоящему времени продемонстрировал эффективность только у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга и с рецидивами лейкозов.

### **Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз**

Данное состояние в большинстве случаев не относится к числу острых и жизнеугрожающих, но для достижения клинического и микробиологического эффекта требует длительной терапии. Целью лечения является эрадикация очагов хронического диссеминированного кандидоза. Важным является подбор наименее токсичных и удобных в применении АМ.

Препаратами выбора являются АмВ и флуконазол. Флуцитозин в комбинации с одним из этих препаратов применяют при рефрактерных случаях.

Открытые и обзорные исследования свидетельствуют об эффективности обычного АмВ [159, 160],

его липидных форм [83] и флуконазола [161, 162]. Последние данные говорят о том, что каспофунгин может быть эффективен при лечении данной формы кандидоза [163].

**Основные рекомендации.** Флуконазол (6 мг/кг в сутки) является препаратом выбора для клинически стабильных пациентов (В-III). Обычный АмВ (0,6–0,7 мг/кг в сутки) или его липидные формы (3–5 мг/кг в сутки) могут применяться у более тяжелых пациентов или при рефрактерных случаях заболевания. Некоторые эксперты рекомендуют начальный курс АмВ в течение 1–2 нед для всех пациентов с последующим переходом на длительный прием флуконазола внутрь [126]. Терапия должна продолжаться до кальцификации или полной ликвидации органных повреждений, особенно у пациентов, продолжающих получать химиотерапию или иммуносупрессивные препараты. Раннее окончание ПГТ может привести к рецидиву инфекции. Пациенты с хроническим диссеминированным кандидозом могут продолжать курс химиотерапии, включая аблационную терапию у реципиентов костного мозга [160].

#### Диссеминированный кандидоз кожи у новорожденных

Кандидоз новорожденных – это синдром, при котором имеет место распространенное поражение кожного покрова, обусловленное действием грибов рода *Candida*. Это заболевание считается результатом контаминации амниотической жидкости, у здоровых детей оно обычно ограничено кожей и отвечает на местную терапию Ам [164]. У недоношенных новорожденных, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении и длительным нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек процесс может перейти в инвазивный, приводя к гематогенной диссеминации [165].

У здоровых детей с нормальной массой тела при рождении возможна местная терапия. У пациентов с риском развития острой гематогенной или висцеральной диссеминации рекомендуется использовать те же препараты, что и при лечении острого гематогенного диссеминированного кандидоза. При отсутствии лечения возможно развитие острого диссеминированного кандидоза, который может закончиться летальным исходом.

Обычный АмВ в большинстве случаев достаточно хорошо переносится новорожденными. Флуконазол в данной ситуации изучен плохо. Фармакологические свойства флуконазола варьируют у маленьких детей в зависимости от их возраста, что приводит к трудностям с режимами его дозирования [89–91].

**Основные рекомендации.** Всем недоношенным и новорожденным с низкой массой тела при рождении, включая детей с длительным нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек с клиническими признаками диссеминированного кожного кандидоза, должна назначаться системная ПГТ. В качестве препарата выбора может быть использован обычный АмВ (0,5–1 мг/кг в сутки, общая доза 10–25 мг/кг) (В-III). Флуконазол может применяться в качестве альтернативного препарата (В-III).

#### Кандидоз мочевыводящих путей

Кандидоз мочевыводящей системы является гетерогенной группой заболеваний [166]. Наиболее частыми факторами риска кандидурии являются инструментальное вмешательство на мочевыводящих путях, предшествовавший прием антибактериальных препаратов и пожилой возраст пациента [167]. Однако у большинства пациентов выделение грибов рода *Candida* говорит только о колонизации. Целью лечения является эрадикация признаков и симптомов, связанных с инфекцией паренхимы мочевыводящих путей. У отдельных пациентов терапия может снизить риск восходящей инфекции или ее диссеминации. При кандидемии удаление катетера Фолея приводит к ликвидации кандидурии только у 20% пациентов. Однако при других видах катетеров кандидурия может быть ликвидирована у 40% [168] (В-III).

Препаратами выбора являются флуконазол внутрь или внутривенно, АмВ внутривенно или флуцитозин внутрь. При использовании ирригаций с АмВ терапия не эффективна в случае локализации поражения выше уровня мочевого пузыря.

В недавно завершившемся плацебо-контролируемом КИ было обнаружено, что при кандидурии флуконазол (200 мг в сутки в течение 14 дней) ускоряет время эрадикации возбудителя из мочи, но через 2 нед после завершения терапии частота отрицательных культур одинакова в обеих группах (~60% у катетеризированных пациентов и ~73% у некатетеризированных) [168]. Эффективность ПГТ кандидоза мочевыводящих путей также подтверждена недавно завершенным крупным многоцентровым проспективным исследованием [169]. У других пациентов (например, с обструктивной уропатией) кандидурия редко, но может быть источником диссеминированного процесса [170] или маркером острой гематогенной диссеминации [166]. Эти положения наиболее приемлемы для пациентов с нейтропенией, текущими или планируемыми инструментальными вмешательствами на мочевыводящих путях, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении.

