

# КАНДИДОЗ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

В.Б. Ларионова<sup>1</sup>, Д.А. Быков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>2</sup>Кафедра онкологии ФППК ММА им. И.М. Сеченова

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, факторы риска, признаки, лечение

В последние годы в целом ряде публикаций подчеркивается возрастающая роль грибковых инфекций как причины тяжелых осложнений и смерти у пациентов с иммунодефицитными состояниями [1–6]. Частота грибковых инфекций высока и среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [2, 3, 6, 7], у больных после трансплантации костного мозга (особенно от не полностью совместимых или неродственных доноров) и достигает 50% [8]. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, также отмечается увеличение частоты возбудителей микотических инфекций с 5% в 1970-е годы до 30% за 2005–2006 гг. (табл. 1).

Среди всех дрожжевых грибов самой частой причиной колонизации и инфекции у больных с иммунодефицитными состояниями являются представители рода *Candida* [2, 9–16]. Инвазивные кандидозы составляют до 10–15% всех нозокомиальных инфекций, и *Candida* входит в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клинике. Заболеваемость кандидозом у больных гемобластозами может достигать 10–30%, и эти пациенты составляют главную группу риска. Инвазивный кандидоз характеризуется тяжестью клинических проявлений и летальностью от 30 до 70%. [8, 17]. Хронический диссеминированный кандидоз с поражением печени и селезенки встречается почти у 7% всех больных лейкемией.

Грибы занимают 3–4-е место среди всех штаммов по частоте выделения из гемокультуры, а общая смертность при кандидемии составляет 40% [18]. При анализе показателей смертности в зависимости от вида патогена показано, что при инфекциях, вызванных *C. glabrata* и *C. tropicalis*, летальность выше, чем при инфекциях, вызванных *C. parapsilosis* и *C. albicans* [19, 20].

Грибы выходят на 2-е, а в ряде клиник — на 1-е место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Эта тенденция наблюдается и в РОНЦ им. Н.Н. Блохина: в 2004–2005 гг. в структуре возбудителей инфекций во всех отделениях грибы составляли 79%, бактерии — 21%, в отделении химиотерапии гемобластозов — 64 и 36% соответственно.

Необходимо отметить изменение эпидемиологии возбудителей грибковых инфекций. В течение многих лет среди дрожжевых грибов ведущим патогеном микозов были *C. albicans* (80–86%). Сейчас на их долю приходится менее 50%. Все чаще определяются *C. non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* [10, 13, 21–27]. Проведенная в Северной Америке программа эпидемиологического надзора за грибами рода *Candida* показала, что самым частым патогеном явилась *C. albicans* (54%), далее следуют *C. glabrata* (16%), *C. parapsilosis* (15%), *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (2%) [6, 13]. Частота *C. tropicalis* может достигать 30% и определяется при катетерассоциированных инфекциях, а также у трети больных с нейтропенией. *C. parapsilosis* отличается способностью вызывать эндокардит. В последние годы описаны случаи кандидоза, обусловленные *C. inconspicua*,

*C. guilliermondii*, *C. catenulata*, *C. sake* (11, 28, 29). Нет сомнений, что с течением времени перечень «новых возбудителей» микозов будет увеличиваться. Одновременно с расширением спектра возбудителей микотических инфекций возрастает число штаммов грибов *C. non-albicans*, резистентных к системным антимикотическим препаратам [3, 5, 30, 31].

Таблица 1. Соотношение возбудителей инфекций по годам (в %)

Возбудители	1969	1987	2005
Грамположительные	71	42	47
Грамотрицательные	27	47	32
Грибы	2	11	21

Исследование, проведенное Европейской организацией по исследованию и лечению рака (ЕОRTC), показало, что на долю кандидемии, вызванной *C. non-albicans*, в Европе пришлось 30% (27/90) эпизодов у пациентов с солидными опухолями и 64% (101/159) эпизодов у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями ( $p < 0,001$ ; рис. 1). Важными факторами, влияющими на развитие кандидемии, вызванной *Candida non-albicans*, были противогрибковая профилактика, тип основного заболевания и связанная с ним иммуносупрессия. Аналогичные данные получены в США у пациентов после трансплантации костного мозга. Профилактика флуконазолом вызвала у них снижение общей частоты кандидозов, но у 90% этих пациентов возбудителями кандидемии оказались *Candida non-albicans* [15].

Эта тенденция отмечена и при анализе таксономической структуры грибковой инфекции в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (табл. 2).

Важными факторами риска при развитии кандидоза являются следующие [63]:

- колонизация кандиды;
- центральные венозные катетеры;
- антибиотики широкого спектра действия;
- кортикостероиды и другие иммуносупрессоры;
- цитостатические препараты;
- нейтропения;
- мукозит, индуцированный химио-/лучевой терапией;
- операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- ожирение;
- гемодиализ;
- мочевые катетеры.

Интересные данные получены в 4-летнем ретроспективном исследовании в М.Д. Anderson Cancer Center (Хьюстон, Техас, США). Изучены 476 историй болезни пациентов, у которых один или несколько раз был получен положительный результат посева крови на грибы ро-

