

Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)

Б.З. Белоцерковский, Е.Б. Гельфанд, А.О. Быков, О.А. Мамонтова, Д.Н. Проценко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Борис Зиновьевич Белоцерковский belotserkovskii@mail.ru

Данный обзор посвящен практическим аспектам антифунгальной профилактики и терапии у хирургических пациентов. Подробно рассматриваются эпидемиология и факторы риска развития инвазивного кандидоза, приведены актуальные данные по этиологической структуре грибковых инфекций у пациентов в критических состояниях, отражены сведения по чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам. Авторы обзора отмечают ограничения культуральных и некультуральных методов диагностики инвазивного кандидоза, подчеркивая важность анализа имеющихся у пациента факторов риска в сочетании с комплексной оценкой клинических и лабораторных данных для своевременного назначения адекватного антифунгального лечения. В обзоре дана краткая характеристика доступных в настоящее время антимикотиков: полиенов, триазолов и эхинокандинов, приведены доказательные данные о преимуществах анидулафунгина, не имеющего лекарственных взаимодействий и не оказывающего отрицательного влияния на функции печени и почек. В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями рассмотрены показания для назначения противогрибковых препаратов в отделениях реанимации хирургического профиля. Охарактеризована когорта пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, нуждающихся в профилактическом и эмпирическом назначении антимикотиков, обоснована необходимость применения эхинокандинов для целенаправленной терапии инвазивного кандидоза.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, отделение реанимации и интенсивной терапии, эхинокандины, анидулафунгин

Для цитирования: Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Быков А.О. и др. Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):11–20.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-11-20

Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review)

B.Z. Belotserkovskiy, E.B. Gelfand, A.O. Bykov, O.A. Mamontova, D.N. Protsenko

*Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia*

*This review focuses on the practical aspects of prevention and treatment of fungal infections in surgical patients. It covers epidemiology and risk factors for invasive candidiasis, updates on the etiological structure of fungal infections in patients in critical conditions, and provides the information on drug sensitivity of *Candida* species. The authors discuss the limitations of cultural and non-cultural diagnostic methods used in invasive candidiasis, emphasizing the importance of analyzing the existing risk factors in combination with a comprehensive assessment of clinical and laboratory data for timely initiation of adequate antifungal therapy. The review provides a brief description of currently available antimicrobials, including polyenes, triazoles, and echinocandins. It also describes the benefits of anidulafungin, which does not interact with other drugs and has no negative effect on the liver and kidney. The article also covers indications for antifungal agents in surgical intensive care units in accordance with international and Russian guidelines. A cohort of patients with abdominal diseases requiring preventive and empirical treatment with antimicrobials is described. In additions to that, the manuscript contains a rationale for the use of echinocandins in targeted therapy of invasive candidiasis.*

Key words: *invasive candidiasis, intensive care unit, echinocandins, anidulafungin*

For citation: *Belotserkovskiy B.Z., Gelfand E.B., Bykov A.O. et al. Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):11–20.*

Инвазивный кандидоз в отделении реанимации и интенсивной терапии: распространенность, факторы риска, этиология, клиническое значение

Частота развития инвазивного кандидоза у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 10–20 раз выше, чем в отделениях общего профиля [1–3], и составляет от 0,3 до 10 % (в среднем 0,7 %) в зависимости от специализации отделения [4]. Инвазивные грибковые инфекции у пациентов хирургических ОРИТ увеличивают продолжительность госпитализации и ухудшают результаты лечения [5, 6]. Рост заболеваемости грибковыми инфекциями в ОРИТ связан с увеличением доли иммунокомпрометированных и пожилых пациентов, широким применением инвазивных методик и приспособлений (катетеры, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), заместительная почечная терапия и т.д.) [7].

К наиболее значимым факторам риска развития инвазивного кандидоза относят операции на органах брюшной полости, перитонит, операции на мочевыводящих путях у пациентов с кандидурией, ожоги, использование антибиотиков широкого спектра действия, наличие центрального венозного катетера и прочих инвазивных приспособлений, парентеральное питание, многократные гемотрансфузии, продленную ИВЛ, проведение заместительной почечной терапии, длительное пребывание в ОРИТ, обширные травмы, почечную недостаточность, иммуносупрессию, сахарный диабет, высокую тяжесть состояния, а также колонизацию грибами рода *Candida* [8–12].

Раннюю диагностику затрудняет неспецифичность симптомов, зачастую неотличимых от проявлений бактериальных инфекций, а также недостаточная чувстви-

тельность доступных диагностических методов. По данным международного исследования EРISII, выполненного в 2007 г. (9,3 % пациентов были включены в исследование в РФ), на долю грибов приходилось около 20 % всех возбудителей, выделенных от пациентов ОРИТ. *Candida* spp. были самым распространенным возбудителем грибковых инфекций – к этому роду относились 88 % выделенных от пациентов ОРИТ грибов [2].