**Основные рекомендации.** Определение клинической значимости кандидурии может быть достаточно сложным процессом [171]. Асимптоматическая кандидурия редко требует лечения (D-III), но она может быть единственным микробиологическим свидетельством диссеминированного кандидоза. Лечение кандидурии показано только пациентам с симптомами инфекции, с нейтропенией, новорожденным с низкой массой тела при рождении, пациентам после пересадки почки и пациентам, у которых планируется инструментальное вмешательство на мочевыводящих путях (B-III). Короткие курсы ПГТ не рекомендуются, наиболее высокая вероятность положительного исхода – при продолжительности лечения от 7 до 14 дней. Удаление стентов, катетеров Фолея позволяет быстрее достичь положительного эффекта. Возможно использование флуконазола (200 мг в сутки 7–14 дней) и АмВ (0,3–1,0 мг/кг в сутки от 1 до 7 дней) [172]. При отсутствии почечной недостаточности флуцитозин (25 мг/кг в сутки внутрь) может быть альтернативой для эрадикации не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* (C-III). Однако при использовании этого препарата в режиме монотерапии высока вероятность быстрого развития резистентности возбудителя [173]. Ирригации мочевого пузыря АмВ (50–200 мг/мл) могут временно приостановить кандидурию [174], но показаны редко, за исключением использования в составе диагностических процедур [175]. Даже при эффективной местной или системной терапии кандидурии частота рецидивов велика и часто связана с продолжающимся использованием мочевого катетера. Персистирующая кандидурия у иммунокомпрометированных пациентов требует проведения ультразвукового исследования или компьютерной томографии почек (C-III).

#### Кандидоз нижних дыхательных путей

Большинство исследований показали, что пневмония, вызванная грибами рода *Candida*, ассоциирована с высоким уровнем летальности пациентов с онкологическими заболеваниями [176]. Однако в связи с тем, что данные формы кандидозной инфекции встречаются крайне редко, полученные данные основаны на небольших исследованиях и отдельных случаях [177, 178]. В большинстве КИ в качестве терапии использовался АмВ, но менее тяжелые формы могут с успехом отвечать на терапию флуконазолом [179, 180]. Существуют две формы пневмонии, вызванной грибами рода *Candida*: первичная (после аспирации орофарингеального содержимого и исключительно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом) [176, 181, 182] и вторич-

ная (за счет гематогенной диссеминации с параллельным вовлечением других органов). Подтвержденный диагноз может быть поставлен только после проведения гистологического исследования. Наиболее вероятно колонизация дыхательных путей грибами рода *Candida* и/или контаминация респираторного секрета содержимым из ротоглотки, нежели развитие истинной кандидозной пневмонии, и диагноз кандидозной пневмонии, основанный только на микробиологических данных, часто ошибочен [183, 184] (B-III).

Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь. Нерациональное использование Ам у пациентов с трахеобронхиальной колонизацией или орофарингеальной контаминацией респираторного секрета может привести к селекции резистентных штаммов.

**Основные рекомендации.** У большинства пациентов с первичной кандидозной пневмонией и кандидозом гортани для лечения должен использоваться АмВ (0,7–1,0 мг/кг в сутки) (B-III). При вторичной пневмонии, связанной с гематогенным диссеминированием, необходимо использование принципов терапии гематогенного диссеминированного кандидоза. При кандидозном ларингите в менее тяжелых случаях альтернативным препаратом может быть флуконазол (B-III).

#### Кандидозный остеомиелит, артрит и медиастинит

Тяжелые исходы, проявляющиеся деформацией суставов и нарушением/потерей трудоспособности, при отсутствии лечения делают необходимым применение агрессивной хирургической тактики и ПГТ. Проявления кандидозного медиастинита могут быть мало выраженными и возникать достаточно поздно [185]. Хирургическая санация, биопсия и дренирование позволяют поставить более определенный гистопатологический и микробиологический диагноз до начала продолжительной терапии, которая требуется при данном типе кандидозной инфекции.

Проведено большое количество КИ, в большинстве из которых в качестве начальной терапии использовался внутривенно АмВ, иногда с последующим назначением курса азолового Ам. Несколько исследований свидетельствуют о возможности использования азолов в качестве препаратов первого выбора. После открытой или артроскопической санации полости сустава или постановки дренажа могут быть использованы АмВ (внутривенно) и флуконазол (внутривенно или внутрь).

**Основные рекомендации.** При остеомиелите необходимо сочетание хирургической санации по-

раженных локусов, особенно в случае остеомиелита позвоночника, на фоне ПГТ [186]. В качестве препарата выбора может быть использован АмВ (0,5–1,0 мг/кг в сутки в течение 6–10 нед) или флуконазол [187–192]. Введение обычного АмВ в костный матрикс безопасно и эффективно при осложненных формах [193]. Исходя из всего вышесказанного наиболее рациональной тактикой является хирургическая санация и назначение АмВ, в частности АмВ в качестве начальной терапии (2–3 нед) с последующим переходом на флуконазол с общей продолжительностью лечения от 6 до 12 месяцев (В-III).