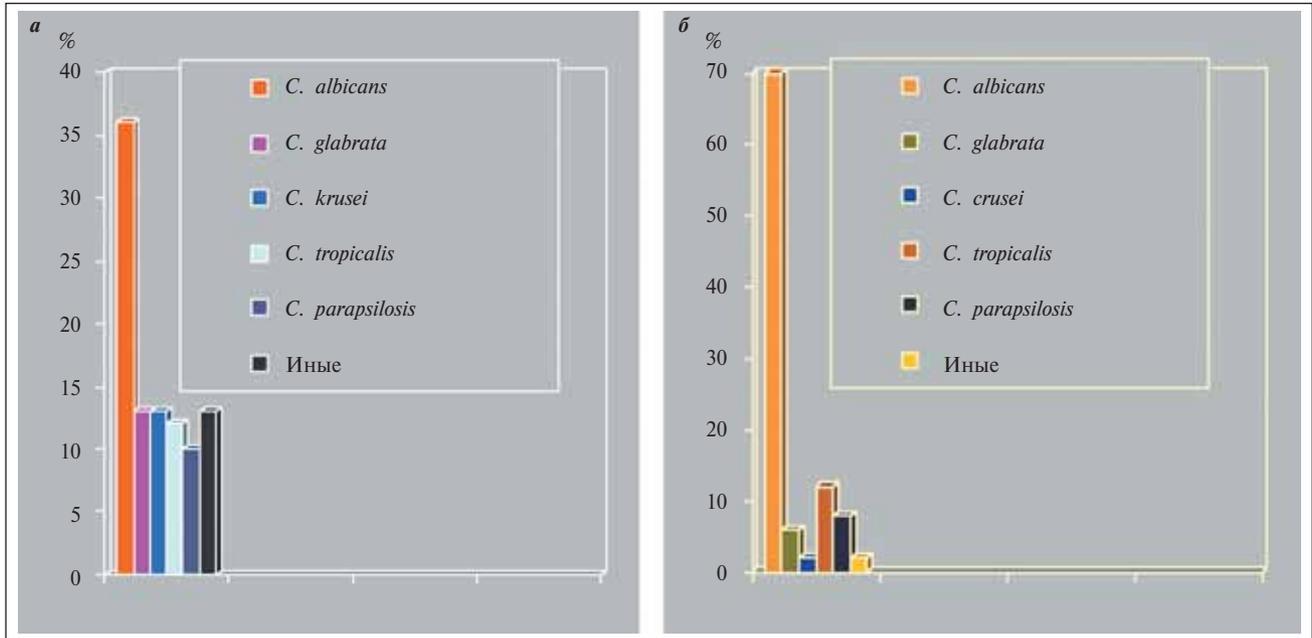


Рис. 1. Этиология кандидемий при гемобластозах (а; n=159) и солидных опухолях (б; n=90) [EORTC]

да *Candida*. Для идентификации факторов риска в каждой группе отдельно анализировали данные о пациентах с нейтропенией и без нее [32]. Оценивали следующие факторы риска:

- лечение антибиотиками широкого спектра действия в предшествующие 2 нед;
- лечение кортикостероидами в дозе, эквивалентной 20 мг преднизолона в сутки и более, на протяжении более 30 дней или в кумулятивной дозе, эквивалентной 700 мг преднизолона, в предшествующие 30 дней;
- абдоминальное хирургическое вмешательство в предшествующие 2 мес;
- наличие другой подтвержденной инфекции за 1 нед до или в течение 1 нед после выявления кандидемии;
- применение усиленного парентерального питания или цитотоксической химиотерапии в предшествующие 30 дней.

Документировали также:

- противогрибковую профилактику в любой дозе в предшествующие 3 дня;
- использование центральных внутрисосудистых катетеров;
- наличие нейтропении (<1000 нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^3$ ) в любое время в течение эпизода грибковой инфекции.

Обе группы были сходны по частоте сопутствующей негрибковой инфекции и применения катетеризации центральных вен, но различались по ряду важных параметров. Кандидемия регистрировалась чаще у пациентов с нейтропенией, которые получали антибиотики широкого спектра действия, кортикостероиды или химиотерапию. Это были больные с лейкозами, лимфомами, множественной миеломой или после процедуры трансплантации костного мозга. Наоборот, у пациентов без нейтропении случаи кандидемии скорее ассоциировались с усиленным парентеральным питанием и абдоминальными хирургическими вмешательствами [32].

Кандидоз является прежде всего эндогенной инфекцией. Все виды *Candida*, вызывающие инфекции у челове-

ка, входят в состав нормальной микрофлоры рта, влагалища, толстой кишки и выявляются у 30–60% здоровых людей при посевах слизистых этих областей [33–36].

Инвазия *Candida* наиболее часто происходит через поврежденный эпителий кишечника. При подобном варианте диссеминации наблюдается поражение грибами печени, селезенки (отсюда название «гепатолиенальный диссеминированный кандидоз») и редко легких. Вторичная диссеминация происходит в системе воротной вены и поэтому носит ограниченный характер. Лечение антибиотиками широкого спектра и их комбинациями приводит к повышению частоты кандидозной колонизации в среднем на 20%. Помимо перечисленных факторов к колонизации слизистых предрасполагает сахарный диабет. Однако колонизация слизистых в развитии инвазивного кандидоза имеет значение только при наличии главного патогенетического фактора — неэффективности фагоцитоза. В настоящее время доказано (у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом), что без значительного снижения числа и функции нейтрофилов инвазивный кандидоз и другие оппортунистические микозы не развиваются [12, 16, 37, 38].

Изложенная выше последовательность колонизации, инвазии и диссеминации наиболее часто наблюдается у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями при развитии нейтропении [16, 38].

Первичный, или «острый» диссеминированный кандидоз, развивается при попадании возбудителя сразу в большой круг кровообращения, и такие факторы, как лечение антибиотиками и нейтропения, ведущие к колонизации и инвазии, в патогенезе формирования диссеминированного кандидоза являются необязательными. При диссеминированном кандидозе приобретают значение экзогенные источники инфекции (первичная диссеминация почти всегда обусловлена ятрогенными факторами). В последнее время участились случаи ятрогенного заражения: через хирургические инструменты при инвазивных диагностических манипуляциях, при загрязнении систем переливания крови, через пищевые продук-

Таблица 2. Таксономическая структура (в %) грибковой инфекции (РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2004—2005 гг.)

Возбудитель	Все отделения	Отделение химиотерапии гемобластозов
<i>C. albicans</i>	58,9	61,2
<i>C. glabrata</i>	13,5	11,9
<i>C. tropicalis</i>	3,0	4,6
<i>C. krusei</i>	4,7	3,2
<i>C. parapsilosis</i>	5,7	4,1
Другие	14,2	15

ты, от медицинского персонала, который является носителем возбудителя (руки, полость рта и носа). В условиях стационара входными воротами для кандид могут быть внутрисосудистые катетеры, особенно при длительной постоянной катетеризации. В этих случаях инфицирование катетеров происходит с кожи пациента или через руки медицинского персонала. При этом органами-мишенями для диссеминации грибами становятся почки, сердце, легкие. Циркуляция кандид в крови может продолжаться длительное время, пока не происходят повреждение эпителия и внедрение грибов в органы с образованием небольших абсцессов [10, 21, 34, 38].

