

Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные микозы у пациентов с тяжелыми заболеваниями, находящихся в ОРИТ, у онкогематологических пациентов и пациентов после трансплантации внутренних органов являются очень важной мишенью для применения адекватной профилактической, эмпирической и превентивной противогрибковой терапии. Это обусловлено не только высокой частотой встречаемости инвазивных микозов в данной популяции пациентов, но и высокими показателями смертности и материальными затратами на ведение таких больных. Безусловно, максимально ранняя постановка диагноза обеспечивает наиболее оптимальный прогноз у данной группы больных. В настоящее время имеется достаточное количество антимикотиков для системного применения, что позволяет сделать адекватный

выбор терапии у конкретного пациента в зависимости от клинического сценария, наличия тех или иных факторов риска, эпидемиологических данных относительно потенциальных возбудителей, а также исходя из клинической фармакологии препарата.

В обзоре представлена информация о профилактической, превентивной и эмпирической терапии инвазивных микозов у разных категорий пациентов, а также затронуты некоторые аспекты диагностики инвазивных грибковых инфекций.

Ключевые слова: инвазивные микозы, нейтропения, ОРИТ, трансплантация, профилактика, эмпирическая терапия, превентивная терапия.

Empirical, Pre-emptive and Prophylactic Therapy of Invasive Mycoses: Current State of the Problem

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive mycoses in patients with severe diseases – ICU patients, patients with hematological malignancies and after solid organ transplantations represent a significant target for the use of prophylactic, empirical and pre-emptive antifungal therapy. This is not only because of high incidence of invasive mycoses among this population but also because of high mortality levels and disease-related costs. There is no doubt that as early as possible diagnosis provides the most favorable prognosis in this group of patients. Currently there is substantial number

of antifungal drugs for systemic use that allows us to make an adequate choice of therapy in particular patient according to clinical scenario, the presence of certain risk factors, epidemiological data regarding potential etiological agents and overall clinical pharmacology of antifungal agents.

In the current article the information regarding prophylactic, pre-emptive and empirical therapy of invasive mycoses in different categories of patients will be presented. Also some aspects of diagnostic approaches on invasive fungal infections will be discussed.

Key words: invasive mycoses, neutropenia, ICU, transplantation, prophylaxis, empirical therapy, pre-emptive therapy.

Контактный адрес:
Александр Валерьевич Веселов
Alex.veselov@antibiotic.ru
Тел.: (4812) 45 06 02

Введение

Развитие медицинских технологий, применение адекватных и высокоэффективных схем терапии онкологических заболеваний и возрастание числа трансплантаций внутренних органов – все это привело к значительному росту *инвазивных микозов* (ИМ) за последние несколько лет. Большое число пациентов с тяжелой комплексной патологией имеют шанс на выживание, проводя значительную часть времени в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ). Это касается не только пациентов с нарушениями иммунного статуса, но и больных с изначально нормальной функцией иммунной системы, но которая подвергается в дальнейшем выраженному влиянию применяемых у пациентов комплексных терапевтических и хирургических вмешательств.

ИМ у пациентов с тяжелыми заболеваниями, особенно у онкогематологических пациентов, относящихся к группе наибольшего риска, пациентов, находящихся в ОРИТ, а также у пациентов после трансплантации внутренних органов являются очень важной мишенью для применения адекватной профилактической, эмпирической и *превентивной противогрибковой терапии* (ПГТ). Это обусловлено не только высокой частотой встречаемости ИМ у данной популяции пациентов, но и высокими показателями смертности и материальными затратами на ведение таких больных. При этом своевременная постановка диагноза обеспечивает наиболее оптимальный прогноз у данной категории больных.

В настоящее время имеется достаточное количество антимикотиков для системного применения, что позволяет сделать адекватный выбор терапии у конкретного пациента в зависимости от клинического сценария, наличия тех или иных факторов риска, эпидемиологических данных, касающихся потенциальных возбудителей, а также клинической фармакологии препарата. Следует помнить о том, что в тех ситуациях, когда возможно применение деэскалационной терапии, это должно быть обязательно сделано.

На сегодняшний день при ведении пациентов с большинством видов инфекционного процесса рассматриваются несколько стратегических подходов, которые включают профилактическую, эмпирическую, превентивную и этиотропную терапию. В наибольшей степени это применимо именно для терапии ИМ.

Профилактика подразумевает назначение антимикотиков пациентам с факторами риска развития ИМ, но при отсутствии клинических признаков и лабораторных показателей присутствия инфекции.

Эмпирическая терапия основана на применении антимикотиков у пациентов с факторами риска и клиническими признаками инфекционного процесса, но в отсутствие лабораторного подтверждения такового. Основной проблемой эмпирической терапии является то, что подавляющее большинство клинических форм ИМ не имеет специфических клинических признаков. В большинстве случаев клиницисту приходится отталкиваться только от наличия у пациентов лихорадки, не разрешающейся от применения антимикробной терапии. В данной ситуации проблемной задачей может стать исключение всех возможных причин повышения температуры тела, в том числе наличие бактериальных и вирусных инфекций, нежелательных явлений, лекарственных взаимодействий и пр.

Превентивная терапия представляет собой относительно новую стратегию, которая основывается на применении антимикотиков у пациентов с факторами риска и положительными результатами определения так называемых «суррогатных маркеров» инфекционного процесса (или ранних диагностических тестов), к которым относятся галактоманнан, 1-3- β -D-глюкан, антитела к ростовым трубкам *Candida albicans*, *полимеразная цепная реакция* (ПЦР), а также компьютерная томография высокого разрешения. В данной ситуации микробиологического подтверждения процесса нет, а клинические проявления могут отсутствовать или быть неспецифическими. Превентивная терапия представляет собой достаточно новое направление, а имеющиеся в настоящее время ранние диагностические тесты не могут с достаточной долей достоверности указать на присутствие или отсутствие той или иной формы ИМ. Количество таких тестов невелико, а клиницисты очень часто не знают о существовании таковых.

Наконец, этиотропная терапия, безусловно, требует выделения конкретного возбудителя из стерильных в норме биосубстратов, при этом наличие клинических проявлений и результатов определения «суррогатных маркеров» не является обязательным.

Роль лабораторных методов диагностики в выборе терапии

Диагностические подходы для превентивной терапии

Частота ИМ значительно возросла за последнее десятилетие. Данные инфекции представляют собой дополнительные трудности при лечении иммунокомпрометированных пациентов и являются одной из основных причин смерти у больных с острыми лейкозами, после аллогенной *трансплантации кро-*

ветворных стволовых клеток (ТКСК) и у реципиентов внутренних органов, у которых, как правило, проводится мощная иммуносупрессивная терапия [1].

Высокие показатели летальности связаны, прежде всего, с тем, что у данных пациентов мы далеко не всегда можем поставить ранний диагноз или хотя бы заподозрить наличие инфекционного процесса. Это связано с неспецифическими клиническими проявлениями, неадекватным иммунным ответом, низкой чувствительностью таких классических методов как микроскопия, культуральное исследование, гистология и компьютерная томография [2]. Тем не менее, показатели выживаемости можно заметно улучшить при более раннем старте ПГТ. Временной период от начала развития грибковой инфекции до появления клинических признаков и симптомов представляет собой наиболее оптимальный промежуток времени для превентивных терапевтических вмешательств. В этой связи, значимую роль в решении вопроса о начале превентивной ПГТ играют суррогатные маркеры (или ранние диагностические тесты), которые в настоящее время представлены определением галактоманна, 1-3- β -D-глюкана и антител к ростовым трубкам *Candida albicans* в сыворотке крови, ПЦР для определения грибковой ДНК, а также применением компьютерной томографии высокого разрешения, что является неотъемлемой частью диагностики инвазивного аспергиллеза.

Таким образом, чтобы обеспечить наиболее раннюю постановку диагноза и улучшить выживаемость у пациентов с ИМ, новые некультуральные методики должны применяться совместно с классическими микробиологическими, гистологическими и рентгенологическими исследованиями.

Галактоманнан. Галактоманнан (ГМ) является полисахаридом, входящим в состав клеточной стенки грибов рода *Aspergillus* и высвобождающимся в процессе роста гиф. Определение ГМ проводится иммуноферментным методом с помощью Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, Франция). Данная методика одобрена в Европе и США для применения у реципиентов ТКСК. Определение галактоманна в биологических жидкостях организма было выделено в 2002 году Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Группой по исследованию микозов (EORTC-MSG) в качестве диагностического критерия, который оценивался по значению как равный выделению грибов рода *Aspergillus* или микроскопическому выявлению гиф из нестерильных локусов [3].