При кандидозном артрите адекватный дренаж является важным для успешной терапии [194]. Лечение кандидозного артрита тазобедренного сустава требует открытого дренирования. Есть данные об успешном внутривенном использовании АмВ [195] и флуконазола в сочетании с адекватным дренированием полости сустава. Некоторые КИ свидетельствуют об эффективности изолированного применения флуконазола [196]. Так как парентеральное назначение этих препаратов создает достаточные концентрации в синовиальной жидкости, необходимость внутрисуставного введения препаратов вызывает сомнения. Для лечения требуются длительные курсы терапии, аналогичные таковым при остеомиелите (С-III).

Кандидозный артрит с вовлечением искусственного сустава обычно требует проведения артропластики [197, 198]. После успешной ликвидации очага инфекции и очищения полости сустава может быть поставлен новый протез (С-III).

При кандидозном медиастините должно быть применено хирургическое вмешательство с последующим назначением АмВ или флуконазола [185, 199] (С-III). Ирригация средостения АмВ не рекомендуется из-за опасности развития химического медиастинита. Для лечения требуются длительные курсы терапии, аналогичные таковым при остеомиелите (С-III).

### **Кандидозная желчного пузыря, поджелудочной железы и брюшины**

Целью лечения является эрадикация инфекции *Candida* spp. и предотвращение рецидивов. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутрь или внутривенно.

При заболевании, связанном с использованием катететров для перитонеального диализа, удаление катететров обычно необходимо для достижения эффекта от терапии [200–203]. АмВ и флуконазол могут быть успешно использованы для ПГТ [201–203].

Кандидозный перитонит может быть связан с хирургическим или травматическим повреждением стенки кишечника. К группам риска также относят пациентов после недавнего курса химиотерапии по поводу новообразований или иммуносупрессивной терапии после трансплантации и при воспалительных заболеваниях [204]. Грибы рода *Candida* нередко являются частью полимикробной этиологии данного заболевания и ПГТ показана, если они выделяются в составе полимикробной флоры, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [205–209]. При остром панкреонекрозе суперинфекция грибами рода *Candida* ассоциирована со значительным увеличением показателя летальности [210–213]. В последнем плацебо-контролируемом КИ флуконазол (400 мг в сутки) снижал вероятность развития кандидозного перитонита у хирургических пациентов с повторными перфорациями кишечника или несостоятельностью анастомозов [214]. Следует помнить, что рутинное использование ПГТ в отношении штаммов *Candida* после полной репарации повреждения/перфорации внутренних органов у относительно здоровых пациентов без признаков септического состояния не рекомендуется, так как может способствовать селекции резистентных штаммов.

**Основные рекомендации.** При поражении желчных путей следует механически восстановить нормальный пассаж желчи в сочетании с терапией АмВ или флуконазолом (С-III). Оба препарата создают достаточные концентрации в желчи и локальные инстилляции не требуются [215].

При катетер-ассоциированном перитоните необходимо удаление катетера и проведение системной ПГТ с использованием АмВ или флуконазола (В-III). Новый катетер может быть установлен только через 2 недели (В-III) [200]. Следует избегать интраперитонеального введения АмВ, так как оно сопровождается выраженным болевым синдромом, связанным с химическим перитонитом.

Кандидозный перитонит, обусловленный попаданием каловых масс в брюшную полость, требует хирургического вмешательства, дренажа и терапии АмВ или флуконазолом (С-III).

При перитоните необходимая продолжительность терапии до конца не ясна и должна опираться на скорость ответа пациента на проводимую терапию. В среднем требуется около 2–3 нед терапии. Хирургические пациенты с рецидивирующими перфорациями кишечника находятся в группе высокого риска развития кандидозного перитонита, избежать которого можно профилактическим назначением Ам (В-I).

### Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит и гнойный флебит

Несмотря на небольшое количество данных [216], основой для успешного лечения эндокардита, перикардита и гнойного флебита является сочетание хирургического вмешательства и ПГТ. Акцентируя внимание на клиническом случае, при котором стерилизация естественного клапана не наступила после 160 дней терапии обычным АмВ [217], удаление пораженных клапанов, резекция периферических вен и санация инфицированной полости перикарда необходимы для успешного лечения [218, 219]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутрь или внутривенно. Возможно добавление к АмВ флуцитозина.

Гнойный флебит с вовлечением центральных вен обычно отвечает на продолжительную терапию АмВ [220–222]. При гнойном тромбозе периферических вен необходима хирургическая резекция пораженных вен и ПГТ с использованием АмВ или флуконазола [223]. Необходимость назначения антикоагулянтов до конца не ясна. Кандидозный миокардит обычно является частью синдрома диссеминированного кандидоза, клинически не выражен и лечится как составная часть диссеминированной формы [224]. Кандидозный миокардит может стать причиной полной атриовентрикулярной блокады, требующей установки искусственного водителя ритма [225]. Следует помнить, что данные инфекции ассоциированы с высокими показателями заболеваемости и летальности, что требует придерживаться активной хирургической и терапевтической тактики [226].