Группа С.В. Яковлева изучила этиологию нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях РФ. Исследование было выполнено в 2013 г., в нем приняли участие 32 медицинских центра из 32 городов. Доля *Candida* spp. в микробиологическом спектре нозокомиальных инфекций составила 8,6 % [13].

Атрибутивная летальность при грибковых инфекциях, по данным разных авторов, весьма высока и достигает 49–71 %, что не в последнюю очередь связано с задержкой назначения адекватной терапии [14–16].

В последние годы все большее место в этиологическом спектре грибковых инфекций занимают виды *Candida* не-*albicans*, наиболее часто – *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* [8–11, 17–19].

Изменение микологической структуры инвазивного кандидоза отчасти связано с селекцией менее чувствительных видов и штаммов на фоне широкого повсеместного применения флуконазола в качестве препарата для лечения и профилактики грибковых инфекций [20].

Установлено, что применение триазолов в анамнезе существенно повышает риск инфицирования *Candida* spp., устойчивыми к флуконазолу [21] (рис. 1).

Отмечено, что чувствительность кандид к триазолам несколько ниже в хирургических ОРИТ, чем в те

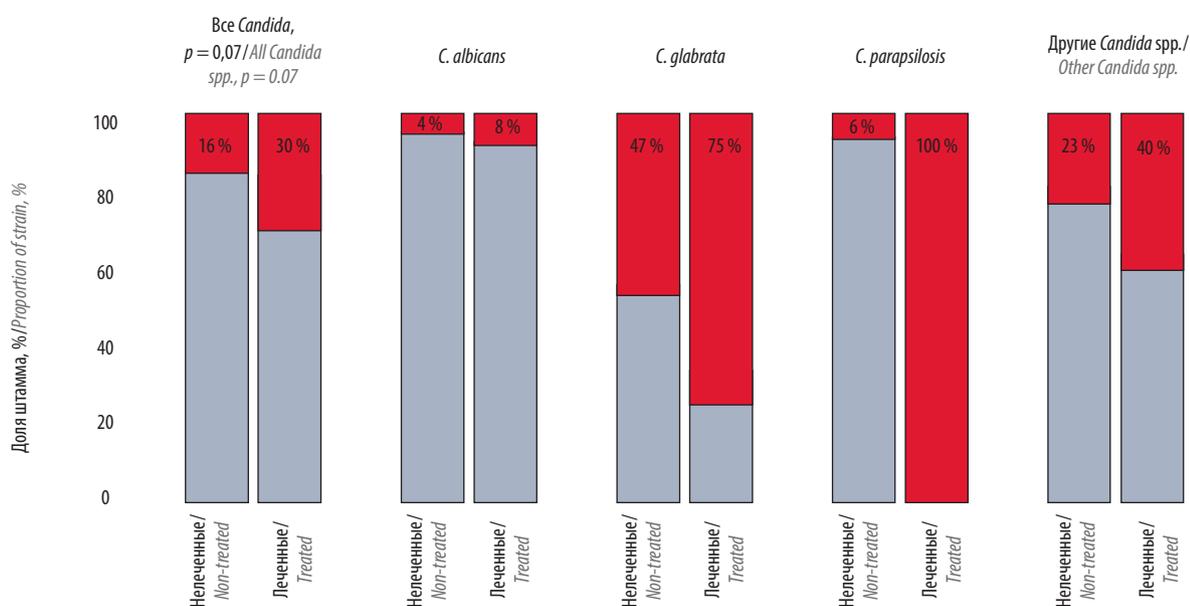


Рис. 1. Данные по устойчивости выделенных *Candida* spp. к флуконазолу *in vitro*, *n* = 210 [21]

Fig. 1. Results of *in vitro* drug susceptibility testing of isolated *Candida* spp. to fluconazole, *n* = 210 [21]

рапевтических. По данным 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk, выполненного в РФ, чувствительность к флуконазолу и вориконазолу в хирургических ОРИТ составила 76 и 83 %, а в терапевтических ОРИТ — 96 и 97 % соответственно [22].

Диагностика

Клинические проявления инвазивных микозов, к наиболее типичным из которых относят лихорадку, рефрактерную к антибиотикотерапии, синдромы полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, практически не отличаются от симптомов бактериальных инфекций, а факторы риска совпадают с факторами риска инфицирования полирезистентными бактериями. Указанные обстоятельства затрудняют своевременную диагностику грибковых инфекций, что неизбежно приводит к позднему назначению необходимой терапии и ухудшает результаты лечения [23]. Чувствительность культуральных методов при инвазивных микозах достигает 70 %, однако они дают положительный ответ достаточно поздно [24–26]. Для выявления кандидемии требуется повторное взятие значительных объемов крови.