Диагностика инвазивного кандидоза сложна. Поставить диагноз только на основании клинических признаков порой невозможно. Следует подчеркнуть, что у пациентов с иммунодефицитными состояниями выраженность и скорость развития клинических проявлений микоза зависят от степени иммуносупрессии, поэтому клинические признаки микоза часто неотличимы от таковых при инфекции, обусловленной бактериальными, вирусными и протозойными возбудителями. Для диагностики инвазивных кандидозов используются следующие методы:

— лучевая диагностика — традиционные рентгенологические (РГ) методики, спиральная компьютерная томография (КТ), мультиспиральная компьютерная томография, компьютерная томография с высоким разрешением;

— культуральные исследования (идентификация грибов до вида) — кровь, мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирация иглой, биопсия;

— серологические исследования;

— гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок;

— иммуногистохимическое исследование биоптатов.

Выявление возбудителя в респираторных биосубстратах, биоптатах или крови с помощью микологических исследований или серологических тестов является незамедлительным и обязательным условием успешной диагностики, поскольку:

- признаки заболевания нередко выявляются слишком поздно, а некоторые кандидозы отличаются очень быстрым и агрессивным течением;

- грибы могут быть лишь причиной поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей, не вызывая при этом инфекции и не требуя лечения;

- порой получение биосубстратов для исследования затруднено из-за особенностей локализации патоло-

гического процесса или невозможности проведения инвазивных процедур по причине тяжести состояния пациента, патологии гемостаза и т.д.

В клинической практике при диагностике инвазивного кандидоза (ИК) руководствуются следующими критериями:

- доказанный ИК — гистологические и культуральные признаки ИК в биопсийном материале или выявление возбудителя микоза в стерильных в норме биосубстратах (кровь, плевральная,

спинномозговая жидкость и пр.) + КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК;

- вероятный ИК — КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК + выявление возбудителя микоза в нестерильном биосубстрате (БАЛ, аспират придаточной пазухи, мокрота) или КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК + выявление антигена *Candida* в крови;

- возможный ИК — клинические + КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК.

Выделяют следующие формы кандидоза:

- поверхностный, вызывающий поражение кожи и слизистых;

- инвазивный, который включает кандидемию, диссеминированный кандидоз органов (острый и хронический), кандидозное поражение одного органа.

Симптомы ИК не являются специфичными. Лабораторные и клинические признаки ИК следующие [39]:

- стойкая лихорадка или возврат ее на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия;

- выделение грибов рода *Candida* в двух и более посевах, взятых со слизистых, не граничащих между собой;

- наличие очагов деструкции в органах (печень, селезенка и др.) размерами до 2 см, выявляемых при УЗИ и КТ;

- скудные клинические признаки при пневмонии — сухой кашель, при аускультации хрипов нет;

- при КТ легких — множественные мелкие очаги, расположенные по периферии;

- признаки кандидозного эндофтальмита (выявление на глазном дне очагов желтоватого или белого цвета);

- выделение культуры грибов рода *Candida* в посевах крови или иных стерильных биологических жидкостях;

- выявление псевдомонии в биоптатах;

- наличие очагов-отсевов на коже, характерных для диссеминированного кандидоза (отдельные папулезного характера образования размерами 0,3—0,6 см розовато-красноватого цвета), при гистологическом и культуральном (посев биоптата) исследовании которых выявляются грибы;

- положительные серологические тесты.

Проявления гематогенной диссеминации *Candida spp.* разнообразны — от септического шока до лихорадки в отсутствие других симптомов. Причина обычно выясняется позже, при появлении метастатических абсцессов в различных органах. Всем больным с фунгией для исключения кандидозного эндофтальмита показана офтальмоскопия. Изменения сетчатки становятся видимы-

ми в первые 2 нед. В половине случаев поражение одностороннее. Нечеткость зрения, скотома, боль в глазу могут оставаться незамеченными на протяжении недель, особенно у больных с угнетенным сознанием. Сначала на глазном дне появляется экссудат, впоследствии возможны абсцесс стекловидного тела, отслойка сетчатки, гипопион. Поражение глаз в большинстве случаев наблюдается у больных без нейтропении [33, 34].

Напротив, кандидозное поражение печени и селезенки у больных гемобластозами встречается, как правило, в период восстановления гемопоэза после глубокой нейтропении. Для этой формы инфекции (хронический диссеминированный кандидоз) характерны лихорадка, умеренное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке и мелкие множественные абсцессы в печени, селезенке и почках, выявляемые при УЗИ, МРТ и КТ. В 10% случаев кандидозный сепсис при нейтропении сопровождается поражением кожи (отсевы) в виде мелких папулезных образований розовато-красноватого цвета размерами 0,3—0,6 см. Через некоторое время в центре папул появляются очаги некроза. Нередко только пункционная биопсия кожи позволяет поставить диагноз кандидозного сепсиса. Могут возникнуть метастатические абсцессы в мышцах, причиняющие сильную боль. Безусловно, эти симптомы присутствуют не всегда [39].

У больных с нейтропенией возможен (вторичный) гематогенный занос инфекции в легкие. Это практически единственный механизм развития кандидозной пневмонии. Грибковые пневмонии после химиотерапии у больных гемобластозами выявляются в 1,5—16% случаев [4, 21, 40]. Однако может быть и первичный путь заражения за счет аспирации возбудителя в легкие. ИК легких обычно возникает как внутрибольничная инфекция, встречается относительно редко у больных с факторами риска и составляет 5—20% всех случаев ИК [22].