**Основные рекомендации.** При поражении естественного и искусственного клапана сердца лечение должно включать в себя хирургическое удаление пораженного клапана. ПГТ проводится АмВ в максимально переносимых дозах в сочетании или без флуцитозина (В-III) при общей продолжительности лечения не менее 6 нед после хирургического вмешательства (С-III). Кандидозный эндокардит часто рецидивирует и требует тщательного наблюдения за пациентом в течение 1 года после операции [227]. Если удаление клапана невозможно, то рекомендуется длительная, возможно пожизненная супрессивная терапия флуконазолом (С-III) [216, 228, 229]. Описаны положительные исходы при использовании в качестве препаратов первого ряда флуконазола [105] и липосомального АмВ [230].

Кандидозный перикардит требует хирургической санации полости перикарда и/или резекции, в зависимости от распространенности процесса [231,

232]. Необходима длительная терапия АмВ [219] или флуконазолом (С-III).

При кандидозном гнойном тромбозе периферических вен необходима хирургическая резекция пораженных участков с последующим назначением АмВ в течение 2 нед (В-III). После резекции вен подходы к терапии аналогичны таковым при остром гематогенном диссеминированном кандидозе.

### Кандидозный менингит

Целью лечения является быстрое устранение признаков и симптомов инфекции и восстановление нормального неврологического статуса. ПГТ всегда должна продолжаться до нормализации всех показателей спинномозговой жидкости, нормализации рентгенологических данных и стабилизации неврологических функций.

Препаратами выбора являются АмВ или флуконазол внутривенно. Возможно присоединение к терапии АмВ флуцитозина.

Наибольшее количество данных представлены исследованиями обычного АмВ [233, 234]. Липосомальный АмВ был успешно использован у 5 из 6 новорожденных с кандидозным менингитом [235]. Флуцитозин часто присоединяется к терапии в связи с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [236]. Комбинация флуконазола и флуцитозина была успешно использована в 1 клиническом случае [237].

**Основные рекомендации.** В качестве начальной терапии возможно использование комбинации обычного АмВ (0,7–1,0 мг/кг в сутки) и флуцитозина (25 мг/кг 1 раз в сутки) (В-III). Доза флуцитозина должна быть откорректирована индивидуально для достижения сывороточных концентраций 40–60 мкг/мл [173]. Данных по использованию флуконазола при менингите недостаточно: он применялся после вышеуказанных препаратов или для длительной супрессивной терапии. В связи с тенденцией к рецидивам, лечение должно продолжаться минимум в течение 4 нед после исчезновения всех признаков и симптомов инфекционного процесса. Терапия кандидозного менингита, связанного с нейрохирургическими процедурами, должна включать удаление всех инородных материалов и устройств [238, 239].

### Кандидозный эндофтальмит

Целью лечения является ликвидация опасных для зрительной функции повреждений.

Наиболее часто препаратом выбора является внутривенный АмВ [240, 241]. Имеются сообщения также об эффективности флуконазола при перо-

ральном и внутривенном применении [242]. Флуцитозин используется в комбинации с АмВ. Применение липидного комплекса АмВ (4,5 мг/кг в сутки в течение 6 нед) в сочетании с витрэктомией сопровождалось хорошим результатом в одном случае [243]. Витрэктомия в некоторых случаях способствует сохранению зрения. Роль введения препаратов в стекловидное тело до конца не ясна.

Несколько сообщений об отдельных и групповых случаях свидетельствуют о том, что обычный АмВ, его комбинация с флуцитозином и флуконазол могут быть эффективными. Тестирование на основе ПЦР-диагностики может быть полезным для подтверждения диагноза [244, 245]. Роль витрэктомии при лечении до конца не ясна, но в последнем исследовании при эндофтальмите, вызванном *C. albicans*, было показано, что ранняя витрэктомия в сочетании с ПГТ наиболее часто приводит к положительному исходу и сохранению зрения [246].

**Основные рекомендации.** Все пациенты с кандидемией должны пройти, по крайней мере, одно офтальмологическое обследование, желательно квалифицированным специалистом (А-II). Наибольший опыт лечения связан с АмВ, часто в комбинации с флуцитозином (В-III). Флуконазол рекомендуется для последующей терапии (В-III). Для создания оптимальных концентраций в глазном яблоке необходимо использование максимальных доз АмВ. Лечение следует продолжать до полного исчезновения признаков заболевания или четкой стабилизации состояния. Длительность терапии составляет 6–12 нед.

При эндофтальмите неизвестной этиологии рекомендовано проведение диагностической пункции стекловидного тела с исследованием аспирата. Если обнаружены грибковые элементы, рекомендуется назначение инстилляций АмВ. Польза витрэктомии в больших КИ не изучена. Экстраполируя данные из исследований по бактериальному менингиту [247, 248] и отдельных сообщений о кандидозном эндофтальмите [246], можно предположить, что ранняя витрэктомия и интраокулярное введение АмВ может быть использовано у пациентов со значимой потерей зрения.

### Кандидоз кожи и слизистых оболочек (кроме генитального)

**Орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода.** Целью лечения является ликвидация признаков и симптомов заболевания и предотвращение рецидивов.