С использованием ИФА циркулирующий ГМ может определяться в среднем на 5-8-й день (с раз-

бросом от 1 до 27-го дня) до клинических проявлений *инвазивного аспергиллеза* (ИА). Кроме того, концентрация циркулирующего галактоманна коррелирует со степенью инвазии (поражения) тканей и может использоваться для контроля эффективности ПГТ [4]. Следует отметить частое появление ложноположительных результатов у новорожденных из-за перекрестной реакции с *Bifidobacterium bifidum*, которые в большой концентрации содержатся в желудочно-кишечном тракте детей данной возрастной группы.

Недавно были опубликованы результаты достаточно интересного исследования по оценке выявления ГМ в *бронхоальвеолярном лаваже* (БАЛ) у тяжелых пациентов с клиническими признаками пневмонии. Пациенты были разделены на группы с доказанным, подозреваемым или возможным инвазивным аспергиллезом. При использовании пограничного индекса 0,5 чувствительность и специфичность определения ГМ в БАЛ составила 88% и 87% соответственно. Чувствительность определения ГМ в сыворотке крови составила всего лишь 42%. В 11 из 26 доказанных случаев инвазивного аспергиллеза культуры из жидкости БАЛ и сывороточный ГМ были положительными. В связи с этим определение ГМ в жидкости БАЛ может быть полезным для постановки или исключения диагноза инвазивного аспергиллеза у пациентов в ОРИТ [5].

(1,3)- β -D-глюкан. Глюканы являются компонентами клеточной стенки большинства грибов, за исключением семейства *Zygomycetes* и рода *Cryptococcus*, в которых они содержатся в небольшом количестве. (1-3)- β -D-глюкан может определяться в сыворотке крови в количестве менее 1 пг/мл при использовании коммерческих тест-систем. Одна из них – Fungitell (Associates of Cape Cod Inc., США) одобрена Администрацией по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными веществами США (FDA) в качестве вспомогательного метода диагностики ИМ на основании результатов исследования ее применения у гематологических больных [6]. При использовании пограничного критерия 60 пг/мл отрицательное прогностическое значение при проведении исследования два раза в неделю составило 100%, если один положительный тест расценивался как положительный результат. Более того, на результаты не влияло профилактическое или эмпирическое применение противогрибковых препаратов.

(1,3)- β -D-глюкан является маркером «широкого спектра», который включает ИМ, обусловленные *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jirovecii* и др. Однако после получения положительного результата инва-

живный процесс должен быть обязательно подтвержден радиологическими и микробиологическими методами. Тем не менее, опыт применения данной методики к настоящему времени достаточно ограничен. Методологические проблемы и ложноположительные результаты, связанные с воздействием альбуминов, иммуноглобулинов, глюкан-содержащего перевязочного материала, гемодиализа, делают применение данного метода затруднительным в клинической практике. Однако, на основании отличного отрицательного прогностического значения метода, определение (1-3)- β -D-глюкана представляется более подходящим именно для **исключения диагноза ИМ** [7].

Результаты многоцентрового клинического исследования показали, что определение (1,3)- β -D-глюкана сопровождается высокими показателями специфичности и положительным прогностическим значением у пациентов с доказанной или возможной инвазивной грибковой инфекцией в сравнении с контрольной группой [8]. Эта методика является полезной, как при однократном применении у госпитализированных пациентов с признаками ИМ, так и в качестве составляющей наблюдательной стратегии у больных группы высокого риска. Пограничное значение, равное 60 или 80 пг/мл, является оптимальным для данного теста. При использовании пограничного значения, равного 60 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составили 69,9% и 87,1% соответственно, с положительным прогностическим значением, равным 83,8%, и отрицательным прогностическим значением – 75,1%.

Определение ДНК грибковой клетки. Последние годы новейшие методы молекулярной диагностики, в частности амплификация последовательностей генов, специфичных для грибковых клеток, с применением полимеразной цепной реакции все больше используются для определения пригодности данной методики с целью диагностики ИМ у пациентов групп риска. ПЦР представляет собой потенциально быстрый метод для постановки диагноза ИМ, однако отсутствие стандартизированных коммерческих тест-систем на сегодняшний день делает невозможным его рутинное применение. Применение ПЦР в режиме реального времени, тем не менее, не исключено, что позволит стандартизовать данную методику с хорошими показателями воспроизводимости между отдельными центрами и в будущем может помочь в расширении клинического применения этой технологии [9].

Антитела против ростовых трубок *Candida albicans* (CAGTA). Маннопротеин *C. albicans* располагается на поверхности клеток ростовых тру-

бок. Он может быть выделен из сыворотки пациентов с инвазивным кандидозом. К настоящему времени имеются коммерческие тест-системы на основе реакции непрямой иммунофлюоресценции (*C. albicans* IFA IgG; Vircell Laboratories, Испания). В целом данный тест показывает чувствительность на уровне 77–89% и специфичность от 91 до 100% и является полезным методом диагностики инвазивного кандидоза у пациентов с ТКСК, пересадкой внутренних органов и пациентов в ОРИТ [10]. У пациентов с ИМ, обусловленным другими видами грибов рода *Candida* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* и *C. krusei*), результаты могут быть также положительными, хотя титры значительно ниже, чем при кандидозе, обусловленном *C. albicans*. Кроме того, данный метод может применяться в качестве терапевтического мониторинга у пациентов с инвазивным кандидозом, так как титры имеют тенденцию к снижению на фоне адекватной ПГТ [11].

Другие методики. Среди других потенциальных ранних диагностических тестов, в частности в отношении грибов рода *Candida*, следует упомянуть определение D-арабинитола, который представляет собой метаболит, аккумулирующийся в моче пациентов с инвазивным кандидозом. К сожалению, чувствительность данного метода не превышает 40–50%, в связи с чем четких рекомендаций по его применению в настоящее время нет [12].

Еще одним потенциальным субстратом для ранних диагностических тестов может стать энолаза, которая представляет собой антиген грибов рода *Candida*. По данным ряда исследований, чувствительность данной методики может достигать 75%, а одним из ее преимуществ является то, что данный антиген отсутствует при колонизации [13].

Недавние исследования показали положительное влияние совместного применения отдельных некультуральных диагностических тестов. В частности совместное определение галактоманна и (1-3)- β -D-глюкана способствовало более точной постановке диагноза инвазивного аспергиллеза [14], так же как и сочетание теста на АГ галактоманна и ПЦР [15]. Пригодность для диагностики и мониторинга инвазивного кандидоза теста на определение (1-3)- β -D-глюкана и CAGTA была оценена у пациентов группы высокого риска с нейтропенией. Оба теста ускоряли постановку клинического и радиологического диагноза, а также начало ПГТ у большинства пациентов. Комбинация обоих тестов повышала специфичность и положительное прогностическое значение до 100% [16]. Данные исследования показывают, что комбинация двух методик определения антигенов, антител, (1-3)- β -D-глюка-

на и ДНК требуют дальнейшей оптимизации для диагностики системных грибковых инфекций.

Учет разнообразных факторов риска развития инвазивного кандидоза, включая колонизацию грибами рода *Candida*, способствует выявлению пациентов – потенциальных кандидатов для превентивной ПГТ. Несмотря на то что только у нескольких пациентов в ОРИТ, которые колонизированы грибами рода *Candida*, разовьется инвазивный кандидоз, рекомендуется рутинный скрининг колонизации у пациентов при их нахождении в ОРИТ в течение 3 и более суток. Однако прогностическое значение такого скрининга достаточно мало, в связи с чем требуется комплексная оценка факторов риска, включая колонизацию. Одним из таких подходов является определение «*Candida score*», о котором будет сказано ниже.

Профилактика, эмпирическая и превентивная терапия ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Гематологические пациенты составляют подавляющее большинство больных с ИМ, так как у них представлены практически все возможные факторы риска развития дрожжевых и мицелиальных форм грибковых инфекций. Безусловно, это, прежде всего, нейтропения на фоне цитотоксической химиотерапии, при которой продолжительность, выраженность и число эпизодов значительно варьируют. У таких пациентов, как правило, установлен центральный венозный катетер, используются антибиотики широкого спектра, терапия кортикостероидами и имеются полиорганные нарушения, требующие применения парентерального питания.

Частота развития *инвазивных грибковых инфекций* (ИГИ) на фоне нейтропии, в зависимости от ее степени и продолжительности, может составлять от 3 до 40%, при этом частота ИК колеблется в пределах 8–18% при показателях смертности 30–40%. Частота ИА при аллотрансплантациях составляет от 4 до 20%, а при аутотрансплантациях не превышает, как правило, 1–3%. Тем не менее, смертность от ИА у данной категории пациентов катастрофически высока – 60–85%.

Следует отметить и закономерные проблемы диагностики у пациентов с нейтропенией, прежде всего отсутствие классических проявлений инфекционного процесса, низкая чувствительность культурального исследования различных биосубстратов в связи с уже имевшими место курсами ПГТ, а также невозможность проведения ряда инвазивных процедур, в частности биопсии пораженного орга-

на, в связи с тромбоцитопенией и общесоматическим тяжелым состоянием больного.

