

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ IV. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

Минск БелМАПО
2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ IV. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2014

УДК 616.992.282–084(075.9)

ББК 55.17_я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 06 2014 г.

Автор:

зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии профессор д.м.н. *Г.В. Илюкевич*

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ

заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации органов и тканей к.м.н., доцент А.М. Дзядзько.

Илюкевич Г.В.

И 49

Кандидозная инфекция у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Часть IV. Современные методы профилактики: учеб-метод. пособие /Г.В. Илюкевич. – Минск: БелМАПО, 2014. - 21 с.

ISBN 978-985-499-793-3

В пособии для врачей освещены вопросы, касающиеся грибковой инфекции - актуальной проблемой современной медицины. Приведены данные о современных возможностях профилактики грибковой инфекции у пациентов ОИТР. Описаны схемы профилактики, лекарственные средства, дозы и режимы дозирования. Описаны показания и схемы профилактики инвазивных микозов у отдельных категорий пациентов: после хирургических вмешательств, трансплантации органов, у онкогематологических пациентов и новорожденных с очень низкой массой тела.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, хирургов, терапевтов, инфекционистов и студентов медицинских вузов.

УДК 616.992.282–084(075.9)

ББК 55.17_я73

ISBN 978-985-499-793-3

© Илюкевич Г.В., 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

Инвазивные грибковые инфекции представляют собой актуальную проблему современной медицины. Развитие медицинских технологий, расширение показаний и увеличение объема хирургических вмешательств, в том числе у новорожденных и «возрастных» пациентов, возрастание числа трансплантаций кроветворных стволовых клеток и внутренних органов, активное внедрение инвазивных методик мониторинга и лечения, применение адекватных и высокоэффективных схем интенсивной терапии критических состояний, особенно у иммунокомпроментированных пациентов, - все это сопровождается значительным ростом за последние несколько лет инвазивных микозов. Уже само по себе пребывание в ОИТР является независимым фактором риска развития кандидозной инфекции [1].

Весьма неблагоприятной признана и наблюдаемая в последние годы в ОИТР тенденция смены возбудителей инвазивного микоза – все более частые случаи кандидемии, вызванные не-*albicans* видами грибов рода *Candida*, что однозначно свидетельствует о более плохом прогнозе по сравнению с инфекциями, вызванными *C.albicans* [2, 3, 4, 5]. Одной из возможных причин такой смены этиологии грибковых инфекций является избыточное и неконтролируемое назначение для профилактики флуконазола, особенно когда речь идет о неэффективных низких дозах лекарственного средства и некачественных дженериках.

Факторами, влияющими на развитие неблагоприятного исхода при инвазивном микозе в ОИТР, являются длительность пребывания в отделении реанимации, необходимость проведения длительной искусственной вентиляции легких, потребность в инотропных препаратах и искусственном питании, а также почечная недостаточность, тромбоцитопения, гемобластозы, тяжесть состояния пациентов (по шкале APACHE II более 20 баллов), неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия и позднее начало противогрибковой терапии [6, 7, 8, 9, 10].

Высокая частота встречаемости инвазивных микозов у пациентов, относящихся к группе наибольшего риска (с тяжелыми заболеваниями, особенно онкогематологического профиля, находящиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, пациенты после трансплантаций), появление все возрастающего числа штаммов грибов, резистентных к ранее применяемым лекарственным средствам для лечения, достаточно высокие показатели смертности и колоссальные материальные затраты на ведение таких пациентов обусловили необходимость проведения ранних терапевтических стратегий, включающих профилактическую, эмпирическую, превентивную и этиотропную терапию. Улучшение исходов инвазивного кандидоза у пациентов ОИТР вполне достижимо при условии раннего начала адекватной антигрибковой профилактики и противогрибковой терапии.