Местные азолы (клотримазол), пероральные азолы (флуконазол, кетоконазол, итраконазол) или пероральные полиены (нистатин или АмВ внутрь)

обычно эффективны при лечении орофарингеального кандидоза. При рефрактерных или рецидивирующих инфекциях могут быть использованы азолы (кетоконазол, флуконазол или раствор итраконазола), суспензия АмВ, каспофунгин внутривенно или АмВ внутривенно (при отсутствии ответа на другие АмВ).

При лечении кандидоза пищевода местная терапия неэффективна. Азолы (флуконазол, раствор итраконазола или вориконазол), каспофунгин внутривенно или АмВ внутривенно эффективны при лечении данного заболевания. У пациентов с затрудненным глотанием должна использоваться парентеральная терапия.

Проведено большое число рандомизированных проспективных КИ по оценке терапии орофарингеального кандидоза у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией. Большинство пациентов отвечали на начальную терапию местными препаратами [249–251]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией симптоматические рецидивы могут возникать быстрее при использовании местной терапии, нежели флуконазола [249], хотя развитие резистентности характерно для обоих режимов [252]. Флуконазол эффективнее кетоконазола [253]. Итраконазол в капсулах эквивалентен по эффективности кетоконазолу [254]. Раствор итраконазола лучше абсорбируется нежели капсулы [255] и сравним по эффективности с флуконазолом [256–258]. Дозировки раствора итраконазола, равные 2,5 мг/кг 2 раза в сутки, рекомендованы как наиболее подходящие для лечения орофарингеального кандидоза у детей в возрасте  $\geq 5$  лет [96]. Местный эффект растворов для перорального применения может быть также клинически полезен, как и эффекты, связанные с его абсорбцией [259, 260].

Рецидивирующие инфекции наиболее часто возникают у пациентов с иммуносупрессией, особенно при СПИДе. Длительная супрессивная терапия флуконазолом эффективна для предотвращения орофарингеального кандидоза у пациентов со СПИДом [32, 261–263] и новообразованиями [264]. В одном КИ было обнаружено, что флуконазол в дозе 200 мг в сутки был эффективнее 400 мг в неделю с точки зрения предотвращения случаев орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов [262]. Длительная супрессивная терапия флуконазолом у пациентов с ВИЧ-инфекцией снижает частоту инвазивных микозов, но не влияет на общую выживаемость [32, 261–263].

Пероральные полиены, такие как АмВ или нистатин, менее эффективны, чем флуконазол, при их применении для предотвращения данных инфекций [265]. В плацебо-контролируемом исследова-

нии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [266] итраконазол (200 мг в сутки) показал одинаковую с плацебо эффективность по предотвращению развития кандидоза слизистых оболочек. Однако во втором исследовании было выявлено, что итраконазол (200 мг в сутки) был эффективен в качестве супрессивной терапии в течение 6 мес после лечения орального или эзофагального кандидоза [267]. От 64 до 80% пациентов с инфекциями, рефрактерными к флуконазолу, отвечают на лечение раствором итраконазола [268–270]. Возможной альтернативой является внутривенное использование каспофунгина [58]. АмВ внутрь или внутривенно также эффективен у некоторых пациентов [271]. В отдельных случаях внутривенная ПГТ может быть сокращена за счет использования гамма-интерферона или колониестимулирующих факторов в сочетании с пероральными АМ [272, 273].

Большая часть информации, касающейся микробиологии кандидоза пищевода, экстраполирована из исследований по орофарингеальному кандидозу. Известно, что у пациентов со СПИДом или раком пищевода *C. albicans* остается наиболее частым возбудителем [274, 275]. Наличие орофарингеального кандидоза и симптомов эзофагита (дисфагия или одиофагия) являются предвестниками кандидоза пищевода [276]. У большинства пациентов с кандидозом пищевода наблюдается разрешение симптомов через 7 дней после начала терапии [277]. Флуконазол эффективнее кетоконазола, итраконазола (капсулы) и флуцитозина при лечении кандидоза пищевода [278–280]. Капсулы итраконазола в сочетании с флуцитозином сходны по эффективности с флуконазолом [281]. Эффективность раствора итраконазола сравнима с таковой флуконазола [282]. Вориконазол (200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) имеет аналогичную флуконазолу (400 мг внутрь нагрузочная доза, затем 200 мг в сутки в течение 15 дней) эффективность, но большее число нежелательных явлений [46]. Вориконазол эффективен при лечении случаев, рефрактерных к флуконазолу [48]. Также эффективно внутривенное назначение АмВ [283]. Каспофунгин показал эффективность и переносимость, аналогичные таковым флуконазола [58, 59, 66], включая хороший ответ при эпизодах инфекции, резистентной к данному АМ [61]. У пациентов с поздними стадиями СПИДа рецидивирующие инфекции являются обычным явлением [284] и длительная супрессивная терапия флуконазолом (100 мг в сутки) эффективна для их предотвращения [285].