Отдельной немаловажной проблемой является риск лекарственных взаимодействий, в связи с необходимостью приема целого ряда препаратов, что не только может стать причиной развития серьезных нежелательных явлений, но и значительно повлиять на эффективность применения как антимикробных, так и противоопухолевых препаратов у таких пациентов из-за потенциального изменения фармакокинетики лекарственных средств. Это прежде всего касается использования ряда азоловых антимикотиков, в частности итраконазола и вориконазола.

ПГТ должна быть четко согласована с планируемым курсом/схемой цитотоксической терапии. Учитывая, что число эпизодов нейтропии может быть различным у отдельных пациентов, а зачастую непредсказуемым, клиницисту необходимо помнить об этом при выборе стратегии антимикотической терапии [17].

Профилактика ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Как и много лет назад, так и сегодня, развитие ИМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями сопровождается крайне неблагоприятными исходами с высокими показателями летальности, в связи с чем профилактика представляется наиболее адекватной стратегией, требующей особого внимания со стороны клиницистов. С применением *флуконазола* в начале 90-х гг. прошлого века количество случаев ИМ, вызванных грибами рода *Candida*, в частности *C. albicans*, существенно снизилось, однако проблемой стал рост числа инфекций, обусловленных грибами рода *Aspergillus* и не-*albicans* видами грибов рода *Candida*. Это, безусловно, повлияло на выбор препаратов для профилактического применения, так как спектр активности флуконазола, к сожалению, не включает в себя целый ряд актуальных на сегодняшний день патогенов. Применение *итраконазола* в определенной степени решило эту проблему, так как данный препарат проявляет активность в отношении ряда мицелиальных патогенов и грибов рода *Candida*. Тем не менее, вариабельная биодоступность, наиболее характерная для капсул и в меньшей степени для перорального раствора итраконазола, а также целый ряд потенциальных лекарственных взаимодействий ограничивают его применение в данной ситуации.

В этой связи, существующие на сегодняшний день рекомендации должны интерпретироваться с осторожностью, учитывая время, когда они были

Таблица 1. Стратегии ведения пациентов с ИМ на фоне онкогематологических заболеваний

Стратегия ведения больных	Показания к применению	Препараты	Литература
Профилактика*	Аллогенная ТКСК Фаза индукции при острых лейкозах	Позаконазол (AI) или флуконазол (AI) или итраконазол <i>пероральный раствор</i> (BI) Позаконазол (AI)	Vardakas K., et al. 2005; Cornely O., et al 2007 [21]; Ullmann A., et al 2007 [22]; Wingard J., et al 2007; Chandrasekar P., 2008
Эмпирическая терапия	Нейтропеническая лихорадка на фоне адекватной антибактериальной терапии при отсутствии других возможных причин повышения температуры тела	Каспофунгин (AI) или липосомальный АмВ (AI)	Hughes J., et al. 2002 [32]; Walsh T., et al. 2004 [33]
Превентивная терапия	Определение ГМ в сыворотке крови, данные КТ высокого разрешения, культуры, полученные при бронхоскопии	Каспофунгин <i>или</i> вориконазол <i>или</i> липосомальный АмВ При подозрении или подтверждении диагноза инвазивного аспергиллеза препаратом выбора является вориконазол	Maertens J., et al. 2005 [38]

Примечание.* согласно рекомендациям Европейской согласительной конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL-2)

созданы. Например, профилактика флуконазолом (400 мг в сутки) у пациентов с аллогенной ТКСК продолжает иметь категорию доказательности AI, однако, как мы говорили ранее, *C. albicans* все реже представляется доминирующим патогеном, в том числе и среди данной категории пациентов. Тем не менее, применение флуконазола оправдано с точки зрения доказательной медицины, в связи с результатами контролируемых клинических исследований, но с логической точки зрения является не совсем адекватным.

Новые азолы представляют собой наиболее перспективный выбор, учитывая их высокую активность как в отношении дрожжевых, так и мицелиальных возбудителей. В настоящее время препаратом выбора для профилактического применения у пациентов с ТКСК, включая больных с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), является **позаконазол**.

Позаконазол представляет собой мощный ингибитор биосинтеза эргостерола путем связывания с ко-фактором в активном участке CYP450-зависимого фермента ланостерол-14- α -деметилазы (CYP51 или Erg11p). Позаконазол имеет более высокий природный аффинитет к CYP51 и меньшую чувствительность к мутациям в CYP51, что обуславливает значимую резистентность к азолам с недостатком данного компонента. Антибиотик обладает линейной дозозависимой фармакокинетикой с хорошей абсорбцией при приеме внутрь, имеет

большой объем распределения – 486 л. Позаконазол создает высокие концентрации в периферических тканях, при этом в легких его концентрации превышают МПК₉₀ в отношении грибов рода *Aspergillus* в 175 раз [18].

В настоящее время позаконазол имеет наивысший уровень рекомендаций в отношении профилактики ИГИ согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть США) и IDSA (Infectious Diseases Society of America – Американское общество по инфекционным болезням):

- NCCN: категория 1 для пациентов с нейтропенией на фоне *острого миелолейкоза* (ОМЛ) и *миелодиспластического синдрома* (МДС) и для пациентов после ТКСК с тяжелой РТПХ [19];
- IDSA: категория AI для профилактики инфекции, обусловленной грибами рода *Aspergillus*, у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ и МДС и у пациентов после ТКСК с тяжелой РТПХ [20].

Основанием для этого стали два крупных рандомизированных клинических исследования, в которых флуконазол или итраконазол в сравнении с позаконазолом применялись для профилактики у пациентов с ОМЛ и МДС [21] и у реципиентов ТКСК с РТПХ [22]. Результаты показали эффективность пероральной терапии позаконазолом по

200 мг 3 раза в сутки. В исследовании О.А. Cornely и соавт. [21] было показано статистически достоверное различие в пользу позаконазола по частоте развития ИМ в целом (2% vs 8%, $p < 0,001$) и частоте развития инвазивного аспергиллеза (1% vs 7%, $p < 0,001$) в частности. В исследовании А.Ж. Ullmann и соавт. [22] статистически достоверное различие в пользу позаконазола было отмечено по показателю частоты случаев развития инвазивного аспергиллеза (2,3% vs 7%, $p = 0,006$) и случаев прорывных грибковых инфекций (3,4% vs 7,6%, $p = 0,004$).

В исследовании А. О'Sullivan и соавт. [23] было показано, что профилактика ИМ с использованием позаконазола у пациентов с острым миелобластным лейкозом или миелодиспластическим синдромом сопровождалась меньшим количеством случаев развития ИМ (0,05 vs 0,11 на 1 пациента) в сравнении с профилактической терапией флуконазолом или итраконазолом в течение 100-дневного периода наблюдения, а также меньшей стоимостью терапии (\$3900 vs \$4500) и большей продолжительностью жизни (2,50 vs 2,43 года).

В идеале профилактика должна начинаться параллельно с началом цитотоксической терапии для достижения наибольшего эффекта к моменту развития нейтропении и повреждения эпителия желудочно-кишечного тракта. Обязательно следует помнить о риске лекарственных взаимодействий при профилактическом применении азолов. При развитии тяжелого мукозита следует решить вопрос о переводе пациента на парентеральное введение препаратов. В этой ситуации вполне оправдано применение парентеральной формы итраконазола [24], однако она в настоящее время не зарегистрирована в РФ.

Микафунгин был первым эхинокандином, который по результатам рандомизированного двойного-слепого исследования J.A. van Burik и соавт. [25] получил официальное показание для применения в качестве профилактики инфекций *Candida* spp. у пациентов с ТКСК. Микафунгин в дозе 50 мг 1 раз в сутки в сравнении с флуконазолом (400 мг 1 раз в сутки) показал большую совокупную эффективность в качестве препарата для противогрибковой профилактики у пациентов после ТКСК в фазе нейтропении (80% в группе микафунгина vs 73,5% в группе флуконазола; $p = 0,03$). Эффективность терапии расценивалась как отсутствие подозреваемых, вероятных или подтвержденных случаев ИМ на всем протяжении терапии, а также отсутствие вероятных или подтвержденных эпизодов ИМ в течение 4 недель после завершения лечения [25].

Каспофунгин исследовался в качестве препарата, как для первичной, так и вторичной профи-

лактики ИМ у пациентов с ТКСК [26, 27], однако в настоящее время официального показания для профилактического применения он не имеет. Каспофунгин занимает лидирующие позиции в эмпирической терапии у пациентов с нейтропенической лихорадкой и при терапии различных форм кандидозной инфекции, включая пациентов педиатрического профиля (с 3 месяцев).