Своевременная диагностика грибковых поражений легочной ткани в гематологической клинике очень важна, так как позволяет обеспечить адекватную терапию и снизить раннюю летальность. Данные, публикуемые зарубежными авторами, не отражают состояние проблемы в нашей стране, поскольку заболеваемость у нас и за рубежом определяется различиями в эпидемиологической обстановке, тактике использования противомикробных препаратов, режимах профилактики, диагностических подходах. Нет единой точки зрения на патогенную флору. Если, по данным зарубежных авторов, у больных гемобластозами в последние годы преобладают поражения легких грибами *Aspergillus spp.* [4, 14, 40, 41], то в нашей гематологической клинике в большинстве случаев высеиваются грибы *Candida spp.*, прогноз и тактика лечения при которых отличаются от аспергиллезных пневмоний. Основными возбудителями инвазивного кандидоза легких являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр. [42].

Эмпирическая терапия микозов легких в ряде случаев лимитирована токсичностью антимикотических препаратов, их высокой стоимостью, а неэффективность лечения может привести к развитию острой дыхательной недостаточности, смертность при которой у больных гемобластозами колеблется от 38 до 85% [21, 43]. Однако выявление причин грибкового поражения легких представляет собой сложную задачу. Данные о чувствительно-

сти и специфичности методов обследования иммунокомпрометированных больных с микотическими поражениями легких противоречивы. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической инфекции. Исследователи по-разному оценивают диагностическую значимость рентгенографии. Часть исследователей считают, что рентгенография является информативным методом диагностики микоза легких у больных гемобластозами [18]. Этим данным противоречат результаты другого исследования, согласно которому КТ является более чувствительным методом диагностики кандидозной пневмонии [19, 20, 44]. Особенно сложна диагностика у больных в состоянии агранулоцитоза. У них в течение первых нескольких суток могут не выявляться изменения в легких, пневмония диагностируется только при КТ [19, 21, 45—47]. Основными радиологическими признаками кандидозной пневмонии являются следующие:

- усиление легочного рисунка;
- увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения;
- двусторонние фокусы с нечеткими контурами или неоднородной структурой (40%);
- наличие интерстициальных изменений (55%);
- экссудативный плеврит (25%) и эмпиема;
- диффузные мелкоочаговые инфильтраты легких с участками распада (образование полостей);
- участки мелкоочагового строения, напоминающие губку.

Рентгенография и КТ легких позволяют заподозрить ту или иную этиологию легочного поражения, но для окончательного диагноза требуется культуральная верификация возбудителя (бактериологическая, цитологическая или гистологическая). Грибы хорошо растут на простых средах при температуре 25—37°C в виде овальных почкующихся клеток. На специальных средах и в тканях они образуют ветвящиеся трубчатые структуры — нити псевдомицелия, а некоторые из видов — еще и гифы. *C. glabrata*, в отличие от других видов, ни *in vitro*, ни в тканях не образует ни гиф, ни нитей псевдомицелия. *C. albicans* можно отличить от других видов по наличию хламидоспор (крупных, с толстой оболочкой) и формированию ростковых трубочек при инкубации с сывороткой. Окончательно видовую принадлежность грибов устанавливают на основании биохимических свойств [48].

Исследование мокроты для выявления возбудителя нецелесообразно из-за возможной контаминации ее микрофлорой полости рта [49]. Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки и не является свидетельством кандидозной пневмонии (вместе с тем многофокусная поверхностная колонизация дыхательных путей, нередко выявляемая у больных, должна считаться фактором риска развития ИК). Необходимо дифференцировать ИК легких, характеризующийся высокой летальностью, от поверхностного кандидоза трахеи и бронхов, которые значительно более безопасны, а также от колонизации дыхательных путей, обычно не требующей лечения.

Материал для микробиологического исследования может быть получен с помощью защищенной щетки бронхоскопически (введение через биопсийный канал

бронхоскопа щетки в стерильном катетере, которой забирается материал для диагностики из зоны поражения) или «слепым» методом, а также с помощью БАЛ [49]. «Слепая» защищенная методика сравнима по чувствительности и специфичности с бронхоскопическим методом, однако не позволяет проводить прицельный забор материала из наиболее пораженных участков. Отношение к бронхологическим методам для выявления возбудителя микозов в литературе неоднозначно. Существуют сторонники и противники рутинного использования этих методов для диагностики этиологии пневмонии. Нет единой точки зрения на преимущества того или иного метода. Исследования, в которых сравнивались результаты бронхоскопической защищенной щетки с БАЛ, существенных преимуществ того или иного метода не показали [49]. Неоднозначно оценивается и роль БАЛ в диагностике поражений легких у пациентов с заболеваниями системы крови [50]. Нет единого мнения о времени его выполнения, показаниях к проведению, информативности полученных данных. Большие расхождения существуют в выборе объема физиологического раствора для проведения БАЛ, так как разные исследователи используют от 100 до 300 мл [51]. Неоднозначна роль БАЛ в диагностике отдельных нозологических форм поражения легких. В большинстве исследований изучено значение БАЛ в диагностике инфекционных поражений легких [4, 52]. Подобные расхождения можно объяснить отсутствием единого протокола обследования больных.

Опыт отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН показал, что БАЛ может решить диагностические проблемы при легочной патологии у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями. До принятия решения о выполнении диагностического БАЛ оценивали состояние больного, определяли показания для его проведения. Врач пытался ответить на вопрос, могут ли полученные при исследовании лаважной жидкости результаты существенно изменить терапию? Показанием для проведения процедуры служили не только отрицательные результаты микробиологического исследования отделяемого из бронхов, но и ситуации, когда этиотропная терапия была недостаточно эффективной. Фибробронхоскопию с БАЛ осуществляли в максимально короткие сроки, нередко и на фоне тромбоцитопении.