Своевременное проведение антифунгальной профилактики у каждого конкретного пациента ОИТР с учётом клинической ситуации, наличия тех или иных факторов риска, эпидемиологических данных, касающихся потенциальных возбудителей, а также клинической фармакологии используемых антимикотиков обеспечивают наиболее оптимальный прогноз у данной категории пациентов. Профилактика подразумевает использование антимикотиков у пациентов с факторами риска развития инвазивного микоза, но при отсутствии клинических признаков и лабораторных показателей присутствия инфекции. Проведение целенаправленной противогрибковой профилактики показало свое положительное влияние у пациентов ОИТР [11, 12].

Пациенты ОРИТ подвержены нескольким потенциальным факторам риска развития кандидемии: предшествующая антибактериальная терапия, колонизация грибами *Candida spp.*, почечная недостаточность и гемодиализ, центральный сосудистый катетер (артериальный и венозный), полное парентеральное питание, длительная катетеризация мочевого пузыря, длительное стояние назогастрального зонда, длительная искусственная вентиляция легких, предшествующее хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, повторные перфорации ЖКТ, операции по поводу острого панкреа-

тата или спленэктомия, продолжительность пребывания в ОИТР, длительная терапия кортикостероидами, лучевая терапия, иммуносупрессивная терапия, обширные ожоги (II-III степени) или тяжелая травма, тяжелые инфекции: сепсис, перитонит, интраабдоминальные абсцессы, иммуносупрессивные состояния: сахарный диабет, ВИЧ-инфекции, многократные гемотрансфузии [13, 14, 15]. Все эти факторы риска достаточно часто встречаются у пациентов ОИТР. Так, было показано, что у 85% пациентов ОИТР были установлены центральные сосудистые катетеры, у 39% - назогастральные зонды, 49% получали антимикробную терапию, 47 – перенесли хирургические вмешательства, 34% находились на искусственной вентиляции легких, у 34% выявлена иммуносупрессия [16]. Раннее выявление данных факторов риска развития кандидемии является краеугольным камнем профилактики и ранней терапии инвазивного кандидоза в условиях ОИТР, основной целью которых является снижение атрибутивной летальности [15, 17]. Следует отметить, что почти у 6% пациентов кандидемия развивается без видимых предрасполагающих причин [18].

Клинические проявления, требующие решения вопроса о проведении противогрибковой профилактики и терапии, представлены на рис. 1.

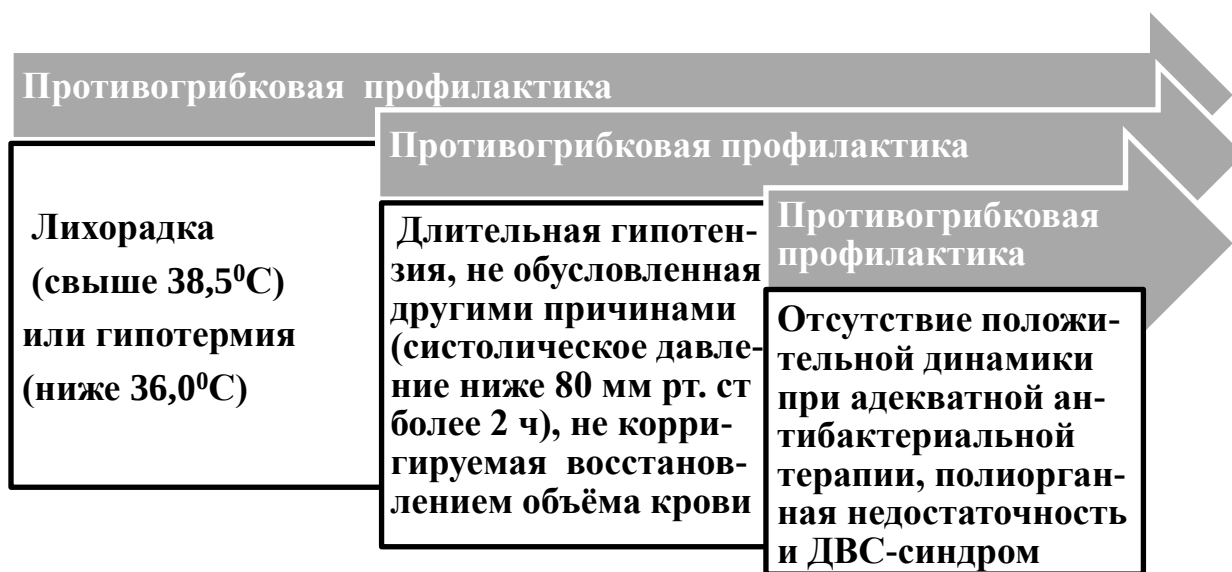


Рисунок 1. – Клинические ситуации, требующие назначения противогрибковой профилактики