Профилактическое применение **амфотерицина В** (АмВ) с аэрозольным путем введения в настоящее время не нашло широкого распространения в практике. Тем не менее, по данным исследования В.Ж. Rijnders и соавт. [28] аэрозольное применение липосомального амфотерицина В у пациентов с длительной нейтропенией на фоне химиотерапии привело к развитию 6 случаев инвазивного аспергиллеза среди 139 пациентов, в сравнении с 18 случаями среди 132 пациентов в группе плацебо (ОШ 0,26; 95% ДИ, 0,09–0,72; $p = 0,005$).

Окончание профилактической терапии должно опираться на исчезновение соответствующих факторов риска, прежде всего на нормализацию нейтрофилов периферической крови. Профилактика в отношении мицелиальных микозов может потребовать назначения препаратов в позднем посттрансплантационном периоде при аллогенной ТКСК у пациентов с высоким риском их развития в связи с острой или хронической РТПХ, требующей проведения дополнительных курсов химиотерапии.

Эмпирическая терапия ИМ у онкогематологических пациентов

У пациентов с низким риском развития ИМ или при подозрении на ИМ у пациентов на фоне профилактики эмпирическая ПГТ обычно назначалась после определенного периода рефрактерной лихорадки. В начале 80-х гг. прошлого века примерно у одной трети пациентов с выраженной нейтропенией на фоне онкогематологических заболеваний, у которых имела место персистирующая или рецидивирующая лихорадка, развивались ИМ. Эмпирическое применение обычного АмВ снижало частоту развития ИМ и совокупную летальность на 50–80% и 23–45% соответственно. Лихорадка, как уже было сказано, является плохим суррогатным маркером, на основании которого можно начинать терапию вообще и эмпирическую терапию в частности [29]. Хотя значительному числу пациентов с лейкозами и реципиентам ТКСК назначается эмпирическая ПГТ, доказанные ИМ возникают лишь у 2–15% пациентов [30, 31], в связи с чем существующие рекомендации, например W.T. Hughes и соавт. [32], являются на сегодняшний день не вполне корректными. На основании их может иметь место

избыточное применение антимикотиков, что резко повышает стоимость терапии и ее потенциальную токсичность [32].

В настоящее время только два антимикотика имеют категорию доказательности АI для их применения в качестве препаратов выбора для эмпирической терапии фебрильной нейтропении – это **Каспофунгин** и **липосомальный АмВ**. Наиболее значимым исследованием эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией является исследование Т. Walsh и соавт. [33], в котором терапия каспофунгином (556 пациентов) была сравнена с терапией липосомальным амфотерицином В (539 пациентов). Статистически значимые различия в пользу каспофунгина были достигнуты по показателю эффективности терапии исходного ИМ (51,9% vs 25,9%, $p=0,04$), выживаемости в течение 7 дней от начала терапии (92,6% vs 89,2%, $p=0,05$), а также по отсутствию случаев прекращения терапии (89,7% vs 85,5%, $p=0,03$) [33].

Роль вориконазола в эмпирической терапии фебрильной нейтропении остается до конца не определенной и в целом вориконазол не имеет официального показания для использования у данной категории пациентов. Результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования, в котором сравнивались вориконазол и липосомальный АмВ в качестве эмпирической терапии у больных с нейтропенической лихорадкой, были достаточно противоречивыми [34]. В соответствии с основной конечной точкой исследования (соответствие критерию «*noninferiority*», т.е., исследуемый препарат должен быть, как минимум, не хуже препарата сравнения) вориконазол не достиг поставленной цели. Совокупный положительный ответ составил 26% в группе вориконазола и 30,6% в группе сравнения. Количество прорывных грибковых инфекций составило 8 (1,9%) в группе вориконазола и 21 (5%) в группе липосомального АмВ ($p=0,02$). Однако в группе вориконазола было большее число умерших пациентов и отмеченное значимое снижение числа случаев прорывных грибковых инфекций исчезло, когда данные пациенты, исключенные из анализа авторами исследования, были вновь включены в анализ [35].

Продленные инфузии АмВ были предложены на протяжении последних нескольких лет с целью снизить вероятность развития нефротоксических проявлений, связанных с применением обычного АмВ. Предварительные результаты открытого исследования, включившего 80 пациентов с нейтропенией, получавших 4-часовую инфузию в сравнении с пролонгированной инфузией, показали некоторые преимущества последней. Значительно меньшее

число реакций, связанных с введением препарата, и более высокие показатели клиренса креатинина были отмечены в группе пролонгированной инфузии [36]. В другом когортном исследовании у 81 пациента с нейтропенией на фоне гемобластозов оценивались прерывистое введение АмВ в течение 4 часов и его пролонгированная инфузия [37]. Почечная недостаточность была отмечена у 45 и 10% пациентов соответственно (ОШ 0,14; ДИ 95% 0,04–0,5; $p<0,001$). Оценка множественной регрессии показала, что пролонгированная инфузия была единственной переменной, значимо связанной с развитием почечной недостаточности, оказывая протективный эффект. Тем не менее, применение пролонгированных инфузий остается пока спорным вопросом.

Превентивная терапия ИМ у онкогематологических пациентов

Более адекватным у пациентов с гемобластомами является использование превентивного подхода, так как он позволяет начать терапию, отталкиваясь от положительных результатов определения «суррогатных маркеров» инфекции в сочетании с клиническими и радиологическими признаками. Этот подход позволяет уменьшить число пациентов, которым назначается дорогая, а зачастую токсичная терапия, и, безусловно, улучшить исходы за счет более раннего начала ПГТ.

В исследовании у пациентов с лейкозами, получавших для профилактики флуконазол, оценивался алгоритм превентивного подхода на основании серийных диагностических тестов и клинических проявлений. Терапия назначалась только пациентам с двумя и более положительными тестами определения АГ ГМ сыворотки или признаками мицелиальной грибковой инфекции по данным КТ и/или бронхоскопии. Всего в 41 (35%) из 117 эпизодов фебрильной нейтропении имела место персистирующая лихорадка. Однако только 9 пациентов (22%) из 41 случая персистирующей лихорадки и 8% от всех исходных эпизодов фебрильной нейтропении соответствовали заданным критериям начала ПГТ [38].

В исследовании Н. Nebart и соавт. сравнивалось применение эмпирической терапии липосомальным АмВ и превентивной терапии тем же препаратом на основании данных ПЦР у пациентов после аллогенной ТКСК. Эмпирическая терапия назначалась при сохраняющейся в течение 120 часов лихорадки на фоне нейтропении и терапии антибиотиками широкого спектра; превентивная терапия назначалась пациентам с клиническими признаками и положительным результатом ПЦР-анализа или двумя пос-

ледовательными положительными результатами ПЦР. Было показано, что четкий ПЦР-мониторинг позволяет снизить общие показатели смертности и число доказанных случаев ИМ [39].

С. Cordonnier и соавт. провели сравнительное проспективное рандомизированное исследование эмпирической и превентивной терапии у пациентов группы высокого риска с фебрильной нейтропенией. Эмпирическая терапия расценивалась как ПГТ у пациентов с персистирующей или рецидивирующей лихорадкой, в то время как превентивная терапия назначалась пациентам с клиническими, радиологическими или лабораторными (определение АГ ГМ) признаками ИМ. Препаратами терапии первой линии были обычный АмВ (1 мг/кг в сутки) или липосомальный АмВ (3 мг/кг в сутки), в зависимости от функции почек. В результате в группе превентивной терапии было отмечено большее число предполагаемых или доказанных случаев ИМ (13/143 vs 4/150, $p < 0,02$), однако показатели смертности от ИМ не различались между группами терапии (97,3% в группе эмпирической и 95,1% в группе превентивной терапии) [40].

Наконец, R.E. Greene и соавт. оценили различные радиологические признаки и целенаправленно клиническое значение симптома «ореола» у пациентов с инвазивным аспергиллезом легких. При его наличии у пациентов был отмечен лучший клинический ответ (52% vs 29%, $p < 0,001$) и более высокие показатели выживаемости (71% vs 53%, $p < 0,01$). В связи с этим начало ПГТ в случае присутствия симптома «ореола» является эффективной стратегией, подтверждая значимость применения КТ у пациентов с выраженной иммуносупрессией [41].

Несмотря на целый ряд обнадеживающих данных, появление клинических или радиологических маркеров, таких как узловые инфильтраты, по данным КТ органов грудной клетки, у пациентов группы высокого риска, на наш взгляд, всегда будут вынуждать специалистов незамедлительно начинать терапию, независимо от результатов молекулярных методов диагностики или других тестов. Однако, безусловно, превентивная стратегия в целом представляется довольно разумным подходом, сочетающим в себе классические и новые диагностические методы, позволяющие выбрать пациентов, реально нуждающихся в назначении антимикотической терапии (табл. 1). Тем не менее, не стоит забывать, что требуются дальнейшие исследования по валидации данных методик и корреляции полученных результатов с реальной клинико-морфологической картиной у пациента. Нельзя не отметить тот факт, что такие тесты зачастую недоступны практическому врачу, а иногда

о них просто забывают. Создание соответствующих рекомендаций после проведения полномасштабных клинических исследований может способствовать более широкому внедрению этого подхода.