Существующие в настоящее время культуральные и некультуральные методы диагностики микозов недостаточно чувствительны и специфичны, требуют длительного времени для получения результата, причем большинство из них в настоящее время недоступны в РФ. Лабораторное подтверждение инвазивных микозов с помощью инвазивных способов ограничено глубокой локализацией очагов, высоким риском кровотечения и тяжестью состояния пациента. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. В результате признаки инвазивных микозов выявляют слишком поздно, в то время как грибковые инфекции отличаются быстрым и агрессивным течением. Ключевую роль при подозрении на инвазивный микоз играет своевременное назначение адекватного антифунгального лечения, для которого необходим анализ имеющихся у пациента факторов риска в сочетании с комплексной оценкой клинических и лабораторных данных.

Противогрибковые препараты

Амфотерицин. Амфотерицин В длительное время рассматривали в качестве «золотого стандарта» препаратов для лечения инвазивных грибковых инфекций. Этот полиен связывается с эргостеролом клеточной мембраны, что приводит к нарушению ее целостности, утечке цитоплазмы и гибели грибковой клетки. К амфотерицину В чувствительны все виды грибов рода *Candida* (за исключением *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*), зигомицеты, аспергиллы и криптококки [27]. Резистентность к амфотерицину В развивается редко, однако в ряде случаев отмечают повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

в отношении *C. glabrata* и *C. krusei* [28]. Для снижения токсичности амфотерицина В, включая развитие острой почечной недостаточности, были разработаны его производные. Применение липидных форм характеризуется высокой микробиологической и клинической эффективностью, низким потенциалом индукции резистентности и более редким развитием нежелательных явлений, в особенности нефротоксичности [29].

Азолы. К этой группе препаратов относят итраконазол, флуконазол, вориконазол и позаконазол. Азолы угнетают синтез эргостерола клеточной мембраны. Флуконазол, в отличие от итраконазола и вориконазола, неактивен в отношении аспергилл. Зигомицеты также нечувствительны ко всем азолам, за исключением позаконазола [27]. Флуконазол является ингибитором цитохрома CYP3A4 и по этой причине обладает высоким потенциалом лекарственного взаимодействия, в особенности с иммуносупрессантами, такими как циклоспорин и такролимус. Следует отметить повышение концентрации варфарина, бензодиазепинов и фенитоина у пациентов, получающих также и флуконазол.

Вориконазол — азол II поколения с более широким по сравнению с флуконазолом спектром активности, является препаратом выбора при инвазивном аспергиллезе. Не следует назначать вориконазол при выделении резистентных к флуконазолу штаммов *Candida* spp. эмпирически в связи с наличием перекрестной резистентности. Режим введения вориконазола требует назначения нагрузочной дозы. Фармакокинетика препарата нелинейна в связи с насыщением метаболизма. Форма вориконазола для приема *per os* обладает высокой биодоступностью (>90 %) и может быть назначена пациентам с почечной недостаточностью. Вориконазол является как субстратом, так и ингибитором цитохромов системы P450 CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, что приводит к повышению концентраций варфарина, бензодиазепинов, циклоспорина и такролимуса при совместном назначении с ним [30].

Эхинокандины. Это современный класс противогрибковых средств, ингибирующих синтез β -(1-3)-D-глюкана, компонента клеточной стенки грибов. Поскольку глюкансинтаза отсутствует у млекопитающих, эхинокандины обладают благоприятным профилем безопасности. Все 3 представителя класса эхинокандинов — каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин — назначают в виде внутривенной инфузии 1 раз в сутки.

Спектр антифунгальной активности эхинокандинов включает все виды кандид и аспергилл. Считают, что на кандиды эхинокандины действуют фунгицидно, а на аспергиллы — фунгистатически. Эхинокандины не обладают активностью в отношении зигомицет, криптококков и плесневых грибов, за исключением аспергилл [31]. Установлено, что все эхинокандины имеют низкие МИК в отношении

кандид, включая *C. glabrata* и *C. krusei*, лишь *C. parapsilosis* характеризуется повышенным значением этого показателя [31]. Эхинокандины создают терапевтические концентрации во всех тканях и биологических жидкостях, за исключением центральной нервной системы, глазного яблока и мочи. Установлено, что эхинокандины являются хорошо переносимыми и безопасными препаратами. Лишь при длительном использовании микафунгина в высоких дозах в эксперименте у крыс наблюдали развитие опухолей печени, что было отмечено в соответствующем предостережении Европейского медицинского агентства [32].

Опубликованы сообщения о различной активности эхинокандинов в отношении возбудителей грибковых инфекций, терапия которых оказалась неэффективной. V. Moudgal и соавт. определили активность анидулафунгина и микафунгина в отношении штаммов *C. parapsilosis*, последовательно выделенных от пациента, безуспешно леченного каспофунгином [33]. Авторы наблюдали рост МИК каспофунгина и микафунгина с 2 и 8 мкг/мл соответственно до 16 мкг/мл, в то время как МИК анидулафунгина практически не изменилась (1 и 2 мкг/мл). Высокое значение МИК каспофунгина и микафунгина (но не анидулафунгина!) в отношении штамма *C. parapsilosis*, выделенного от пациента с ожогами, отметили также M.A. Ghannoum и соавт. [34]. N.P. Wiederhold и соавт. сообщили, что МИК каспофунгина в отношении *C. glabrata* была повышена до 8–64 мкг/мл, в то время как МИК анидулафунгина оставалась на уровне 2–4 мкг/мл [35].