При сочетании орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода в подавляющем большинстве случаев выделяется *C. albicans* в виде монокульту-

ры или микст-инфекции [250]. Однако описаны случаи симптоматической инфекции, вызванной *C. glabrata* и *C. krusei* [268]. До начала эпохи высокоактивной антиретровирусной терапии штаммы, устойчивые к азоловым препаратам, были ассоциированы с предшествующим использованием азолов, особенно флуконазола внутрь, и уровнем CD4 клеток  $<50$  в  $1 \text{ мм}^3$  [286]. Было выявлено, что уровень формирования резистентности к флуконазолу был одинаков как у лиц, получавших длительную супрессивную терапию, так и у пациентов с его эпизодическим приемом [263]. Данные по чувствительности к АМ можно использовать в качестве предиктора клинического ответа на терапию флуконазолом и итраконазолом [30]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией проведение антиретровирусной терапии было ассоциировано со снижением уровня носительства *C. albicans* и частоты симптоматических эпизодов орофарингеального кандидоза [287].

**Основные рекомендации.** Для лечения первого эпизода орофарингеального кандидоза могут быть использованы клотримазол (местно по 1 таблетке 5 раз в сутки) или нистатин (в виде суспензии 100 000 ЕД/мл или ароматизированные пастилки по 200 000 ЕД) (В-II). Флуконазол для приема внутрь (100 мг в сутки в течение 7–14 дней) также эффективен, а по некоторым данным превосходит эффективность местной терапии (А-I). Раствор итраконазола (200 мг в сутки в течение 7–14 дней) имеет сходную с флуконазолом эффективность (А-I).

Обычно пациенты достаточно хорошо переносят повторные эпизоды орофарингеального кандидоза, особенно при невысокой их частоте (А-I). Супрессивная терапия эффективна для предупреждения рецидивов инфекции (А-I).

Орофарингеальный кандидоз, рефрактерный к использованию флуконазола, может отвечать на терапию итраконазолом ( $\geq 200$  мг в сутки, предпочтительно в форме раствора) примерно в двух третях случаев (А-II). Оральная суспензия АмВ (100 мг/мл, по 1 мл 1 раз в сутки) иногда эффективна у пациентов, не отвечающих на терапию итраконазолом (В-II). Каспофунгин (50 мг в сутки) и АмВ при внутривенном введении ( $\geq 0,3$  мг/кг в сутки) обычно эффективны и могут быть использованы у пациентов с рефрактерными формами заболеваний (В-II). Инфекция, связанная с наличием зубных протезов, может потребовать их тщательной и расширенной дезинфекции для окончательного излечения [288–290].

Для эффективного лечения кандидоза пищевода необходима системная терапия (В-II). Высокоэффективны 14–21-дневные курсы флуконазола (100 мг в сутки внутрь) и раствора итраконазола

(200 мг в сутки внутрь) (А-I). Кетоконазол и итраконазол в виде капсул менее эффективны в связи с их вариабельной биодоступностью (А-I). Вориконазол эффективен как и флуконазол, но связан с несколько большим числом нежелательных реакций при его использовании (А-I). Каспофунгин (50 мг в сутки внутривенно) имеет одинаковую с флуконазолом и АмВ эффективность (А-I). Супрессивная терапия может быть использована у пациентов с тяжелыми рецидивирующими инфекциями (А-II). При кандидозе пищевода, рефрактерном к терапии флуконазолом, может быть применен итраконазол в виде раствора ( $\geq 200$  мг в сутки внутрь), вориконазол (200 мг 2 раза в сутки внутрь) и каспофунгин (50 мг в сутки) (А-II). Внутривенный АмВ (0,3–0,7 мг/кг в сутки) также может быть использован при рефрактерных случаях (В-II).

**Кандидозный онихомикоз.** Несмотря на то что обычно онихомикоз вызывается дерматофитами, грибы рода *Candida* также могут выступать в качестве этиологического агента [291]. Местная терапия, как правило, неэффективна [292]. Ранее широко применявшийся гризеофульвин в настоящее время вытеснен более эффективными препаратами, в частности тербинафином и итраконазолом [293]. При кандидозном онихомикозе тербинафин имеет ограниченную и непредсказуемую активность *in vitro* [294, 295] и не сопровождается высокой клинической эффективностью [296]. Хотя количество данных по итраконазолу очень невелико, можно говорить о том, что терапия итраконазолом обычно сопровождается положительным ответом [297, 298]. Итраконазол (200 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, затем ежемесячно в течение 3–4 мес) является наиболее приемлемым препаратом (А-II).

**Кандидоз кожи и паронихия.** Первичная инфекция кожи обычно возникает в межпальцевых складках, особенно у пациентов с диабетом и ожирением. Местные азолы и полиены, включая клотримазол, миконазол и нистатин, являются эффективными для их лечения. Очень важно сохранять область поражения сухой. При паронихии наиболее важным в лечении является дренирование.