Профилактика, эмпирическая и превентивная терапия ИМ у пациентов в ОРИТ

Более 10% всех случаев инфекций в ОРИТ обусловлено грибами рода *Candida*, при этом большинство представлено нозокомиальными формами инфекций [42]. Однако это число, скорее всего, занижено, так как минимум у 4% пациентов, умерших в ОРИТ, обнаруживаются признаки ИМ при аутопсии [43]. Само по себе пребывание в ОРИТ является независимым фактором риска развития инфекции, вызванной *Candida spp.* [44]. Длительность пребывания, равная 3–4 дням, рассматривается как пограничная точка, после которой появляется и нарастает по мере увеличения этого срока риск развития кандидоза.

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, связаны с высокими показателями смертности, в том числе и у пациентов в ОРИТ [45]. Совокупные показатели смертности у данной категории больных составляют от 40 до 75%, при этом атрибутивная летальность при кандидемии достигает 40% [46].

В последние годы наблюдается отчетливая смена возбудителей инвазивного кандидоза. Если раньше до 80–90% всех случаев кандидемии было обусловлено *C. albicans*, то теперь все чаще стали отмечаться случаи инфекций, вызванных не-*albicans* видами грибов рода *Candida*, при этом в отдельных стационарах их частота превышает 50–60%. Отмечая в целом, примерно половина всех зарегистрированных случаев кандидемии в настоящее время вызывается не-*albicans* видами [46, 47]. При этом существует целый ряд публикаций, данные которых однозначно свидетельствуют о более плохом прогнозе при выделении этих видов в сравнении со случаями инфекций, обусловленных *C. albicans* [48, 49]. Возможно, такая смена этиологической картины во многом связана с избыточным и неконтролируемым применением ранних азолов, прежде всего флуконазола, для профилактики, особенно при использовании неэффективных низких доз и некачественных генериков, которыми изобилует в настоящее время фармацевтический рынок.

Другими предикторами неблагоприятного исхода при кандидемии являются длительность нахождения в ОРИТ, почечная недостаточность, тромбоцитопения, гемобластозы, необходимость механической вентиляции и потребность в инотропных препаратах [50]. В многоцентровом исследовании,

проведенном в Испании и включившем пациентов из ОРИТ 28 клиник, балл по шкале APACHE II >20 в период кандидемии был связан с более высокими показателями смертности [51], в то время как раннее начало ПГТ и удаление центральных венозных катетеров оказывало положительное влияние на показатели смертности. Кроме того, было показано, что неадекватная эмпирическая терапия антибиотиками также связана с более худшим прогнозом в отношении ИМ [52]. Два сообщения указали на четкую связь между отсрочкой начала ПГТ и повышением показателей внутрибольничной смертности [53, 54].

Таким образом, необходимо признать, что сроки начала терапии являются исключительно важными для пациентов с факторами риска развития ИМ.

Профилактика кандидоза в ОРИТ

Внедрение целенаправленной противогрибковой профилактики доказало свое положительное влияние в условиях ОРИТ [55]. Результаты контролируемых рандомизируемых исследований [56–58] подтвердили эффективность профилактики азолами у пациентов группы высокого риска без нейтропении в условиях ОРИТ, которая приводила к снижению частоты инфекций, обусловленных грибами рода *Candida*, но не влияла на показатели смертности.

В недавно опубликованных результатах трех метаанализов сделана попытка оценить влияние профилактики флуконазолом на частоту ИМ и показатели смертности у тяжелых пациентов с хирургическими вмешательствами [59–61]. В одном из них было показано, что профилактическое назначение флуконазола в хирургических ОРИТ снижает частоту грибковых инфекций, но не улучшает показатели выживаемости. В исследовании М. Стучиани и соавт. [59] было показано, что 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*. В последнем исследовании было отмечено снижение случаев ИМ на 50% и совокупной летальности приблизительно на 25%.

При нарастании проблемы вторичной резистентности к азольным антимикотикам и росте частоты выделения не-*albicans* видов *Candida* клиницисты должны четко оценивать все «за» и «против» профилактического применения флуконазола в условиях ОРИТ. Однако отметим, что метаанализ, проведенный Е.С. Playford и соавт. [61], не пока-

зал смены возбудителей после профилактического применения данного антимикотика. Необходимо сказать, что все контролируемые рандомизируемые исследования, включенные в метаанализ, проведенный Е.С. Playford и М. Стучиани, были ограничены только пациентами отдельного исследовательского центра и в целом они представляли собой клинически различные популяции больных (в исследовании Е.С. Playford участвовали тяжелые пациенты без нейтропении, находящиеся в ОРИТ, и пациенты после хирургических вмешательств; в исследовании М. Стучиани были пациенты из терапевтических, хирургических и травматологических ОРИТ).

Учитывая все вышесказанное, рутинное профилактическое применение флуконазола у пациентов в ОРИТ в целом не может быть рекомендовано для всех без исключения больных, т.к. пациенты должны быть четко ограничены группой наибольшего риска, т.е. когда совокупная частота развития инвазивного кандидоза превышает 10% [62]. В этой ситуации показатель NNT (*number needed to treat* – число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного случая развития того или иного заболевания, в данном случае инвазивного кандидоза) составляет от 17 (для риска, равного 11%) до 9 пациентов (для риска, равного 20%). Подгруппы пациентов в ОРИТ, у которых в наибольшей степени оправдано профилактическое применение флуконазола, в настоящее время четко выделены: пациенты с повторными перфорациями желудочно-кишечного тракта [58], пациенты с выраженной колонизацией грибами рода *Candida* [63] и пациенты с тяжелым острым панкреатитом [64].

Эмпирическая противогрибковая терапия у пациентов в ОРИТ

Оценка степени риска. Раннее выявление факторов риска развития кандидемии, таких как перитонит, абдоминальное хирургическое вмешательство, предшествующее назначение антибиотиков широкого спектра, парентеральное питание, наличие внутривенных катетеров, предшествующая колонизация грибами рода *Candida*, гемодиализ и ИВЛ [65, 66], является краеугольным камнем эмпирической терапии ИМ в условиях ОРИТ, основной целью которой является снижение атрибутивной летальности [67, 68].

Прогностическое правило Ostrosky-Zeichner. В многоцентровом ретроспективном исследовании J. Ostrosky-Zeichner и соавт. [69] разработали так называемое прогностическое правило развития инвазивного кандидоза применительно к 2890 пациентам. Было обнаружено, что часто-

Таблица 2. Стратегии ведения пациентов с ИМ в ОРИТ

Стратегия ведения	Показания к применению	Препараты	Литература
Профилактика	В целом не рекомендована. Эффективность доказана при: – повторных перфорациях верхних отделов ЖКТ; – остром панкреатите; – выраженной колонизации ЖКТ грибами рода <i>Candida</i>	Флуконазол Рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз в сутки; не использовать низкие дозы флуконазола	Shorr A.F., et al. 2005 [60]; Cruciani, et al. 2005 [59]; Playford E.G., et al. 2006 [61]
Эмпирическая терапия	Для выбора пациентов использовать « <i>Candida score</i> » или Прогностическое правило (Ostrosky-Zeichner)	Деэскалационная терапия Учитывать профиль отделения и локальную эпидемиологию возбудителей ИМ	Ostrosky-Zeichner L., et al. 2007 [69]; Leon C., et al. 2006 [70]
Превентивная терапия	Определение галактоманнана, 1,3- β -D-глюкана или АТ к ростковым трубкам <i>C. albicans</i>	Деэскалационная терапия Учитывать профиль отделения и локальную эпидемиологию возбудителей ИМ	Ostrosky-Zeichner L., et al. 2005 [8]; Meersseman W., et al. 2008 [5]

та развития инвазивного кандидоза составила 3% (88 случаев). Статистический анализ показал, что наибольший риск был у пациентов, получающих системную антибактериальную терапию (в течение 1–3 дней) или имеющих установленные центральные венозные катетеры на 1–3-й день, а также имевших, как минимум, два из следующих факторов: полное парентеральное питание (на 1–3-й день), любой вид диализа (на 1–3-й день), любое обширное хирургическое вмешательство (на 0–7-й день), панкреатит (на 0–7-й день), применение кортикостероидов (на 3–7-й день) или иммуносупрессивных препаратов (на 0–7-й день). Чувствительность правила составила только 34%, однако специфичность достигала 90%, при этом положительное и отрицательное прогностические значение составили 1 и 97% соответственно. По данным анализа, это правило наиболее подходит пациентам, которые находятся в ОРИТ 4 и более дней. Было также отмечено, что у пациентов с различными комбинациями сахарного диабета, вновь назначенного гемодиализа, при применении парентерального питания или антибиотиков широкого спектра частота инвазивного кандидоза составила 16%. При этом частота у пациентов без данных характеристик была равна 5,1% ($p=0,001$) [69].