Установлено, что эхинокандины различаются по фунгицидной активности. Оказалось, что анидулафунгин в концентрации, равной МИК, вызывает гибель популяции *C. albicans* в течение 6 ч. За этот период времени действие каспофунгина в концентрации, равной 16 МИК, приводило к снижению микробного числа лишь на 2 порядка, что не соответствует критериям фунгицидности. Для достижения фунгицидного эффекта требовалась пролонгированная экспозиция каспофунгина, причем повышение концентрации препарата не приводило к усилению фунгицидного действия. Активность микафунгина зависела от особенностей штамма, для реализации его фунгицидного действия также требовалось большее по сравнению с анидулафунгином время [36].

По данным J. Cota и соавт., минимальная фунгицидная концентрация анидулафунгина была по крайней мере на 2 разведения ниже, чем минимальная фунгицидная концентрация каспофунгина, для 14 из 18 тестированных штаммов. Анидулафунгин сохранял фунгицидную активность в отношении 3 штаммов с повышенной минимальной фунгицидной концентрацией каспофунгина (≥ 64 мкг/мл). Значения МИК50 и МИК90 анидулафунгина были ниже таковых каспофунгина для всех изолятов [37].

E. Canton и соавт. отметили более раннее наступление фунгицидного действия анидулафунгина в отношении *C. krusei* по сравнению с другими эхинокандинами [38].

Эхинокандины обладают длительным постантифунгальным эффектом [39]. E.J. Ernst и соавт., сравнив постантифунгальный эффект анидулафунгина и каспофунгина в отношении кандид и криптококков, установили, что оба эхинокандина, а также амфотерицин В, в отличие от флуконазола, проявляли постантифунгальное действие в течение не менее 12 ч при экспозиции продолжительностью 1 ч в большей или равной МИК концентрации. Постантифунгальный эффект анидулафунгина проявлялся даже при экспозиции в концентрации ниже МИК [40].

К преимуществам эхинокандинов относят их активность в отношении грибов в составе биопленок. M.J. Jacobson и соавт. установили, что МИК90 анидулафунгина в отношении *Candida* в составе биопленки была даже ниже, чем МИК90 в отношении планктонной формы ($\leq 0,03$ и $0,125$ мкг/мл соответственно) [41].

Применение эхинокандинов сопряжено с немногочисленными побочными эффектами. Во время проведения продленной заместительной почечной терапии и у пациентов с почечной недостаточностью изменение режима дозирования не требуется, однако следует снижать дозу каспофунгина при умеренной и выраженной печеночной недостаточности. Наибольшим потенциалом лекарственного взаимодействия обладает каспофунгин, микафунгин в незначительной степени влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизируемых с участием CYP3A, в то время как для анидулафунгина не описано клинически значимых лекарственных взаимодействий. Последний эхинокандин не является ингибитором, индуктором или субстратом для системы цитохрома CYP450.

Резистентность к эхинокандинам у получавших препараты этой группы развивается крайне редко [42].

Показания для назначения противогрибковых препаратов у пациентов хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии

Пациентам ОРИТ хирургического профиля противогрибковые препараты могут быть назначены в рамках профилактической, упреждающей, эмпирической и целенаправленной терапии (табл. 1) [43].

Профилактическую антифунгальную терапию назначают пациентам с заболеваниями или состояниями, сопровождающимися наиболее высоким риском развития инвазивного кандидоза.

Упреждающую терапию начинают при положительных результатах различных некультуральных методов или при высокой оценке по балльным системам.

Наличие симптомов инвазивного микоза без выделения возбудителя является показанием для эмпирической антифунгальной терапии.

Таблица 1. Антифунгальная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии
Table 1. Antifungal therapy in the intensive care unit

Терапевтическая стратегия Therapeutic strategy	Определенность диагноза Diagnosis	Факторы риска Risk factors	Клинические признаки Clinical signs	Биомаркеры Biomarkers	Микробиологическое подтверждение Microbiological confirmation
Профилактическая Preventive	Нет No	+	–	–	–
Эмпирическая Empirical	Возможен Possible	+	+	–	–
Упреждающая Proactive	Вероятен Probable	+	±	+	–
Целенаправленная Targeted	Да Yes	±	±	±	+

Целенаправленную терапию проводят при наличии микробиологического подтверждения грибковой инфекции.