Перед манипуляцией у пациентов исследовали функцию внешнего дыхания, регистрировали ЭКГ, определяли показатели свертывающей системы, кислотно-щелочное равновесие, число тромбоцитов крови. Применялась следующая методика БАЛ: за 30 мин до процедуры вводили подкожно 1 мл 1% раствора атропина. При необходимости манипуляция проводилась под наркозом. Для анестезии верхних дыхательных путей использовался 10% раствор лидокаина. Для местной анестезии голосовых связок применялся 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи, шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не превышала 600 мг. После визуального осмотра трахеобронхиального дерева приступали к выполнению БАЛ. Место проведения БАЛ определяли по данным рентгенографии легких, КТ — в области наибольшего поражения, при диффузном поражении легких — из средней доли правого легкого либо из язычкового сегмента левого легкого. БАЛ выполняли путем введения

стерильного подогретого до 37°C физиологического раствора одноразовыми шприцами в объеме 160 мл и последующего отсасывания жидкости в стерильную емкость. При процедуре возвращалось, как правило, 40—60% введенного физиологического раствора. Пациенты перенесли процедуру удовлетворительно, каких-либо осложнений отмечено не было. После окончания процедуры лаважную жидкость тщательно перемешивали. Исследование жидкости включало выявление всех наиболее вероятных возбудителей. При интерпретации результатов диагноз грибковой пневмонии устанавливали при росте грибов в лаваже в титре 10<sup>2</sup> КОЕ/мл и выше либо при обнаружении их фрагментов при микроскопии.

Наши результаты показали, что среди патологии, дополнительно выявленной БАЛ, были и грибковые пневмонии. Не всегда уточнение диагноза приводило к изменению терапии, поскольку многие пациенты уже получали эмпирическую терапию, правильность которой лишь подтверждалась данным исследованием. Однако модификация терапии была произведена у всех пациентов. Во всех случаях смена терапии привела к улучшению состояния больных, что позволило выписать пациентов из стационара или продолжить противоопухолевое лечение.

Для гематологической клиники характерны следующие особенности клинических проявлений ИК:

- неспецифичность клинической симптоматики;
- рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка выше 38°C длительностью более 96 ч;
- поражение легких — непродуктивный кашель, кашель с мокротой (кровохарканье!), боли в груди, одышка;
- стоматит;
- синусит — боли, отек, отделяемое из носа;
- поражение ЦНС — головные боли, очаговая неврологическая симптоматика, нарушение сознания;
- очаги диссеминации в других органах.

Лечение микоза включает не только применение противогрибковых (антимикотических) препаратов (АМП), но и устранение или снижение влияния факторов риска развития кандидоза, а порой и хирургическое вмешательство.

Количество используемых в настоящее время в клинической практике АМП невелико (рис. 2). Основными препаратами для лечения ИК являются амфотерицин В и его липидные производные — липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В (представители группы полиенов), флуконазол и вориконазол (производные азола), каспофунгин (ингибитор синтеза глюкана). Роль других системных азольных препаратов (итраконазол и кетоконазол) менее значима в связи с вариабельной биодоступностью при пероральном приеме [27, 53—55].

Разная чувствительность разных видов *Candida* к современным АМП — главная причина, которая заставляет нас обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза. Именно ограниченность спектра каждого из используемых системных АМП обуславливает необходимость идентификации возбудителя *Candida spp.* до уровня вида и является важным условием успешного лечения кандидоза. Здесь следует заметить, что устойчивость и чувствительность — свойства, не обязательно присущие всем штаммам одного вида. Если для какого-то вида описана устойчивость, то при его выделении от больного следует проверить чувствительность

полученного штамма. Особенно важным это представляется при выделении вида, для которого описана устойчивость ко многим или всем АМП. Наконец, для части редких *Candida spp.* вообще нет данных о чувствительности к АМП. Это штаммы *C. catenulata*, *C. famata*, *C. haemulonii*, *C. lambica*, *C. utilis*, *C. viswanathii*. Здесь приходится проводить тесты на определение чувствительности, а при невозможности этого назначать стандартные схемы лечения.

Азолы являются наиболее многочисленной группой синтетических АМП, которые обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, связанным с ингибированием цитохром Р450-зависимой-14 $\alpha$ -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол, основной структурный компонент клеточной мембраны микромицетов [23, 24, 44, 49, 56]. Вид *Candida* весьма четко коррелирует с чувствительностью к ним (табл. 3).

К флуконазолу чувствительно большинство штаммов *Candida*. Однако практически все штаммы *C. krusei*, *C. ciferrii*, *C. inconspicua*, *C. lipolitica*, *C. norvegensis* первично устойчивы к флуконазолу. Большинство изолятов *C. glabrata* отличаются дозозависимой чувствительностью (для успешного лечения дозу препарата следует удвоить), а 15% — резистентностью к флуконазолу.

К итраконазолу чувствительны *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. norvegensis*, 46% изолятов *C. glabrata* и 31% *C. krusei* резистентны к этому препарату, а большинство остальных штаммов отличается дозозависимой чувствительностью. Следует отметить высокую (>70%) частоту перекрестной резистентности *Candida spp.* к флуконазолу и итраконазолу.

Вориконазол отличается высокой активностью против *Candida spp.* Повышение максимальной пиковой концентрации (МПК) отмечено у изолятов *C. glabrata* и *C. krusei*, но она существенно меньше уровня 1 мкг/мл, обычно достигаемого при использовании стандартных доз вориконазола. Применение вориконазола в обычных дозах эффективно при инфекциях, обусловленных этими возбудителями. Вориконазол отличается нелинейной фармакокинетикой, при удвоении нагрузочной дозы его площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза, поэтому в 1-е сутки применения вориконазола назначают нагрузочную дозу.

Основные фармакокинетические параметры азолов для системного применения представлены в табл. 4.