Определение «Candida score». Разработанный исследовательской группой в Испании данный метод позволяет помочь в дифференциации колонизации грибами рода *Candida* и доказательстве инфекции у пациентов без нарушений иммунитета в ОРИТ на основе оценки некоторых из перечисленных ниже факторов риска. Оценка включает в себя четыре прогностических фактора: хирургическое вмешательство (1 балл), колонизация ≥ 2 локусов

(1 балл), полное парентеральное питание (1 балл) и тяжелый сепсис (2 балла). Путем логистического регрессионного анализа было выявлено, что сумма баллов, превышающая 2,5, может с достаточной долей вероятности выделить пациентов, у которых раннее назначение противогрибковых препаратов будет оправданным. Чувствительность данного метода составила 81%, а специфичность – 74%. Отрицательной стороной этого подхода является необходимость получения результатов лабораторного исследования, на которое требуется от 24 до 48 часов, что в ряде случаев невозможно, учитывая тяжесть состояния отдельных пациентов и риск отсрочки начала ПГТ [70].

Превентивная противогрибковая терапия у пациентов в ОРИТ

Плохие исходы у пациентов с ИМ связаны с невозможностью в большинстве случаев поставить диагноз на ранних этапах развития заболевания. Культуральное исследование крови при инфекциях, обусловленных грибами рода *Candida* и *Fusarium*, дает положительный результат только в 30–40% случаев, а при инвазивном аспергиллезе эта цифра ничтожно мала. Культуры, полученные при бронхоальвеолярном лаваже или биопсии защищенными щетками, выявляются менее чем у 50% пациентов с инвазивным аспергиллезом. Получение культур из нестерильных в норме биосубстратов может быть связано как с инфекцией, так и просто с колонизацией, при этом различить эти два состояния достаточно трудно. В связи с этим некультуральные методы, в частности определение 1,3- β -D-глюкана, галактоманнана, могут стать полезным добавлением к более традиционным подходам.

Скорректированный индекс колонизации. R. Piatoux и соавт. [63] оценили эффективность превентивной терапии у пациентов хирургических ОРИТ с использованием *скорректированного индекса колонизации* (СИК), который представляет собой отношение положительных образцов к общему числу забранных образцов для культурального исследования, с целью оценки выраженности колонизации слизистых грибами рода *Candida*. Пациенты со значением СИК $\geq 0,4$ получали превентивную ПГТ флуконазолом, при этом частота доказанных случаев кандидоза в ОРИТ снизилась значимо с 2,2% до 0. Однако следует обратить внимание на то, что такой большой объем материала для лабораторной работы может ограничить использование данной методики [63].

Выбор препарата для эмпирической и превентивной терапии в ОРИТ

Выбор антимикотика для эмпирической и превентивной терапии у пациентов в ОРИТ общего профиля не должен вызывать затруднений при знании локальных эпидемиологических данных и наличии адекватной клинико-лабораторной службы (табл. 2).

При лечении инфекции, обусловленной грибами рода *Candida*, следует иметь в виду три условия, которые лежат в основе выбора терапии:

- 1) применение азолов для профилактики в анамнезе;
- 2) нестабильность (гемодинамическая) состояния пациента;
- 3) высокая частота выделения не-*albicans* видов грибов рода *Candida* в стационаре.

Если пациент отвечает хотя бы одному из этих условий, от применения флуконазола и, в зависимости от эпидемиологических данных, вориконазола следует воздержаться. Препаратом выбора в данной ситуации может быть каспофунгин. При отсутствии такового выбор ограничен обычной или липидными формами АмВ. Следует придерживаться стратегии деэскалационной терапии, т.е. после получения данных о возбудителе и профиле его чувствительности, а также стабилизации состояния пациента переводить его на прием препарата с более узким спектром активности, а также оценить возможность приема препарата внутрь.

При подозрении на инвазивный аспергиллез, что для пациентов ОРИТ обычного профиля является относительно редким явлением, препаратом выбора для превентивной терапии должен быть вориконазол. Применение обычного или липидных форм АмВ также оправдано в данной ситуации, однако следует помнить о нефротоксичности и инфузион-

ных реакциях при использовании как обычной, так и липидных форм препарата. Применение эхинокандинов в этой ситуации не имеет однозначных рекомендаций, в связи с чем от их использования в данной ситуации следует воздержаться.

Профилактика, эмпирическая и превентивная терапия ИМ у пациентов с трансплантациями внутренних органов

Трансплантация почек, печени, сердца и легких в настоящее время рассматривается как стандартный подход при терминальной недостаточности функции органа. Современные режимы иммуносупрессивной терапии, которые необходимо применять для предотвращения отторжения трансплантата, являются основной причиной развития у таких пациентов ИМ, которые продолжают оставаться у них значимой причиной заболеваемости и смертности. Частота развития ИМ варьирует от 5 до 60% в зависимости от пересаживаемого органа (табл. 3) [71, 72].

Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышении частоты выделения резистентных штаммов грибов рода *Candida*, а также мицелиальных грибов у данной категории пациентов. Следует помнить, что у таких больных возможно развитие инфекций, обусловленных нетипичными для гематологических пациентов, а тем более пациентов в ОРИТ возбудителями. В частности, возможно развитие криптококкоза, который может составлять до 7–8% всех случаев ИМ у пациентов с трансплантациями внутренних органов [73]. Помимо этого возможна также реактивация эндемических микозов, таких как гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз.

Профилактика ИМ у пациентов с трансплантациями внутренних органов

Несколько стратегий противогрибковой профилактики были изучены у реципиентов трансплантатов легких, показавших способность снижать показатели смертности от ИМ у данной категории пациентов [74, 75]. Однако необходимо отметить отсутствие единого подхода в дизайнах исследований, ограниченное число пациентов и значимые различия в целом в профилактических подходах среди центров по всему миру. Большинство профилактических программ у пациентов с трансплантацией легких реализуется на посттрансплантационном этапе, при этом примерно 30% используют превентивный подход у пациентов с до- или посттрансплантационной колонизацией дыхательных путей (табл. 4). Отмечается достаточная вариабельность, как в выборе самого препарата, так и в продолжительности его применения. По данным

Таблица 3. Частота ИМ и спектр возбудителей в зависимости от типа трансплантации (сводные данные)

Трансплантированный орган	Частота ИМ, %	Этиология
Почки	0–20	<i>Candida</i> (до 95%)
Сердце	5–20	<i>Aspergillus</i> (0–25%)
Печень	5–40	<i>Aspergillus</i> (70–90%) <i>Candida</i> (8–25%)
Легкие / легкие+сердце	10–45	<i>Candida</i> (43–72%) <i>Aspergillus</i> (25–50%)
Поджелудочная железа (+почки)	10–40	<i>Candida</i> (>90%) <i>Aspergillus</i> (0–3%)
Тонкий кишечник	30–60	<i>Candida</i> (80–100%) <i>Aspergillus</i> (0–5%)

Таблица 4. Стратегии ведения пациентов с ИМ при трансплантации внутренних органов

Стратегия ведения	Показания к применению	Препараты	Литература
Нелегочные трансплантации			
Профилактика	Рекомендуется оценка риска развития ИМ с выявлением пациентов группы наибольшего риска	Азолы (флуконазол, итраконазол) <i>или</i> липидные формы АмВ <i>или</i> Каспофунгин. Выбор препарата зависит от типа трансплантации и локальных эпидемиологических данных	Singh N., et al 2001 [94]; Winston D., et al. 2002 [96]; Fortun J., et al 2003 [95]; Sharpe M., et al 2003 [92]; Fortun J., et al 2009 [97]
Превентивная терапия	Стратегия недостаточно валидирована у данной группы пациентов. Определение АГ галактоманна <i>Aspergillus</i> , 1,3-β-D-глюкана или антител к <i>C. albicans</i> (<i>неприменимо</i> для пациентов с внелегочными трансплантациями)	Азолы (флуконазол, вориконазол) <i>или</i> Каспофунгин. Выбор препарата зависит от типа трансплантации и локальных эпидемиологических данных	Parkins J., 2007 [52]
Трансплантация легких			
Профилактика	Рекомендована у всех пациентов в послеоперационном периоде	Вориконазол <i>или</i> АмВ (ингаляционно?)	Monforte V., et al 2003 [79]; Husain S., et al 2006 [83]; Drew R., 2006 [76]; Lowry C., et al 2007 [80]
Превентивная терапия	Пациенты с пре- и/или посттрансплантационной грибковой колонизацией дыхательных путей; хроническое отторжение и положительные в отношении <i>Aspergillus</i> респираторные образцы, в основном у пациентов с пересадкой единственного легкого. Определение АГ галактоманна <i>Aspergillus</i> , 1,3-β-D-глюкана или антител к <i>C. albicans</i> (пригодность недостаточно доказана при трансплантации легких)	Вориконазол <i>или</i> АмВ (ингаляционно?)	Singh N., 2003 [86]; Sole A., et al 2005 [85]

S. Husain и соавт. [74], у пациентов с трансплантациями легких наиболее часто применялась терапия итраконазолом в сочетании или без ингаляционного АмВ (46 и 61% соответственно).