Дополнительные данные в решении вопроса о проведении противогрибковой профилактики могут дать: 1) Количество колонизированных анатомических областей; 2) Степень колонизации и 3) Скорректированный индекс колонизации. Было показано, что колонизация грибами рода *Candida spp.* двух и более удаленных анатомических областей ассоциирована с более высоким риском развития кандидемии и может быть показанием для проведения противогрибковой профилактики. В свою очередь степень колонизации, расцениваемая как количество колоний на чашке, может быть слабой, средней и интенсивной, что соответствует приблизительно 10^3 , 10^4 и 10^5 . Скорректированный индекс колонизации (СИК) представляет собой отношение положительных образцов к общему числу забранных образцов для культурального исследования с целью оценки выраженности колонизации слизистых грибами рода *Candida spp.* У пациентов со значением $СИК \geq 0,4$, получавших профилактику флуконазолом, частота доказанных случаев кандидоза в ОИТР снизилась с 2,2% до 0 [19].

Эффективность профилактики **азолами** у пациентов группы высокого риска без нейтропении в условиях ОИТР, изученная в контролируемых рандомизированных исследованиях, подтвердилась снижением частоты инфекций, вызванных грибами рода *Candida spp.*, без влияния на показатели смертности [20, 21, 22].

В исследовании Shorr A.F. et al., 2005 г. [23] продемонстрировано снижение частоты грибковых инфекций у пациентов хирургических ОИТР путем профилактического назначения флуконазола. У пациентов, получавших с профилактической целью флуконазол и кетоконазол, отмечалось снижение на 80% относительного риска развития кандидемии, а также снижение на 31,5% относительного риска смертности по всем причинам и на 79,4% смертности, связанной с инфекциями, вызванными грибами рода *Candida spp.* [24]. В еще одном исследовании [25] отмечено снижение случаев инвазивного микоза на 50% и совокупной летальности на 25%. Как свидетель-

ствуют данные мета-анализа, смены возбудителя после профилактического применения флуконазола не наблюдалось [25].

Анализ результатов, полученных в трех мета-анализах, позволил определить стратегию профилактики инвазивного кандидоза в ОИТР, представленную в табл.1. [23, 24, 25].

Таблица 1 – Стратегия профилактики инвазивного кандидоза у пациентов ОИТР

Стратегия ведения	Показания к применению	Лекарственные средства
Профилактика	В целом не рекомендована . Эффективность доказана при повторных перфорациях верхних отделов ЖКТ, остром панкреатите, выраженной колонизации ЖКТ грибами рода <i>Candida spp.</i>	Флуконазол в дозе 400 мг 1 раз в сутки. Не использовать низкие дозы флуконазола.

С учетом данных мета-анализов рутинное профилактическое назначение флуконазола у пациентов ОИТР в целом не может быть рекомендовано для всех без исключения пациентов, так как оно должно быть ограничено группой пациентов с совокупной частотой развития инвазивного микоза, превышающей 10%. Показатель NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного случая развития инвазивного кандидоза) при этом составляет от 17 (риск развития 11%) до 9 пациентов (риск развития 20%) [26]. Четко определены группы пациентов, которым показано профилактическое назначение флуконазола: пациенты с повторными перфорациями ЖКТ, пациенты с выраженной колонизацией грибами рода *Candida spp.*, пациенты с тяжелым острым панкреатитом [22, 27, 28].

С учетом клинических проявлений и специфики пациентов ОИТР, была предпринята попытка их разделения на 4 категории [16]:

1. *Категория А.* Пациенты без клинических симптомов и факторов риска развития кандидоза. Им не требуется назначения противогрибковой профилактики и терапии.