**Кандидоз молочных желез.** Несмотря на недостаток клинических данных и микробиологических критериев, при появлении болей в области соска или груди у кормящих матерей одной из причин может быть инфицирование *Candida* spp. [299]. Классические признаки мастита при этом отсутствуют (включая лихорадку), и находки при локальном обследовании малоинформативны [300]. Боли как правило усиливаются при кормлении. У ребенка может не быть клинических признаков кандидоза кожи или слизистых оболочек. При микробиоло-

гическом исследовании чаще выделяется бактериальная флора [300, 301], реже – *C. albicans* [300]. Истинная причина болевого синдрома не ясна, но лечение матери и ребенка Ам, по данным некоторых исследований, приводит к улучшению состояния [302, 303]. Оптимальные диагностические критерии и подходы к терапии не установлены, но местное использование нистатина и флуконазола внутрь безопасно для детей [304–306] и может быть выбрано в качестве лечения для матери и ребенка, если есть клиническая вероятность кандидоза.

**Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.** Персистирующие иммунологические дефекты, особенно у пациентов со СПИДом, приводят к хроническому кандидозу кожи и слизистых оболочек, требующему длительного лечения [307]. Необходимо применение системных Ам и большинство из них, включая кетоконазол, флуконазол и итраконазол, достаточно эффективны [307, 308]. Используемые дозировки аналогичны таковым при других формах кандидоза кожи и слизистых. Как и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, описаны случаи развития резистентности кандид к данным препаратам [309, 310].

#### Вагинальный кандидоз

Целью лечения является быстрая и полная ликвидация признаков и симптомов вульвовагинита и предотвращение рецидивов. Следует стремиться к разрешению признаков и симптомов вагинита через 48–72 ч после начала терапии и эрадикации грибов на 4–7-й день после начала лечения.

Самодиагностика вагинального кандидоза ненадежна. Неправильный диагноз может привести к избыточному использованию местных Ам с последующим риском развития контактного дерматита.

В большом количестве двойных слепых рандомизированных КИ продемонстрирована эффективность многих Ам [311–314], в частности местных азолов (1–7 дней, клотримазол, буптоконазол, миконазол, тиоконазол, терконазол), нистатина (100 000 ЕД в сутки в течение 7–14 дней), пероральных азолов (кетоконазол по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки в первый день, затем 200 мг 1 раз в сутки 3 дня; флуконазол 150 мг однократно) [311].

**Основные рекомендации.** Среди вагинальных кандидозов выделяют осложненные и неосложненные формы [315]. Неосложненный вагинит наблюдается примерно у 90% пациенток и отвечает на короткие курсы пероральной или местной ПГТ, включая однодозовые режимы (А-I). Осложненные вагиниты наблюдаются приблизительно у 10% пациенток и требуют минимум 7 дней терапии в виде местных форм препаратов, назначаемых ежедневно,

или двукратного приема флуконазола в дозе 150 мг с перерывом 72 ч [314] (А-I). Терапия азолами менее эффективна в случае выделения не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* (В-III). Инфекции, вызванные *C. glabrata*, *C. krusei* [316] и другими не-*albicans* штаммами, обычно реагируют на местную терапию борной кислотой (600 мг в сутки в течение 14 дней) (В-II) или флуцитозином (В-II). Штаммы *C. albicans*, резистентные к азолам, встречаются крайне редко [317].

Рецидивирующий вагинит обычно вызывается штаммами *C. albicans*, чувствительными к азолам. После установления контроля над факторами риска (например, диабет) может быть предпринята начальная терапия в течение 2 нед местными или пероральными азолами с последующим переходом на поддерживающий режим продолжительностью 6 мес. В качестве препарата для поддерживающей терапии может быть выбран флуконазол (150 мг 1 раз в неделю) [318], кетоконазол (100 мг в сутки) [319], итраконазол (100 мг в сутки) или ежедневное использование местных азолов (А-I). Длительное применение флуконазола у пациенток с ВИЧ-инфекцией ассоциировано с увеличением селекции не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* [320], однако клиническая значимость этого явления до конца не ясна.

## V. ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА

### Пациенты с ВИЧ-инфекцией

См. выше раздел Орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода.

### Пациенты с нейтропенией

Целью профилактического использования АМ является предупреждение развития системных грибковых инфекций в группах высокого риска.

Рандомизированные проспективные плацебо-контролируемые КИ показали, что системные АМ могут снизить количество случаев развития поверхностных или инвазивных кандидозов у пациентов группы высокого риска [321]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь, итраконазол внутривенно или внутрь. Наилучшие данные продемонстрированы при сравнении флуконазола (400 мг в сутки) и плацебо при профилактическом применении у пациентов после трансплантации костного мозга [322, 323] и/или пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу острого лейкоза [324]. Итраконазол (2,5 мг/кг каждые 12 ч внутрь) был одинаков по эффективности с флуконазолом (100 мг в сутки), но превзошел его по предотвращению слу-

чаев аспергиллеза при использовании у пациентов, находящихся на химиотерапии или после трансплантации костного мозга [325]. Микафунгин (50 мг в сутки внутривенно на период нейтропении) уменьшал количество случаев эмпирического использования АмВ, что было сравнимо с группой флуконазола (400 мг в сутки), при профилактике в период нейтропении у пациентов после трансплантации костного мозга и был ассоциирован с тенденцией к уменьшению числа случаев аспергиллеза [69]. Профилактика у пациентов после трансплантации костного мозга в одном КИ была ассоциирована со значительным снижением показателей летальности [322, 326].