Профилактическая терапия. Состояниями, сопровождающимися риском развития инвазивного кандидоза >10 % у хирургических пациентов, являются:

- повторные перфорации желудочно-кишечного тракта;

- несостоятельность анастомозов;

- инфицированный панкреонекроз;

- наличие комбинации следующих факторов: пребывание в ОРИТ >3 дней + внутривенный катетер, ИВЛ, антибиотики широкого спектра действия >3 дней (все 3) + операция на органах брюшной полости или парентеральное питание, или гемодиализ, или панкреатит, или применение системных глюкокортикостероидов либо иммуносупрессантов до ОРИТ.

Именно в этих ситуациях показано профилактическое назначение антимикотиков.

Когорта пациентов с абдоминальными хирургическими инфекциями, нуждающихся в профилактической антифунгальной терапии, охарактеризована в табл. 2.

Упреждающая терапия. Предложено несколько прогностических шкал для определения риска грибковых инфекций и показаний для упреждающей терапии [44]:

- основанные на оценке микробиологических параметров;

- основанные на оценке клинических характеристик;

- включающие оценку как микробиологических, так и клинических данных.

К методикам, основанным на оценке только микробиологических параметров, относят индекс колонизации *Candida*. Установлено, что колонизация грибами рода *Candida* является независимым фактором риска развития инвазивного кандидоза в ОРИТ и сопровождается ростом летальности у разных категорий тяжелых пациентов [45, 46]. D. Pittet и соавт. предложили использование колонизационного индекса, т.е.

отношения числа колонизированных одним и тем же штаммом *Candida* spp. локусов (кроме крови) к общему числу исследованных локусов [47]. Колонизационный индекс >0,5 со специфичностью 69 % позволяет предположить наличие кандидозной инфекции, его положительное и отрицательное прогностическое значение составляет 66 и 100 % соответственно.

Среди методик, основанных на клинических критериях, следует отметить прогностическое правило Ostrosky-Zeichner. Согласно усовершенствованному варианту этого правила [48], риск развития инвазивного кандидоза повышен у пациентов, которым проводят ИВЛ длительностью >48 ч, имеющих центральный венозный катетер и получающих антибиотики широкого спектра действия при наличии хотя бы 1 из нижеперечисленных признаков:

- полное парентеральное питание;

- диализ;

- обширное хирургическое вмешательство;

- панкреатит;

- лечение кортикостероидами или иммунодепрессантами.

Это прогностическое правило наиболее пригодно в ситуациях, когда невозможно оценить колонизацию или когда задержка назначения терапии, связанная с ожиданием результатов микробиологического исследования, может отрицательно повлиять на клинический исход [44].

Шкала *Candida*, предложенная С. Leon в 2006 г., основана на сочетании клинических и микробиологических параметров и включает такие показатели, как наличие тяжелого сепсиса (2 балла), мультилокусной колонизации (1 балл), проведение полного парентерального питания (1 балл) и хирургического вмешательства (1 балл). Оценка по шкале ≥3 балла позволяет с чувствительностью 81 % и специфичностью 74 % диагностировать инвазивный кандидоз [49, 50].

Прогностическое правило, предложенное в российских рекомендациях Н.Н. Климко и соавт., также основано на комбинации микробиологических

Таблица 2. Профиль пациента с абдоминальной хирургической инфекцией, нуждающегося в профилактическом назначении антифунгальных препаратов

Table 2. Characteristics of a patient with abdominal surgical infections requiring preventive administration of antifungals

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Основное заболевание Main disease	Злокачественное новообразование, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, ущемленная грыжа, strangуляционная кишечная непроходимость, деструктивный панкреатит, острое нарушение мезентериального кровообращения Cancer, gastroduodenal ulcer disease, strangulated hernia, strangulation intestinal obstruction, destructive pancreatitis, acute mesenteric ischemia
Непосредственная причина абдоминального сепсиса Cause of abdominal sepsis	Повторная перфорация желудочно-кишечного тракта, несостоятельность анастомозов, инфицированный панкреонекроз (забрюшинная флегмона, панкреатогенный абсцесс, инфицированная псевдокиста), некроз кишки, наружные кишечные свищи Repeated gastrointestinal perforation, anastomosis leakage, infected pancreonecrosis (retroperitoneal phlegmon, pancreatogenic abscess, infected pseudocyst), intestinal necrosis, external intestinal fistulas
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии Length of stay in the intensive care unit	>3 дней >3 days
Число оперативных вмешательств Number of surgeries	>1
Проявления органной дисфункции Organ dysfunction	Дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, интестинальная недостаточность Respiratory failure, acute renal failure, intestinal failure
Особенности терапии Treatment characteristics	Наличие внутривенного катетера, искусственная вентиляция легких, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, парентеральное питание, заместительная почечная терапия, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты Presence of an of intravenous catheter, artificial ventilation, antibacterial therapy with broad-spectrum antibiotics, parenteral nutrition, renal replacement therapy, glucocorticoids, immunosuppressive agents

и клинических признаков. Согласно этому правилу риск развития инвазивного кандидоза повышен при сочетании колонизации *Candida* spp. ≥ 2 нестерильных в норме локусов с ≥ 2 дополнительными факторами риска:

- внутривенный катетер;
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости;
- выраженный мукозит;
- полное парентеральное питание;
- терапия кортикостероидами или иммунодепрессантами [51].