Полиены (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) в зависимости от концентрации могут оказывать на микромицеты как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. К препарату чувствительны *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. К этому АМП могут быть устойчивы *C. lusitanae* (часть штам-

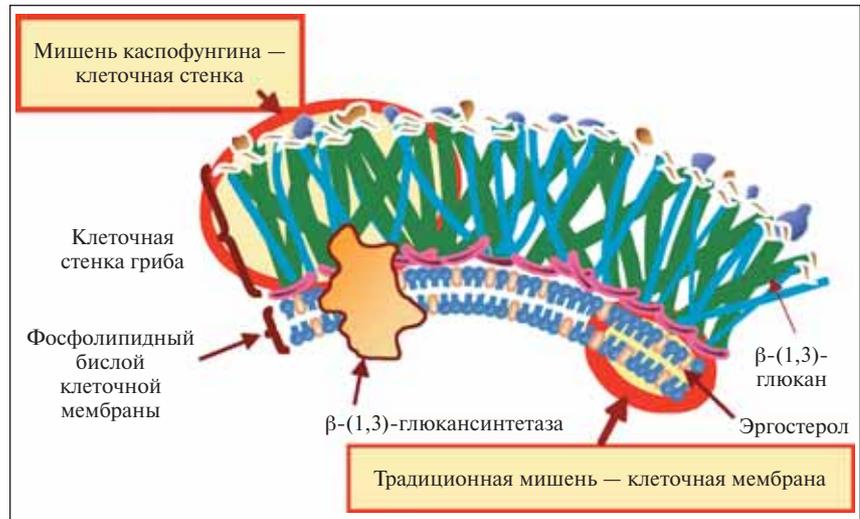


Рис. 2. Мишени воздействия антимикотических препаратов

мов), *C. lipolytica* и *C. quillermundii*. При микозах, обусловленных *C. glabrata* и *C. krusei*, показано увеличение дозы амфотерицина В [57, 63, 64].

Ингибиторы синтеза глюкана (эхинокандины) нарушают синтез важных компонентов наружной стенки грибов. В нашей стране в настоящее время разрешено клиническое применение одного препарата — каспофунгина, другие (микафунгин, анидулафунгин и др.) проходят клинические испытания. Каспофунгин быстро и необратимо блокирует фермент 1,3  $\beta$ -глюкансинтазу, что приводит к нарушению синтеза важного компонента клеточной стенки 1,3  $\beta$ -глюкана и гибели клетки гриба. У человека такой фермент отсутствует, поэтому частота нежелательных явлений при использовании каспофунгина низкая [23, 24, 44, 56, 59, 65].

Указания по использованию каспофунгина [65—68]:

— доза каспофунгина не зависит от массы тела больного; препарат используется без премедикации, время инфузии — 1 ч. Не следует использовать растворители, содержащие глюкозу;

— нагрузочная доза составляет 70 мг, поддерживающая — 50 мг (у пациентов с массой тела свыше 80 кг — 70 мг);

— коррекция дозы в зависимости от расы, возраста, наличия/отсутствия почечной недостаточности не требуется; при легкой и умеренной степени печеночной недостаточности нагрузочную дозу не корректируют, поддерживающую уменьшают до 35 мг; коррекция дозы может потребоваться при одновременном назначении с некоторыми индукторами метаболических ферментов.

Эффективность каспофунгина доказана исследованиями [27, 57, 64, 69—72].

**Лечение инвазивного кандидоза: выбор и доза АМП**

Возбудитель: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* [4, 45, 73—75]:

— флуконазол по 6—8 мг/кг/сут;

— амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг);

Таблица 3. Спектр антикандидозной активности азольных АМП [43, 57, 58]

Возбудитель	Флуконазол (дифлюкан) [59, 60—62]	Вориконазол (вифенд) [60]	Итраконазол (орунгал)
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++
<i>C. lusitaniae</i>	+++	+++	+++
<i>C. neoformans</i>	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+	+++	+
<i>C. krusei</i>	—	+++	+

Возбудитель: *C. glabrata* [4, 44, 71, 73—75]:

— амфотерицин В по 0,8—1,0 мг/кг/сут;

— флуконазол по 10—12 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в

1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *C. krusei* [4, 44, 71, 73—75]:

— флуконазол по 6—8 мг/кг/сут;

— амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в

1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* [4, 44, 55, 70, 73—75]:

— флуконазол по 6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в

1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *не определен* [4, 44, 55, 70, 73—75]:

— амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в

1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Лечение следует продолжать в течение не менее 2 нед после исчезновения всех клинических признаков и последнего выявления *C. albicans* из крови или очага поражения. Продолжительность антифунгальной терапии обычно составляет от 3 до 5 нед. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации. При возникновении повторных эпизодов иммуносупрессии, например при проведении цитостатической терапии, показана антифунгальная профилактика рецидива [55, 75].

Каково будущее противогрибковой терапии при инвазивных микозах? При лечении пациентов с угрожа-

ющими жизни микозами возникает ряд ключевых вопросов, на которые пока нет ответов.

**Трудности диагностики грибковых инфекций.** Диагностика инфекций, вызываемых грибами рода *Candida*, по-прежнему представляет весьма сложную задачу. Современные диагностические подходы включают использование серологических методов и полимеразной цепной реакции, стратификацию пациентов на группы более высокого и менее высокого риска, высокотехнологичные клинические тесты и применение строгих диагностических критериев. Эти подходы помогают диагностировать инвазивные микозы, но ни один из них пока не дает точного ответа. Остается вопрос: насколько значима была бы неопределенность диагностики, если бы мы имели в своем распоряжении АМП широкого спектра действия, достаточно эффективные и хорошо переносимые, чтобы их можно было использовать для рутинной профилактики?

**Эффективность комбинированной противогрибковой терапии.** На фоне общей тенденции к расширению использования комбинированной терапии продолжает ощущаться явная нехватка данных, которые могли бы послужить основанием для терапевтического выбора. Проблема состоит в том, что необходимо выбрать оптимальную комбинацию для лечения различных микозов и категорий пациентов. Представляется весьма перспективным комбинирование препаратов с разными механизмами действия, но подбор правильных комбинаций в контексте клинических испытаний занимает много времени. Есть надежда, что комбинации противогрибковых препаратов не будут вызывать более сильные токсические побочные эффекты. Следует подчеркнуть, однако, что до появления результатов проспективных клинических испытаний нам, скорее всего, придется полагаться в первую очередь на отдельные свидетельства из практики [71, 76—78] об эффективности конкретных комбинаций противогрибковых препаратов.