**Основные рекомендации.** Флуконазол (400 мг в сутки) или раствор итраконазола (2,5 мг/кг каждые 12 ч внутрь) являются адекватными схемами профилактической терапии для пациентов группы высокого риска развития инвазивного кандидоза (А-I). Не зарегистрированный на сегодняшний день микафунгин демонстрирует высокую активность по результатам недавно проведенного сравнительного КИ [69] и может быть препаратом выбора для профилактики грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией. Эта группа может включать пациентов, получающих стандартную химиотерапию по поводу острого миелолейкоза, после аллогенной трансплантации костного мозга или аутогенной трансплантации у пациентов высокого риска. Однако важно понимать, что среди данной популяции как онкологические заболевания, так и трансплантация костного мозга сопровождаются разной степенью риска и выбор профилактической тактики должен также основываться на локальных данных, особенностях проведения химиотерапии и проч. [327–329]. Оптимальная продолжительность профилактики неизвестна, но как минимум она должна применяться в течение всего периода нейтропении.

### Пациенты после трансплантации органов

Целью назначения ППП является предотвращение развития инвазивных грибковых инфекций в период их повышенного риска.

Пациенты перед трансплантацией печени, имеющие 2 фактора риска и более (например, повторная трансплантация, уровень креатинина сыворотки более 2,0 мг/дл, холедохоеюностомия, интраоперационное введение более 40 ед препаратов крови, колонизация грибами менее, чем за 2 дня до трансплантации или более чем через 3 дня после нее), находятся в группе высокого риска развития инвазивных грибковых инфекций, особенно инвазивного кандидоза [330–332]. Пациенты без выше-

указанных факторов относятся к группе низкого риска [333]. АмВ (10–20 мг в сутки в ретроспективном обзорном исследовании [334]), липосомальный АмВ (1 мг/кг в сутки в ретроспективном рандомизированном исследовании в сравнении с плацебо [335]) и флуконазол (100 мг в сутки в ретроспективном обзорном исследовании [336], 100 мг в сутки в проспективном рандомизированном КИ в сравнении с нистатином [337] и 400 мг в сутки в проспективном рандомизированном исследовании в сравнении с плацебо [338]) снижали число эпизодов инвазивной грибковой инфекции. Наиболее крупным и показательным было исследование, проведенное Winston и соавт. [338], в котором флуконазол (400 мг в сутки) уменьшал количество эпизодов грибковых инфекций, включая поверхностные формы с 23% до 6% ( $p < 0,001$ ).

Риск развития кандидоза среди пациентов после трансплантации поджелудочной железы ниже, чем у пациентов после трансплантации печени. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 445 последовательных пациентов, было выявлено, что в группе получавших флуконазол для профилактики (400 мг в сутки) частота интраабдоминальной грибковой инфекции составила 6% против 10% пациентов, которые не получали данный препарат [339]. Также было отмечено улучшение показателя выживаемости через год после трансплантации среди пациентов, у которых не было инфекции.

Данные по небольшому количеству пациентов после трансплантации тонкого кишечника зафиксировали 20 случаев инвазивной грибковой инфекции среди 29 пациентов после трансплантации, 16 из которых были вызваны грибами рода *Candida* [340], что подтверждает потенциальную пользу профилактики. Риск инвазивного кандидоза после трансплантации других внутренних органов незначителен для рекомендации профилактического назначения АмВ [341]. Нерациональное профилактическое использование препаратов у пациентов с

низким риском может приводить к селекции резистентных штаммов.

**Основные рекомендации.** Пациенты после трансплантации печени относятся к группе высокого риска и должны получать профилактическую ПГТ в ранний послеоперационный период (А-I).

### Пациенты в ОРИТ

Целью назначения ПГП является предотвращение развития инвазивных грибковых инфекций в период повышенного риска их развития.

Профилактика может быть необходима в стационарах, где, несмотря на жесткие меры по инфекционному контролю, отмечается высокая заболеваемость [342]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь. Флуконазол внутрь (400 мг в сутки) снижает число инвазивных кандидозов у некоторых взрослых пациентов в хирургических ОРИТ с предполагаемой продолжительностью пребывания не менее 3 дней [343]. У недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г терапия флуконазолом в течение 6 недель (3 мг/кг внутривенно каждый третий день в течение первых 2 недель жизни, затем через день в течение третьей и четвертой недель и затем ежедневно в течение пятой и шестой недель жизни) снижала количество эпизодов инвазивного кандидоза с 20% до 0% ( $p = 0,008$ ) [344]. Профилактика флуконазолом (400 мг в сутки) снижает количество кандидозных перитонитов у пациентов с рецидивирующей перфорацией кишечника [214].

**Основные рекомендации.** Медицинские учреждения с высокой распространенностью инвазивного кандидоза во взрослых или детских ОРИТ, помимо мер по инфекционному контролю, должны применять профилактику флуконазолом у отобранных в соответствии с клиническими и микробиологическими данными пациентов (факторы риска, предполагаемый возбудитель, предшествующее использование антимикотиков и т.д.) (А-I).

Список литературы к статье размещен на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)