М. Bassetti и соавт. предлагают начинать антифунгальную терапию пациентам, находящимся в стационаре >7 дней, получающим антибиотики или имеющим центральный венозный катетер при наличии ≥ 2 дополнительных признаков (полное парентеральное питание, заместительная почечная терапия, обширная операция, панкреатит, применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессия), колонизированным кандидами или при положительном тесте на β -(1-3)-D-глюкан и/или при низкой концентрации прокальцитонина плазмы [52] (рис. 2).

Эмпирическая терапия. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят пациентам с клиническими

признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения. Следует учитывать, что клинические проявления инвазивного кандидоза (гипертермия, коагулопатия, полиорганная недостаточность) неспецифичны. Российские рекомендации «Диагностика

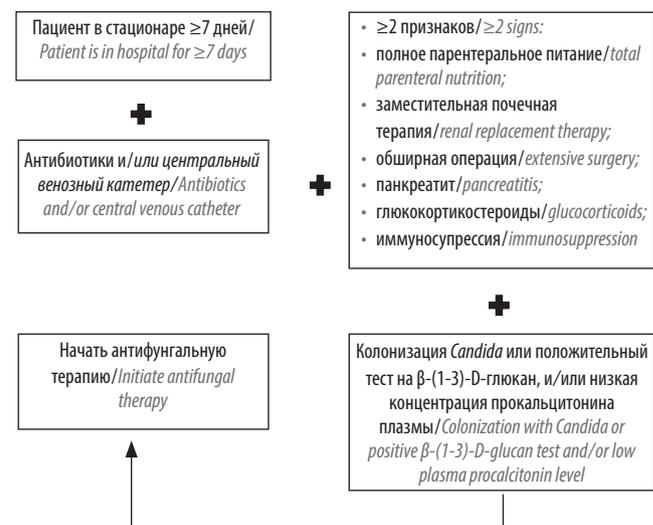


Рис. 2. Алгоритм принятия решения об эмпирической антифунгальной терапии [52]

Fig. 2. Decision making algorithm for empirical antifungal therapy [52]

и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» 2015 г. определяют показание для эмпирической антифунгальной терапии как наличие лихорадки продолжительностью >4–6 сут в сочетании с ≥2 факторами риска развития инвазивного кандидоза (внутривенозный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов) [51]. Незамедлительное начало антифунгальной терапии у пациентов с сепсисом и факторами риска развития инвазивного микоза позволяет улучшить выживаемость. Установлено, что задержка назначения антимикотиков продолжительностью ≥12 ч после взятия крови для микробиологического исследования приводит к увеличению летальности в 2–3 раза [53].

В качестве препаратов выбора рассматривают эхинокандины (АП). Флуконазол может быть назначен лишь ограниченной когорте клинически стабильных пациентов без указания на применение триазолов в анамнезе (ВП).

В табл. 3 приведен профиль гипотетического пациента ОРИТ хирургического профиля, нуждающегося в эмпирической антифунгальной терапии.

Целенаправленная терапия. Целенаправленная терапия основана на результатах микробиологических

исследований. При выделении грибов из клинического материала следует провести достаточно затруднительный дифференциальный диагноз инфекции и колонизации. Кандидемия, кандидозный эндофтальмит, эндокардит и перитонит, будучи проявлениями инвазивного кандидоза, служат абсолютными показаниями для незамедлительного назначения антимикотиков.

Выбор противогрибкового препарата для целенаправленной терапии. Современные рекомендации по лечению инвазивного кандидоза у взрослых представлены в табл. 4.

Таким образом, эхинокандины являются препаратами выбора для стартовой терапии при кандидемии и интраабдоминальном кандидозе. Продолжительность антифунгальной терапии при кандидемии должна составлять не менее 2 нед после исчезновения клинических признаков инфекции и последнего выделения *Candida* spp. из крови, в среднем от 3 до 5 нед. Продолжительность лечения увеличивают при наличии очагов диссеминации.

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения поздних очагов гематогенной диссеминации, в том числе эндофтальмита, остеомиелита и пр.