Для предотвращения инвазивного аспергиллеза легких применение итраконазола или вориконазола внутрь, а также использование аэрозольного пути введения АмВ является основой профилактики.

Аэрозольное введение препаратов представляется заманчивой методикой, так как должен снижаться риск токсических проявлений и лекарственных взаимодействий [76]. Липидные формы АмВ представляются наиболее подходящим вариантом, однако в настоящее время нет достаточно точных данных касательно фармакокинетики этих препаратов у реципиентов трансплантатов легких для определения точных дозировок, кратности введения и т.п. V. Monforte и соавт. [77] показали, что аэрозольный путь введения обычной и липидных форм АмВ является безопасным и способен приводить к созданию высоких концентраций препарата в жидкости БАЛ в течение первых 24 часов и 14 дней соответственно после ингаляций через небулайзер [77]. Есть несколько других сообщений о безопасности применения ингаляционных форм АмВ с различными режимами дозирования [78, 79], а также его липидных форм для аэрозольного пути введения [80, 81]. В одном из исследований [82] было показано, что применение обычного АмВ в ингаляционной форме является наиболее экономичным подходом в сравнении с использованием липидных форм препарата у пациентов после трансплантации легких, но требует более осторожного применения или назначения более высоких доз, а также характеризуется менее благоприятным профилем безопасности в сравнении с липидным комплексом АмВ и липосомальным АмВ.

Хотя является очевидным, что частота ИМ снижается на фоне профилактики аэрозольными формами АмВ, эффективность данного метода не доказана в крупных многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях. Более того, учитывая неспособность АмВ при ингаляционном пути введения создавать достаточные концентрации в экстрапульмональных очагах, профилактика ИМ внелегочных локализаций оказывается потенциально неэффективной.

Исследований пероральной профилактики у данной категории пациентов было проведено также не так много. Тем не менее, заслуживает внимания исследование S. Husain и соавт. [83], в котором была оценена эффективность и безопасность универсальной *de novo* профилактики вориконазолом и стратегии выборочного назначения профилактических препаратов (флуконазол, итраконазол, ингаляционный АмВ). Было отмечено, что частота развития инвазивного аспергиллеза снизилась в группе вориконазола до 1,5%, в то время как в группе сравнения данный показатель составил 23% ($p=0,001$). Отметим, что колонизация грибами рода *Candida*, в частности не-*albicans* видами, была значительно больше в группе вориконазола. Кроме

того, применение вориконазола не повышало частоту мицелиальных инфекций, обусловленных отличными от *Aspergillus* spp. грибами, в частности зигомикетами.

Эхинокандины, из которых пока в России зарегистрирован только каспофунгин, могут стать потенциальными препаратами для профилактики, учитывая их спектр активности, фармакокинетический профиль и безопасность, однако ограничивающими факторами являются необходимость их внутривенного введения и относительно высокая стоимость. Раствор каспофунгина также представляется с физико-химической точки зрения подходящим для аэрозольного введения, однако необходимы дальнейшие исследования его фармакокинетики *in vivo* [84].

Другим вопросом является длительность профилактической терапии. Большинство специалистов придерживаются единого подхода в отношении всех пациентов, когда антимикотики с профилактической целью применяются первые 3 месяца после трансплантации. Существуют рекомендации о назначении противогрибковой профилактики с помощью небулайзера и/или о начале превентивной терапии вориконазолом у пациентов с хроническим отторжением трансплантата и положительными в отношении грибов рода *Aspergillus* образцами из респираторного тракта, даже в отсутствие клинических и радиологических признаков процесса, в основном у реципиентов трансплантата единственного легкого из-за высокого риска развития инвазивного аспергиллеза [85]. Превентивная терапия в данном случае должна продолжаться как минимум в течение 6 месяцев, т.е. в течение периода, в рамках которого колонизация может перерасти в диссеминированный процесс [86], а в некоторых случаях пожизненно.

Так как риск развития ИМ при трансплантации почек и сердца достаточно низкий, остановимся на некоторых аспектах профилактики у пациентов с трансплантацией печени.

Ряд исследователей ставили своей целью выявить независимые факторы риска развития ИГИ у реципиентов трансплантата печени, и результаты этих исследований, в дополнение к данным клинических исследований, позволили определить несколько групп пациентов с наибольшим риском развития ИГИ. К ним относятся пациенты с повторной пересадкой печени, пациенты с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, а также пациенты, требующие оперативных вмешательств после проведения трансплантации. В свою очередь, частота ИМ у пациентов группы низкого риска не превышает 3–4%. Так как большинство

инфекций возникает в течение первого месяца, профилактика должна продолжаться в течение первых 4–6 недель после трансплантации. Однако следует помнить, что спектр патогенов и, как следствие, выбор антимикотика в значительной степени могут варьировать между отдельными учреждениями. Необходимо отметить, что поздняя ретрансплантация (>30 дней) является основным фактором риска развития инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. [87].

Только несколько хорошо спланированных клинических исследований было проведено у реципиентов трансплантата печени. Пероральная профилактика неабсорбирующимися антимикотиками (нистатин, клотримазол, АмВ) показала противоречивые результаты [88–90]. Два рандомизированных контролируемых исследования показали эффективность флуконазола для профилактики ИМ. В одном из исследований было проведено сравнение терапии флуконазолом по 100 мг в сутки и перорального нистатина в течение первых 4 недель после трансплантации. Как и следовало ожидать, в группе флуконазола было отмечено значимое снижение колонизации грибами рода *Candida* и количества поверхностных и инвазивных инфекций [91]. 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*. В другом двойном-слепом рандомизированном исследовании итраконазол снижал частоту ИМ с 24 до 4% у реципиентов трансплантата печени [92]. Недавно опубликованный метаанализ показал, что антимикотическая профилактика у пациентов с трансплантацией печени значительно уменьшает общее число эпизодов поверхностных и инвазивных микозов, обусловленных дрожжевыми грибами, а также общий показатель смертности и потребность в назначении эмпирической терапии [93]. В сравнении с группой контроля пациенты, получавшие профилактическую терапию, имели большее число эпизодов кандидоза, обусловленного не-*albicans* видами *Candida*.

Противогрибковая профилактика, направленная на предотвращение развития инвазивного аспергиллеза, остается проблемой у пациентов с внелегочными трансплантациями. В настоящее время нет данных проспективных рандомизированных исследований, показавших предотвращение развития инвазивного аспергиллеза у пациентов с трансплантацией печени. Недавний метаанализ не выявил положительного влияния антимикотической профилактики на развитие инвазивного аспер-

гиллеза. Обзорные исследования, однако, показали, что профилактическое применение липидных форм АмВ может быть эффективным в предотвращении аспергиллеза у пациентов группы высокого риска с трансплантациями печени [94, 95]. Исследование профилактического применения в суммарных дозах 1–1,5 мг/кг липосомального АмВ или липидного комплекса АмВ выявило снижение частоты инвазивного аспергиллеза, что было наиболее заметно у пациентов, находящихся на диализе (0% vs 32% в группе контроля). Эффективность перорального раствора итраконазола (по 200 мг 2 раза в сутки) была оценена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с трансплантацией печени в сравнении с флуконазолом (400 мг 1 раз в сутки внутрь или в/в), которое не выявило значимых различий в частоте развития инвазивного аспергиллеза между двумя группами терапии [96]. В настоящее время есть данные успешного применения с профилактической целью каспофунгина. По данным открытого несравнительного исследования каспофунгина, у пациентов группы высокого риска с трансплантацией печени эффективность составила 88,7% [97].

При трансплантации сердца рутинная профилактика антимикотиками не рекомендована. В случае, если пациент имеет высокий риск развития ИМ, эффективной в предотвращении случаев развития инвазивного аспергиллеза была профилактика итраконазолом в дозе 400 мг в сутки от 5-го дня после трансплантации до общей продолжительности в 3-6 месяцев [98].

Эмпирическая и превентивная терапия ИМ у пациентов с трансплантациями внутренних органов

Необходимо сразу отметить, что в настоящее время не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования касательно эмпирической терапии у данной категории пациентов. В связи с этим выбор препарата должен в подавляющем большинстве случаев базироваться на эпидемиологических данных, типе трансплантации и, как следствие, на знании потенциальных возбудителей, а также на клинических проявлениях. Естественно, что трудности, связанные с получением подтвержденного диагноза ИМ, делают эмпирическую и превентивную терапии важнейшими стратегиями у пациентов с внелегочными трансплантациями внутренних органов [99, 100].