**Роль цитокинов.** Не вызывает сомнения важность восстановления нормальной иммунной функции, в частности, нормализации количества нейтрофилов. Следует отметить, однако, что эффект одновременного применения цитокинов и АМП практически неизвестен, за исключением несущественных преимуществ таких комбинаций, продемонстрированных в очень небольших исследованиях [79—81]. Совершенно неясно, будут ли цитокины дополнять противогрибковую терапию. Результаты некоторых экспериментов на животных дают осно-

Таблица 4. Характеристика азольных АМП

Признак	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол
Биодоступность	90% при приеме внутрь	96% при приеме внутрь	55—90% при приеме внутрь раствора (при нормальной кислотности желудочного содержимого); низкая — при приеме внутрь капсул
Формы применения	Внутривенная и пероральная. Возможен ступенчатый переход от внутривенного к пероральному приему	Внутривенная и пероральная. Возможен ступенчатый переход от внутривенного к пероральному приему	Пероральная — раствор и капсулы
Режим приема	В 1-е сутки назначается нагрузочная доза	В 1-е сутки назначается нагрузочная доза	Раствор — натошак, капсулы — после еды
Время достижения пиковой концентрации в крови, ч	1—2	1—2	2—4
Связывание с белками плазмы, %	11	58	99
Распределение в организме	Равномерно распределяется в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах	Равномерно распределяется в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах	Поступает преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник, способен накапливаться в легочной ткани (концентрация выше, чем в плазме), воспалительных экссудатах (концентрация в 3,5 раза превышает плазменную)
Способность проникать через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры	Проникает; концентрация в ткани головного мозга выше концентрации в спинномозговой жидкости	Проникает; концентрация в ткани головного мозга выше концентрации в спинномозговой жидкости	Практически не проникает
Метаболизм и экскреция	Частично метаболизируется, в основном выводится почками в неизменном виде	Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ	Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ, частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи
Удаление из организма при гемодиализе	Концентрация при проведении процедуры снижается в 2 раза	Концентрация в плазме меняется незначительно	Не удаляется из организма

вание предполагать, что в определенных ситуациях цитокины могут фактически противодействовать эффекту противогрибковых препаратов.

*Определение чувствительности к антимикотикам.* Такой показатель, как МПК, зачастую недостаточно понятен и неверно интерпретируется. Далека от точности корреляция между МПК противогрибковых препаратов и клиническими результатами. Так называемое правило 90:50 гласит, что улучшение от лечения наступает у 90% пациентов, инфицированных «чувствительным» микроорганизмом, и у 50% пациентов, которые инфицированы «резистентным» микроорганизмом. Взаимоотношения фармакокинетических и фармакодинамических показателей могут быть более информативными диагностическими факторами, чем данные о чувствительности.

*Новые противогрибковые препараты.* Эти препараты могут быть полезны как для профилактики, так и для эм-

пирической терапии. Новые препараты могут быть эффективны у пациентов с нейтропенией, когда флуконазол не является полноценной альтернативой. По мере того как врачи будут накапливать опыт применения новых препаратов, они смогут перейти на их использование вместо амфотерицина В при эмпирической терапии. В частности, каспофунгин и вориконазол приобрели репутацию противогрибковых препаратов, которые могут «побеждать» в тех ситуациях, когда другие препараты «проигрывают». Обладая доказанной эффективностью при лечении инфекции, вызываемой грибами рода *Candida*, эти препараты могут стать терапией первой линии широкого спектра инвазивных грибковых инфекций [60, 70, 75, 82—85]. Несмотря на множество нерешенных вопросов, касающихся диагностики и лечения грибковых инфекций, есть надежда, что новые противогрибковые препараты в будущем облегчат их рациональную и эффективную терапию.

## Л и т е р а т у р а

1. Asciglu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7—14.

2. Denning D.W. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26:781—805.  
3. Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investiga-

tional compounds, and putative targets for antifungal drug development. Adv Pharmacol 1998;44:343—500.  
4. Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology. Chichester, N Y, John Wiley

- & Sons; 1996.
5. Krcmery V., Barnes A.J. Non-albicans *Candida* spp causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;50:243—60.
  6. Wingard J.R., Leather H.L. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology* 2001;15:351—63.
  7. Andriole V.T. The 1998 Garrod lecture. Current and future antifungal therapy: ew targets for antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:151—62.
  8. Paule B. Epidemiology and frequency of systemic fungal infections in book: *Serious Candida infections: diagnosis, treatment*. G. Bodey; 1998. p. 1—3.
  9. Ascioqlu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7—14.
  10. Bodey G.P. Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. In: *Febrile neutropenia*. J. Klastersky (ed). 1997. p. 63—74.
  11. Bodey G.P. Fungal infection in cancer patients — an overview. Made from Pfizer International Inc. 1990. p. 2—43.
  12. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl 1):1—12.
  13. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A. et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112:380—5.
  14. el Mahallawy H.A., Attia I., Ali-el-Din N.H. et al. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol* 2002;51:601—5.
  15. Viscoli C., Girmenia C., Marinus A. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071—9.
  16. Roilides E., Dignani M.C., Anaissie E.J., Rex J.H. The role of immunorestitution in the management of refractory opportunistic fungal infections. *Med Mycol* 1998;36(Suppl 1):12—25.
  17. Uzin O., Anaissie E.J. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. *Ann Oncol* 2000;11:1517—21.
  18. Kirchner J., Boehme A., Huttmann C., Jacobi V. Pulmonary complications of acute myeloid leukemia in adults. Findings in chest x-rays and computer tomography. *Aktuelle Radiol* 1998;8:87—94.
  19. Benson C.A., Kaplan J.E., Mazur H., Holmes K.K. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, National Institute of Health, and HIV Medical Associations/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:S131—235.
  20. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet* 2003;3:230—40.
  21. Baran J.Jr., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33:137—9.
  22. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish D.K. et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239—44.
  23. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P. et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3149—54.
  24. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161—89.
  25. Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N. et al.; the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, voriconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001;39:3254—9.
  26. Pfaller M.A., Jones R.N., Doem G.V. et al.; the SENTRY Participant Group. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997—1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:747—51.
  27. Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634—43.
  28. Denning D. The human non-pathogenic fungi becoming pathogenic (abstr 04—19). Proc of the 21<sup>st</sup> Int Congress of Chemotherapy. Birmingham, UK, July 4—7, 1999.
  29. Greub G., Durussel C., Nabiman I. et al. Candida sake infections in neutropenic patients (abstr 8 29). Proc of the 5<sup>th</sup> meeting Trends in Invasive Fungal Infections, Malta. October 14—16, 1999.
  30. Johnson E.M., Warnock D.W., Luker J. et al. Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:103—14.
  31. Vazquez J.A., Lynch M., Boikov D., Sobel J.D. In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-sensitive and azole-resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1612—4.
  32. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzin O., Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238—45.
  33. Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. (eds) *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, 2003.
  34. Wingard J.R. Importance of *Candida* species other than *C. Albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115.
  35. Marr K. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Treat Opin Infect Dis* 2001;3:533—41.
  36. Marr K.A., Carter R.A., Crippa F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909—17.
  37. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M. et al.; the NEMIS Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177—86.
  38. Bodey G.P. Hematogenous and major organ candidiasis. In: G.P. Bodey et al. (eds). *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. N Y, Raven Press; 1992.
  39. Rubnken M. Initial diagnosis to different identification in book: *The management of fungal infection*. 1999. p. 23—32.
  40. Rossini F., Verga M., Pioltelli P. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 2000;85:1255—60.
  41. Price K.J., Thall P.F., Kish S.K. et al. Prognostic indicators for Blood and Marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:876—84.
  42. Климов Н.Н. *Микозы легких. Пособие для врачей*. М., Премьер МТ; 2005.
  43. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
  44. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161—89.
  45. Gruson D., Hilbert G., Vargas F. et al. Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:444.
  46. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16: 91—2.
  47. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 Guidelines for the use of the antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730—51.
  48. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Грибковые инфекции. Руководство для врачей*. М., ООО «Бином-Пресс»; 2003.
  49. Hayner C.E., Vaughman R.P. Nosocomial pneumonia: a review of diagnostic approaches. *Infect Med* 1995;12:322—30.
  50. Holdgaard H.O., Pedersen J., Schurizek B.A. et al. Complications and late sequelae after nasotracheal