2. *Категория В.* Пациенты без очевидных клинических симптомов поражения микозом, но имеющие факторы риска развития инвазивного кандидоза (некротический и геморрагический панкреатит, по поводу которого выполнялись оперативные вмешательства, парентеральное питание и продолжительное назначение антибиотиков широкого спектра действия, центральные венозные катетеры, лихорадка и отсутствие ответа на антибактериальную терапию). Параллельно с проведением методов выявления грибковой инфекции целесообразно проведение противогрибковой профилактики. В рандомизированном проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании была оценена эффективность и безопасность внутривенного применения флуконазола (по 400 мг в сутки до разрешения хирургической симптоматики) для профилактики кандидозной инфекции у пациентов, перенесших интраабдоминальные хирургические вмешательства по поводу перфорации органов ЖКТ или несостоятельностью анастомозов [20]. При хорошей переносимости и безопасности профилактическое использование флуконазола позволило предупредить развитие кандидозного перитонита и колонизации у пациентов группы высокого риска, при этом сократилось время их пребывания в стационаре.

3. *Категория С.* Пациенты с симптомами инфекции, но без факторов риска (ситуация не типичная для ОИТР). Вопрос о профилактике решается индивидуально с высокой вероятностью проведения, учитывая критическое состояние пациентов.

4. *Категория D.* Пациенты с симптомами инфекции и наличием факторов риска развития инвазивного кандидоза. При наличии соответствующей симптоматики и двух и более факторов риска показано проведение ранней эмпирической противогрибковой терапии.

Рациональный подход к профилактическому назначению противогрибковых лекарственных средств подразумевает синтез трех компонентов - факторов риска, клинических и микробиологических данных. Рациональная тактика применения антимикотиков в ОИТР представлена в табл. 2 [29].

Таблица 2 – Рациональное применение антимикотиков в ОИТР

Наличие явных клин. признаков ГИ	Микробиологические данные	Дополн. факторы риска	Тактика применен. антимикотиков	
			Профи- лактика	Лечение
нет	Роста грибов нет; колонизация одного локуса или нескольких связанных между собой	нет	-	-
нет	Колонизация 2 и более анатомически не связанных локусов	нет	+	-
нет	Вне зависимости от наличия колонизации	2 и более	+	-
да	Вне зависимости от наличия колонизации	нет	-	+
Нет/да	Кандидемия или высеив кандид из других стерильных сред	нет	-	+

Детальное изучение наиболее значимых факторов риска развития грибковой инфекции, вызванной *Candida* - **мультифокальная колонизация** (выделение *Candida* из ≥ 2 областей: ротоглотка, ЖКТ, моча, трахеальный аспират (выделение *Candida* из ротоглотки и желудка считается колонизацией одного фокуса) или **антибиотикотерапия** (антибиотики широкого спектра или применение двух и более антибиотиков в теч. 7 дней), **обширные абдоминальные операции** или **панкреатит**, **полное парентеральное питание**, **острая почечная недостаточность с почечно-заместительное терапией**

и их сочетание с **тяжелым сепсисом и септическим шоком**, позволило Mensa J et al. [30] предложить следующую схему профилактики и эмпирической терапии кандидоза у пациентов отделений реанимации (рис. 2).



Рисунок 2 - Схема профилактики и эмпирической терапии кандидоза у пациентов ОИТР

Стратегия ранней и адекватной антигрибковой профилактики у пациентов ОИТР основывается на следующих основных положениях:

1. Первичная профилактика инвазивного микоза показана только пациентам с высоким риском его возникновения (более 10%) и наличием 2 и более следующих факторов риска – **предшествующая антибактериальная терапия., почечная недостаточность и гемодиализ, центральный сосудистый катетер (артериальный и венозный), полное парентеральное питание, длительная катетеризация мочевого пузыря, длительное стояние назогастрального зонда, длительная искусственная вентиляция легких, предшествующее хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, повторные перфорации ЖКТ, операции по поводу**

острого панкреатита или спленэктомия, продолжительность пребывания в ОИТР, длительная терапия кортикостероидами, лучевая терапия, иммуносупрессивная терапия, обширные ожоги (II-III степени) или тяжелая травма, в сочетании с колонизацией грибами Candida spp. (2 и более несвязанных локуса) или пребывание в ОИТР более 3 дней, наличие 3 факторов риска инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, ИВЛ, использование антибиотиков широкого спектра более 3 дней в сочетании с одним из следующих факторов риска: абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов 3 и более дней и иммуносупрессоров 7 и более дней.