Российские рекомендации 2015 г. указывают на возможность деэскалации, т. е. перехода на триазолы через

Таблица 3. Профиль пациента хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии, нуждающегося в эмпирической антифунгальной терапии

Table 3. Characteristics of a patient from a surgical intensive care unit requiring empirical antifungal therapy

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Продолжительность периода гипертермии на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия Length of fever during treatment with broad-spectrum antibiotics	>4 дней >4 days
Наличие полиорганной недостаточности Presence of multiple organ failure	±
Наличие коагулопатии Presence of coagulopathy	±
Колонизация <i>Candida</i> spp. в норме нестерильных локусов Colonization of normally non-sterile sites with <i>Candida</i> spp.	+
Колонизационный индекс Colonization index	>0,5
Дополнительные факторы Additional factors	Длительность пребывания в стационаре >7 дней, искусственная вентиляция легких >48 ч, центральный венозный катетер, полное парентеральное питание, заместительная почечная терапия, обширное хирургическое вмешательство, панкреатит, лечение глюкокортикостероидами или иммунодепрессантами, выраженный мукозит Length of hospital stay >7 days, artificial ventilation >48 h, central venous catheter, complete parenteral nutrition, renal replacement therapy, extensive surgery, pancreatitis, treatment with glucocorticoids or immunosuppressive agents, severe mucositis
Диагностически значимое повышение концентрации прокальцитонина Diagnostically significant increase in the level of procalcitonin	–

Таблица 4. Рекомендации по лечению инвазивного кандидоза у взрослых [31, 32, 54]
Table 4. Guidelines for the management of invasive candidiasis in adults [31, 32, 54]

Инфекция Infection	Препараты Drugs	
	По рекомендациям Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)	По рекомендациям European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guidelines by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Кандидемия у пациентов без нейтропении Candidemia in patients without neutropenia	Эхинокандины или флуконазол (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) Echinocandins or fluconazole (strong recommendation; high-quality evidence)	Эхинокандины (AI) или липосомальный амфотерицин В (BI) или флуконазол (CI) Echinocandins (AI) or liposomal amphotericin B (BI) or fluconazole (CI)
Кандидемия у пациентов с нейтропенией Candidemia in patients with neutropenia	Эхинокандины или липосомальный амфотерицин В (сильная рекомендация, среднее качество доказательств) Echinocandins or liposomal amphotericin B (strong recommendation; moderate-quality evidence)	Каспофунгин или микафунгин (AII), анидулафунгин или липосомальный амфотерицин В (BII) Caspofungin or micafungin (AII), anidulafungin or liposomal amphotericin B (BII)
Эндокардит Endocarditis	Эхинокандин или липосомальный амфотерицин В ± флуцитозин, затем флуконазол (сильная рекомендация, низкое качество доказательств) Echinocandin or liposomal amphotericin B ± flucytosine, then fluconazole (strong recommendation; low-quality evidence)	Эндокардит нативных клапанов: липосомальный амфотерицин В ± флуцитозин 6–9 нед, затем флуконазол (BII); или каспофунгин ± флуцитозин (CII). Эндокардит протезированных клапанов: в случаях, когда хирургическое лечение невыполнимо, — каспофунгин или липосомальный амфотерицин В (BIII) ± пожизненная терапия флуконазолом (CIII) Native valve endocarditis: liposomal amphotericin B ± flucytosine for 6–9 weeks, then fluconazole (BII); or caspofungin ± flucytosine (CII). Prosthetic valve endocarditis: when surgical treatment is impossible, caspofungin or liposomal amphotericin B (BIII) ± lifelong therapy with fluconazole (CIII)
Инфицирование водителя ритма, имплантируемого дефибриллятора, вспомогательного желудочкового устройства Infection of a pacemaker, implantable defibrillator, ventricular assist device	Эхинокандин или липосомальный амфотерицин В, или флуконазол минимум 2 нед после купирования кандидемии (сильная рекомендация, низкое качество доказательств) Echinocandin or liposomal amphotericin B, or fluconazole for minimum 2 weeks after candidemia clearance (strong recommendation; low-quality evidence)	Удаление устройства (AII) Removal of the device (AII)

4–7 дней лечения эхинокандинами при условии стабилизации состояния пациента и чувствительности возбудителя [51].

Выводы

Развитие грибковых инфекций у пациентов ОРИТ приводит к увеличению летальности, что во многом связано с отсроченным назначением адекватной этиотропной терапии. Своевременную диагностику грибковых инфекций затрудняет неспецифичность их клинических проявлений. В последние десятилетия