- Intubation. *Ugeskr Laeger* 1994;156:7353—7.
51. Klech H., Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1989;2:561—85.
52. Saito H., Anaissie E.J., Morice R.C. et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 1988;92:745—9.
53. Keating G., Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs* 2003;63:2235—63.
54. Rubin Z.A., Somani J. New options for the treatment of invasive fungal infections. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 4):91—8.
55. Walsh T.J., Tepler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391—402.
56. Pearson M., Rogers P.D., Clearly J.D., Chapman S. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003;37:420—32.
57. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325—30.
58. Phillips P., Shafran S., Garber G. et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337—45.
59. Tkacz J.S. Glucan biosynthesis in fungi and its inhibition. *Annu Rev Microbiol* 1992;495—523.
60. Kullberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M. et al. Voriconazole versus amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435—42.
61. Anaissie E.J., Vartivarian S.E., Abi-Said D. et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Microbiol* 1996;101:170—6.
62. Anaissie E.J., Darouiche R.O., Abi-Said D. et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964—72.
63. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C. et al. Caspofungin invasive candidiasis study group. Comparison of Caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020—9.
64. Gallis H.A., Drew R., Pickard W.W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308—29.
65. Onishi J., Mainz M., Thompson J. et al. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-d-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:368—77.
66. Denning D.W. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142—51.
67. Groll A.H., Walsh T.J. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:1545—58.
68. Stone J.A., Xu X., Winchell G.A. et al. Disposition of Caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815—23.
69. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M. et al. Randomized double-blind, multicenter study of Caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:451—7.
70. Candoni A., Mestroni R., Damiani D. et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005;75(3):227—33.
71. Cesaro S., Toffolutti T., Messina C. et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004;73:50—5.
72. Baden L.R., Katz J.T., Fishman J.A. et al. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003;76:1632—7.
73. Diekema D.J., Messer S.A., Hollis R.J. et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole and amphotericin b against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41:3623—6.
74. Ullmann A.J. Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents Caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003;19:263—71.
75. Betts R., Glasmaster A., Maertens J. et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106(2):466—73.
76. Sanz-Rodriguez C., Lopez-Duarte M., Jurado M. et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporine a in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplantant* 2004;34:13—20.
77. Kontoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E. et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292—9.
78. Castagnola E., Machetti M., Cappelli B. et al. Caspofungin associated with liposomal amphotericin B or voriconazole for treatment of refractory fungal pneumonia in children with acute leukaemia or undergoing allogenic bone marrow transplant. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(3):255—7.
79. Hazel D.L., Newland A.C., Kelsey S.M. Malignancy: granulocyte colony stimulating factor increases the efficacy of conventional amphotericin in the treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients following intensive chemotherapy or bone marrow transplantation for hematological malignancies. *Hematology* 1999;4:305—11.
80. Ortoneda M., Capilla J., Pujol I. et al. Liposomal amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor therapy in a murine model of invasive infection by *Scedosporium prolificans*. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:525—9.
81. Flynn T.N., Kelsey S.M., Hazel D.L., Guest J.F. Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared with amphotericin B monotherapy. Treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients in the UK. *Pharmacoeconomics* 1999;16:543—50.
82. Kartsonis N., Saah A., Lipka C.J. et al. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:878—81.
83. Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G. et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282—9.
84. Walsh T.J., Lutsar T.I., Ghahramani P. et al. Efficacy of safety of voriconazole (VORI) and the treatment of invasive fungal infection in children. Presented at the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, September 17—20, 2000.
85. Perfect J., Gonzales-Ruiz A., Lutsar I. et al. Voriconazole (VORI) for the treatment of resistant and rare fungal pathogens. Presented at the 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans, September 7—10, 2000.

Наш журнал только начинает свою работу. Мы бы хотели знать ваши пожелания: какие разделы (вопросы) и пр. вы считаете нужным осветить на страницах журнала. С предложениями обращайтесь к любому из членов редколлегии.

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**