2. На частоту возникновения инвазивных микозов влияет профилактическое назначение только системных антимикотиков (например, **флуконазола**, применяемого до стабилизации состояния пациента и исчезновения факторов риска развития инвазивного кандидоза), неабсорбируемые пероральные полиены (нистатин, леворин и др.) не эффективны.

3. Эффективность противогрибковой профилактики у пациентов ОИТР доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях.

4. Профилактическое использование в качестве средства профилактики инвазивного микоза у пациентов ОИТР *малых доз флуконазола (менее 400 мг/сут)* в группах с низким риском возникновения грибковой инфекции не только бесполезно, но и не допустимо, поскольку приводит к ряду нежелательных побочных реакций, способствует также селекции резистентных штаммов Candida spp., и является необоснованным с точки зрения экономики, так как неоправданно увеличивает стоимость лечения;

5. Проведение противогрибковой профилактики не исключает строгое соблюдение правил асептики (мытьё рук, тщательный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, адекватное использование антибактериальных лекарственных средств и др.).

Ряд специфических особенностей отмечается в проведении противогрибковой профилактики у пациентов ОИТР с онкогематологическими забо-

леваниями в связи с наличием некоторых специфических особенностей течения и лечения данной патологии. Как правило, все онкогематологические пациенты имеют практически все факторы риска развития инвазивного кандидоза. Это, прежде всего нейтропения на фоне цитостатической химиотерапии, а также с учетом тяжести состояния пациентов необходимость проведения методов интенсивной терапии полиорганных дисфункций, включая катеризацию центральных вен, искусственную вентиляцию легких, терапию антибиотиками широкого спектра, кортикостероидами, парентеральное питание и др. Частота развития инвазивных микозов при этом сохраняется на очень высоком уровне – от 8 до 20% с летальностью 30-40%. Вызывает трудности и диагностика грибковой инфекции у онкогематологических пациентов с нейтропенией в связи с отсутствием классических проявлений инфекции, низкой чувствительностью культуральных исследований различных биосубстратов на фоне имевших место ранее курсов противогрибковой терапии, невозможность проведения ряда инвазивных процедур (например, биопсии пораженного органа) в связи с тромбоцитопенией, а также высокой вероятностью развития лекарственных взаимодействий с цитостатиками и другими средствами, используемыми одновременно для терапии основного заболевания [31]. Профилактическое назначение антимикотиков идет параллельно с началом цитостатической терапии для достижения наибольшего эффекта к моменту развития нейтропении и повреждения эпителия ЖКТ. С учетом вышеизложенного в настоящее время профилактика грибковой инфекции признана наиболее адекватной стратегией, позволяющей снизить общую и атрибутивную летальность у данной категории пациентов ОИТР, что подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований.

Профилактика инвазивного микоза на фоне **онкогематологических заболеваний** показана в следующих ситуациях [32]:

- предполагаемый агранулоцитоз более 14 суток;
- аллотрансплантация кроветворных стволовых клеток, включая пациентов с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина»;

- нейтропения на фоне острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома;

- фаза индукции при острых лейкозах.

Начиная с 90-х годов прошлого столетия и до настоящего времени с целью противогрибковой профилактики у онкогематологических пациентов применяется **флуконазол** по 400 мг/сутки до приживления трансплантата или пока уровень нейтрофилов не будет устойчиво превышать 1000 мкл^{-1} (категория доказательности AI), хотя в последние годы он утрачивает позиции в связи со сменой возбудителей. В настоящее время имеются рекомендации NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть США) о применении позаконазола в качестве профилактики инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией на фоне острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома, а также при развитии реакции «трансплантат против хозяина».