возрастает этиологическая роль микозов, вызванных возбудителями со сниженной чувствительностью к азолам. Указанные обстоятельства подчеркивают важность раннего выявления пациентов, нуждающихся в назначении профилактической, упреждающей и эмпирической терапии антифунгальными препаратами, наиболее предпочтительными из которых с позиций эффективности и безопасности на сегодняшний день являются эхинокандины. При этом предпочтительно использовать анидулафунгин в связи с отсутствием лекарственных взаимодействий и влияния на функции печени и почек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petri M., Konig J., Moecke H. et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317–25.
- Vincent J., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–9.
- Bougnoux M., Kac G., Aegerter P. et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:292–9.
- Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P.M., Vincent J.L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665–70.
- Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G. et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008;106:523–9.
- Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V. et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15:R100.
- Blot S., Dimopoulos G., Rello J. et al. Is *Candida* really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2008;14:600–4.
- Holley A., Dulhunty J., Blot S. et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in *albicans* and non-*albicans* candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:554–7.
- Kotwal A., Biswas D., Sharma J.P. et al. An observational study on the epidemiological and mycological profile of candidemia in ICU patients. *Med Sci Monit* 2011;17:CR663–8.
- McKinnon P.S., Goff D.A., Kern J.W. et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401–8.
- Leon C., Alvarez-Lerma F., Ruiz-Santana S. et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:233–42.
- Eggimann P., Bille J., Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37.
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016;(61):5–6. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in healthcare institutions in Russia: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2016;(61):5–6. (In Russ.)].
- Falagas M.E., Apostolou K.E., Pappas V.D. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:419–25.
- Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K. et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172–7.
- Arendrup M.C., Sulim S., Holm A. et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300–8.
- Papon N., Courdavaud V., Clastre M. et al. Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003550.
- Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T. et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. *ECCMID* 2015.
- Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА (Эраксис в Российской Федерации). *Проблемы медицинской микологии* 2018;20(3):21–4. [Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M. et al. Results of a prospective multicenter trial evaluating the efficacy of anidulafungin – ERA (Eraxis in the Russian Federation). *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems in Medical Mycology* 2018;20(3):21–4. (In Russ.)].
- Kullberg B.J., Verweij P.E., Akova M. et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 5):1–12.
- Leroy O., Gagneux J.P., Montravers P. et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37(5):1612–8.
- Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2008;10(4):345–54. [Veselov A.V., Klimko N.N., Krechikova O.I. et al. *In vitro* activity of fluconazole and voriconazole against more than 10,000 yeast strains: results of a 5-year prospective study ARTEMIS Disk in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2008;10(4):345–54. (In Russ.)].
- Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–5.
- Barnes R.A. Early diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2008;61 (Suppl 1):i3–6.
- McMullan R., Metwally L., Coyle P.V. et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008;46:890–6.
- Taur Y., Cohen N., Dubnow S. et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:184–90.
- Zaragoza R., Peman J., Salavert M. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1261–80.
- Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008;46:120–8.
- Ellis M. New dosing strategies for liposomal amphotericin B in high-risk patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):55–64.
- Playford E.G., Eggimann P., Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:610–9.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50.
- Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19–37.
- Moudgal V., Little T., Boikov D., Vazquez J.A. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767–9.
- Ghannoum M.A., Chen A., Buhari M. et al. Differential *in vitro* activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:274–9.
- Wiederhold N.P., Graybill J.R., Najar L.K., Burgess D.S. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin (afg) and

- casposfungin (cfg) against clinical isolates of *Candida glabrata* including strains with elevated MICs to cfg. Abstract presented at the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, December 16–19, 2005.
36. Ernst E.J., Roling E.E., Petzold C.R. et al. *In vitro* activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3846–53.
 37. Cota J., Carden M., Graybill J.R. et al. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin and casposfungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased casposfungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3926–8.
 38. Canton E., Peman J., Valentin A. et al. *In vitro* activities of echinocandins against *Candida krusei* determined by three methods: MIC and minimal fungicidal concentration measurements and timekill studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3108–11.
 39. Pound M.W., Townsend M.L., Drew R.H. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1108–18.
 40. Ernst E.J., Klepser M.E., Pfaller M.A. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1108–11.
 41. Jacobson M.J., Piper K.E., Nguyen G. et al. *In vitro* activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2242–3.
 42. Dannaoui E., Desnos-Ollivier M., Garcia-Hermoso D. et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:86–90.
 43. Scudeller L., Viscoli C., Menichetti F. et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2014;42:263–79.
 44. Веселов А.В. Прогностические правила для оценки риска инвазивного кандидоза у пациентов ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(4):296–302. [Veselov A.V. Prognostic rules for assessing the risk of invasive candidiasis in ICU patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017;19(4):296–302. (In Russ.)].
 45. Moore E., Padiglione A., Wasiak J. et al. *Candida* in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res* 2010;31(2):257–63.
 46. Lahmer T., Messer M., Mayr U. et al. Fungal “colonization” is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. *Mycopathologia* 2015;179(1–2):63–71.
 47. Pittet D., Monod M., Suter P.M. et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751–8.
 48. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P., Shoham S. et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 2011;54:46–51.
 49. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730–7.
 50. Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J., Bow E.J. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011;49:113–20.
 51. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnosis and treatment of fungal infections in intensive care units: Russian guideline. Ed. by N.N. Klimko. 2nd edn., rev. and suppl. Moscow: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
 52. Bassetti M., Peghin M., Timsit J.F. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii13–22.
 53. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25–31.
 54. Ullmann A., Akova M., Herbrecht R. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):53–67.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.