При трансплантации легких превентивная терапия, возможно, оправдана у пациентов с пре- и/или посттрансплантационной грибковой колонизацией дыхательных путей или же с хроническим

отторжением трансплантата и положительными в отношении грибов рода *Aspergillus* респираторными образцами, в основном у пациентов с пересадкой единственного легкого. В этой ситуации терапия с использованием вориконазола представляется наиболее адекватной. Однако, говоря о суррогатных маркерах, пригодность определения АГ галактоманна *Aspergillus*, 1,3- β -D-глюкана или антител к ростовым трубкам *C. albicans* недостаточно доказана у пациентов с трансплантациями легких.

Стратегия превентивной терапии при внелегочных трансплантациях недостаточно валидирована у данной категории пациентов, что обуславливает интуитивный подход. К сожалению, определение АГ галактоманна *Aspergillus*, 1,3- β -D-глюкана или антител к ростовым трубкам *C. albicans* практически непригодно для применения у таких больных. При выборе препарата решение, как и при эмпирической терапии, должно базироваться на эпидемиологических данных, типе трансплантации и сведениях о потенциальных возбудителях ИМ.

Литература

- Cordonnier C., Ribaud P., Herbrecht R., et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42:955-63.
- Barnes R.A., White P.L., Bygrave C., et al. Clinical impact of enhanced diagnosis of invasive fungal disease in high-risk haematology and stem cell transplant patients. *J Clin Pathol* 2009; 62:64-9.
- Ascioglu 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.
- Maertens J., Verhaegen J., Lagrou K., et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97:1604-10.
- Meersseman W., Lagrou K., Maertens J., et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:27-34.
- Odabasi Z., Mattiuzzi G., Estey E., et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39:199-205.
- Pickering J.W., Sant H.W., Bowles C.A., et al. Evaluation of a (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5957-62.
- Ostrosky-Zeichner L., Alexander B.D., Kett D.H., et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654-9.
- Maertens J., Deeren D., Dierickx D., Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:551-6.
- Quindys G., Moragues M.D., Pontyn J. Is there a role for antibody testing in the diagnosis of invasive candidiasis? *Rev Iberoam Micol* 2004; 21:10-4.
- Moragues M.D., Ortiz N., Iruetagoiena J.R., et al. Evaluation of a new commercial test (Candida albicans IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:83-8.
- Hui M., Cheung S.W., Chin M.L., et al. Development and application of a rapid diagnostic method for invasive candidiasis by the detection of D-/L-arabinitol using gas chromatography/mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49:117-23.
- Lahn A., Moragues M.D., Ruiz J.C., et al. Evaluation of a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect immunoglobulin G antibody to enolase for serodiagnosis of invasive candidiasis. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14:318-9.
- Pazos C., Pontyn J., Del Palacio A. Contribution of (1-3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005; 43:299-305.
- Florent M., Katsahian S., Vekhoff A., et al. Prospective evaluation of a polymerase chain reaction-ELISA targeted to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 2006; 193:741-7.
- Pazos C., Moragues M.D., Quindys G., et al. Diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan and anti-Candida albicans germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23:209-15.
- Hiemenz J.W. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2009; 46:289-312.
- Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole antifungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract* 2004; 58:612-24.
- 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.
- Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the

- Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.
21. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
 22. 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; 356:335-47.
 23. O'Sullivan A., Pandya A., Papadopoulos G., et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value Health* 2009 Jan 9. [Epub ahead of print].
 24. Marr K.A., Crippa F., Leisenring W., et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-33.
 25. van Burik J.A., Ratanatharathorn V., Stepan D.E., et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407-16.
 26. Chou L.S., Lewis R.E., Ippoliti C., et al. Caspofungin as primary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Pharmacother* 2007; 27:1644-50.
 27. de Fabritiis P., Spagnoli A., Di Bartolomeo P., et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:245-9.
 28. Rijnders B.J., Cornelissen J.J., Slobbe L., et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1401-8.
 29. De Pauw B.E. Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1251-3.
 30. Bow E.J., Laverdiere M., Lussier N., et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94:3230-46.
 31. Ullmann A.J., Heussel C.P., Cornely O.A. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:1745-7.
 32. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
 33. 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.
 34. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
 35. Juergensen K.J., Guetzsche P.C., Johansen H.K. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD004707.
 36. Eriksson U., Seifert B., Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ* 2001; 322:579-82.
 37. Peleg A.Y., Woods M.L. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:803-8.
 38. Maertens J., Theunissen K., Verhoef G., et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242-50.
 39. Hebart H., Klingspor L., Klingebiel T., et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:553-61.
 40. Cordonnier C., Pautas C., Maury S., et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1042-51.
 41. Greene R.E., Schlamm H.T., Oestmann J.W., et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373-9.
 42. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:108-21.
 43. Dimopoulos G., Piagnerelli M., Berrù J., Salmon I., Vincent J.L. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med* 2004; 30:2080-5.
 44. Tortorano A.M., Caspani L., Rigoni A.L., et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57:8-13.
 45. Leleu G., Aegerter P., Guidet B., et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-75.
 46. Almirante B., Rodriguez D., Park B.J., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35.
 47. 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; 47:117-23.
 48. Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:429-39.
 49. 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.

50. Ben-Abraham R., Keller N., Teodorovitch N., et al. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *J Infect* 2004; 49:317-23.
51. 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; 23:23-30.
52. 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; 60:613-8.
53. 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; 49:3640-5.
54. 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; 43:25-31.
55. Calandra T., Marchetti O. Antifungal prophylaxis for intensive care unit patients: let's fine tune it. *Intensive Care Med* 2002; 28:1698-700.
56. Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066-72.
57. Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M., et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233:542-8.
58. 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; 28:1708-17.
59. 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; 31:1479-87.
60. Shorr A.F., Chung K., Jackson W.L., et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:1928-35.
61. 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; 57:628-38.
62. Lam S.W., Eschenauer G.A., Carver P.L. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1580-93.
63. 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; 32:2443-9.
64. 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; 37:208-13.
65. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177-86.
66. Alvarez-Lerma F., Palomar M., Leon C., et al. 2003. Colonización y/o infección fúngica en unidades de cuidados intensivos. Estudio multicéntrico de 1.562 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:161-6.
67. Ibanez-Nolla J., Nolla-Salas M., Leon M.A., et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48:181-92.
68. Garnacho-Montero J., Leyn C., Almirante B., et al. Recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de consenso. Conclusiones. *Med Intensiva* 2005; 3(Suppl 1):43-52.
69. Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J., et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:271-6.
70. 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.
71. Marik P.E. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:297-305.
72. Solà A., Salavert M. Voriconazole for the therapy of mycoses in recipients of solid organ transplants. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24:217-22.
73. Pappas P.G., Andes D., Schuster M., et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multicenter prospective observational study. *Am J Transplant* 2006; 6:386-91.
74. Husain S., Zaldonis D., Kusne S., et al. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:213-8.
75. Magill S.S., Dropulic L.K. Antifungal prophylaxis in transplant recipients: where do we go from here? *Transpl Infect Dis* 2006; 8:187-9.
76. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:36-44.
77. Monforte V., Roman A., Gavaldo J., et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients. *Transplantation* 2003; 75:1571-4.
78. Calvo V., Borro J.M., Morales P., et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* 1999; 115:1301-4.
79. 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; 20:1274-81.
80. 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; 9:121-5.
81. Monforte V., Ussetti P., Lypez R., et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:170-5.
82. Sanmartín E, Morales P, Monte E, Vicente R. A comparison of several formats of amphotericin B as an inhaled antifungal prophylaxis. *Transplant Proc* 2009; 41:2225-6.
83. Husain S., Paterson D.L., Studer S., et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:3008-16.
84. Wong-Beringer A., Lambros M.P., Beringer P.M., Johnson D.L. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest* 2005; 128:3711-6.
85. Soli A., Morant P., Salavert M., et al. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:359-65.
86. Singh N., Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:258-66.
87. Eschenauer G.A., Lam S.W., Carver P.L. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15:842-58.
88. Wiesner R.H., Hermans P.E., Rakela J., et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and Candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45:570-4.
89. Arnow P.M., Carandang G.C., Zabner R., et al. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22:997-1003.
90. Hjortrup A., Rasmussen A., Hansen B.A., et al. Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. *Transplant Proc* 1997; 29:3106-10.
91. Lumbreras C., Cuervas-Mons V., Jara P., et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174:583-8.
92. Sharpe M.D., Ghent C., Grant D., et al. Efficacy and safety of Itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003; 76:977-83.
93. Cruciani M., Mengoli C., Malena M., et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006; 12:850-8.
94. 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; 71:910-3.
95. 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; 52:813-9.
96. Winston D.J., Busuttill R.W. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:688-95.
97. Fortun J., Martin-Dowila P., Montejo M., et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87:424-35.
98. 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; 4:636-43.
99. Leather H.L., Wingard J.R. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 2006; 20:267-87.
100. Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(Suppl 2): S149-53.