Наиболее перспективный выбор в современной терапии (при высоком риске реакции «трансплантат против хозяина» и/или длительной нейтропении) новые азолы, учитывая их высокую активность как в отношении дрожжевых, так и мицелиальных возбудителей – **вориконазол** внутривенно **6 мг/кг** в 2 введения в 1-й день, затем **4 мг/кг/сут** в 2 введения или перорально **800 мг** в 2 приема в 1-й день, затем **400 мг/кг/сут** в 2 приема, **позаконазол** по **200 мг** 3 раза в сутки, **итраконазол** внутрь по **5-7 мг/кг/сут** или **микафунгин** по **50 мг** в/венно 1 раз в сутки [32, 33, 34, 35, 36, 37].

Обязательное проведение мощной иммуносупрессивной терапии у пациентов **после трансплантации почек, печени, сердца, легких и кишечника** явилось основной причиной развития инвазивных микозов у данной категории пациентов. Частота развития инвазивных микозов представлена в таблице 3. [11].

Таблица 3. Частота развития и этиология инвазивных микозов у пациентов с трансплантацией органов [38, 39].

Трансплантированный орган	Частота инвазивных микозов	Частота <i>Candida spp.</i>
Почки	0-20%	до 95%
Сердце	5-20%	до 75%
Печень	5-40%	8-25%
Легкие/ легкие+сердце	10-45%	43-72%
Поджелудочная железа (+почка)	10-40%	>90%),
Тонкий кишечник	30-60%	80-100%

Исходя из данных о частоте развития инвазивных микозов у пациентов после трансплантации печени были определены наиболее уязвимые группы пациентов: с повторной пересадкой печени, с почечной недостаточностью (уровень креатинина более 2,0 мг%), требующие гемодиализа, а также требующие оперативного вмешательства после трансплантаций (холедохоеюностомия), применение более чем 40 единиц компонентов крови во время операции, выявление поверхностной колонизации *Candida spp.* в течение двух дней до и трех дней после операции и период наибольшего риска возникновения грибковой инфекции – первые 4-6 недель после трансплантации. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение **флуконазола в дозе 400 мг в сутки в течение 10 недель** после трансплантации предотвращало развитие кандидозной инфекции, за исключением случаев, вызванных *C.glabrata* и *C.krusei* [40]. В двойном-слепом рандомизированном исследовании была показана эффективность **итраконазола**, профилактическое применение которого снижало частоту инвазивного кандидоза с 24 до 4% у пациентов после трансплантации печени [41]. В качестве профилактического средства рекомендован и **каспофунгин** внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут. В недавнем мета-анализе доказана эффективность профилактического применения антимикотиков у реципиентов транспланта-

тов внутренних органов, позволившего уменьшить общее число инвазивных микозов, общий показатель смертности и потребность в назначении эмпирической терапии [42].

С учетом риска развития инвазивного микоза у пациентов группы наибольшего риска с целью профилактики рекомендованы [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]:

при нелегочных трансплантациях - азолы (флуконазол по 400 мг/сут или итраконазол), каспофунгин 70 мг в/венно в 1-й день, затем по 50 мг/сут. или липидные формы амфотерицина В по 1 мг/кг/сут. При трансплантации почек и сердца рутинная противогрибковая профилактика инвазивного микоза не показана.

При трансплантации легких – вориконазол **вориконазол** внутривенно **6 мг/кг** в 2 введения в 1-й день, затем **4 мг/кг/сут** в 2 введения или перорально **800 мг** в 2 приема в 1-й день, затем **400 мг/кг/сут** в 2 приема.

Профилактика инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении показана: новорожденные со сроком гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 г при рождении и при высокой частоте инвазивного кандидоза в ОИТР на фоне соблюдения правил асептики, тщательного ухода за катетерами и обоснованного применения антибактериальных средств. В качестве антимикотика используется **флуконазол** внутривенно 3 мг/кг: 1-2-я недели жизни – каждые 72 часа, 3-4-я недели жизни – каждые 48 часов, с 5-ой недели – каждые 24 часа. Такая профилактика продолжается в течение всего периода пребывания ребенка в ОИТР, ее эффективность доказана в контролируемых клинических исследованиях. В заключении следует еще раз подчеркнуть, что улучшение исходов инвазивного кандидоза у пациентов ОИТР вполне достижимо при условии ранней и адекватно проведенной противогрибковой профилактики.

Литература

1. Tortorano A. M., Caspani L., Rigoni A. L. et al Candidosis in the intensive care: a 20-year survey // J Hosp Infect. – 2004, Vol.57. – P. 8-13.
2. Almirante B., Rodriguez D., Park B.J. et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida blood-stream infection: result from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003 //J Clin Microbiol. – 2005, Vol.43. – P. 1829-1835.
3. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: 10,5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing // J Clin Microbiol. – 2009, Vol.47. – P.17-123.
4. Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005 // Curr Infect Rep. – 2005, Vol.7. – P. 429-439.
5. 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, Vol.106. – P. 523-529.
6. Ben-Abraham R., Keller N., Teodorovich N. et al Predictors of adverse outcome from candida infection in a tertiary care hospital // J Infect. – 2004, Vol.49. – P. 317-323.
7. Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leyn-Gil C. et al Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU // Intensive Care Med. – 1997, Vol.23. – P. 23-30.
8. Parkins M.D., Sabuda D.M., Elsayed S., Laupland K.B. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections // J Antimicrob Chemother. – 2007, Vol.60. P. 23-30.

9. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. et al 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, Vol.49. – P. 3640-3645.
10. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study // Clin Infect Dis. – 2006, Vol.43. – P. 25-31.
11. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние //Клин микробиол и антимикр химиотер. – 2009, Том 11, №4. – С. 286- 304.
12. Calandra T., Marchetti O. Antifungal prophylaxis for intensive care unit patients: let is fine true it // Intensive Care Med. – 2002, Vol.28. – P. 1698-1700.
13. Bernhardt H., Zimmermann K., Sissolak D. et al. Epidemiological survey on candidemia in Europe: Results of Germany and Austria. Abstract P5-043 // Rev Iberoam Micol. – 2000, Vol.17. - P. 146.
14. Гельфанд Б.Р., Гологорский В. А., Гельфанд Е.Б. Кандидозная инфекция в хирургии и интенсивной терапии / /Клиническая антибиотикотерапия. - 2002. - №2. - С. 23-30.
15. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., et al. Risk factors for candida bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey // Clin Infect Dis. – 2001, Vol.33. – P. 177-186.
16. Муноз П., Бурилло А., Боуза Э. Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных Candida spp. в отделениях интенсивной терапии // Клин микробиол и антимикроб химиотер. – 2001, Том 3. – С. 69-78.
17. Ibanez-Nolla J., Nolla-Salas M., Sable C. et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial in-

- vasive candidiasis in the intensive care setting // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2007, Vol.26. – P. 271-276.
18. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J. et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality // Clin Infect Dis. – 1992, Vol.15. – P. 414-421.
19. Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P. et al Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients // Crit Care Med. – 2004, Vol.32. - P. 2443-2449.
20. Eggimann P., Francioli P., Bille J. et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal Candidiasis in high-risk surgical patients // Crit Care Med. – 1999, Vol.27. – P. 1033-1034.
21. Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M. et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candida infections in critically ill surgical patients // Ann Surg. – 2001, Vol.233. – P. 542-548.
22. Garbino J., Lew D.P., Romand J.A. et al. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination // Intensive Care Med. – 2002, Vol.28. – P. 1708-1717.
23. Shorr A.F., Chung K., Jackson W.L. et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta- analysis // Crit Care Med. – 2005, Vol.33. – P. 1928-1935.
24. Cruciani m., de Lalla F., Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. – 2005, Vol.31. – P. 1479-1487.
25. Playford E.G., Webster A.C., Sorrell T.C. et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // J Antimicrob Chemother. – 2006, Vol.57. – P. 628-638.

26. Lam S.W., Eschenauer G.A., Carver P.L. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit // Crit Care Med. – 2009, Vol.37. – P. 1580-1593.
27. Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P. et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients // Crit Care Med. – 2004, Vol.32. – P. 2443-2449.
28. De Waele J.J., Vogelaers D., Blot S et al. fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy // Clin Infect Dis. – 2003, Vol.37. – P. 208-213.
29. Попов Д.А., Белобородова Н.В., Седрамян А.Р. Послеоперационные кандидемии // Клин анестезиол и реаниматол. – 2009, Том 6, №1. – С. 4-13.
30. Mensa J., Pitart C., Marco F. Treatment of critically ill patients with candidemia // Internat J Antimicrob Agents. – 2008, Vol.32, Suppl.2. - P. 93-97.
31. Hiemenz J.W. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Semin Hematol. – 2009, Vol. 46. – P. 289-312.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: prevention and treatment of cancer-related infections. V.1.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
33. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs fluconazole or Intracozazole prophylaxis in patients with neutropenia // N Engl J Med. – 2007, Vol.356. – P. 348-359.
34. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease // N Engl J Med. – 2007, Vol.356. – P. 335-347.
35. O' Sullivan A., Pandya A., Papadopoulos G. et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of inva-

- sive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value Health* 2009 Jan9.
36. Marr ZK.A., Crippa F., Leisenring W et al. Intraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants // *Blood*. – 2004, Vol.103. – P. 1527-1533.
37. Д. Гилберт, Р. Меллеринг мл., Дж. Элиопулос и др. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. Пер. с англ. – М.: «ГРАНАТ», 2013. – 640 с.
38. Marik P.E. Fungal infections in solid organ transplantation // *Expert Opin Pharmacother*. – 2006, Vol.7. – P. 297-305.
39. Soli A., Salavert M. Voriconazole for the therapy of mycoses in recipients of solid organ transplants // *Rev Iberoam Micol*. – 2007, Vol.24. – P. 217-222.
40. Lumbreras C., Cuervas-Mons V., Java P. et al Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation // *J Infect Dis*. – 1996, Vol.174. – P.583-588.
41. Sharpe M.D., Ghent C., Grant D. et al Efficacy and safety of Intraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study // *Transplantation*. – 2003, Vol.76. – P. 977-983.
42. Cruciani N.M., Mengoli C., Malena M. et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis // *Liver Transpl*. – 2006, Vol.12. – P. 850-858.
43. Singh N., Paterson D., L., Gayowski T. et al Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy // *Transplantation*. – 2001, Vol.71. – P. 910-913.
44. Fortun J., Martin-Davila P., Moreno S. et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid

- formulations of amphotericin B in high-risk patients // J Antimicrob Chemother. - 2003, Vol.52. - P. 813-819.
45. Winston D.J., Busuttil R.W. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients // Transplantation. – 2002, Vol.74. – P. 688-695.
46. Fortun J., Martin-Dowila P., Montejo M. et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients // Transplantation. – 2009, Vol.87. – P. 424-435.
47. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections // Int J Antimicrob Agents. – 2006, Vol.27. – P. 36-44.
48. Monforte V., Roman A., Gavalda J. et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors // J Heart Lung Transplant. – 2001, Vol.20. – P. 1274-1281.
49. Lowry C.M., Marty F.M., Vargas S.O et al. Safety of aerosolized liposomal versus deoxycholate amphotericin B formulations for prevention of invasive fungal infections following lung transplantation: a retrospective study // Transpl Infect Dis. – 2007, Vol.9. – P. 121-125.
50. Husain S., Paterson D.L., Studer S. et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients // Am J Transplant. – 2006, Vol.6. – P. 3008-3016.
51. Munoz P., Rodriguez C., Bouza E. et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis // Am J Transplant. – 2004, Vol.4. – P. 636-643.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ IV. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ
Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.В. Илюкевич

Подписано в печать 13. 06. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,38. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 108.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.