

Проблема инвазивных микозов в ревматологии (часть II)

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, М.В. Полянская, Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Отмечено, что грибы рода *Candida* являются наиболее частыми возбудителями микотических инфекций. Неоправданно широкое применение антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии привело к нарастанию частоты резистентных к флуконазолу штаммов возбудителей, которая в России составляет 15–30%, а в отдельных стационарах — 50%. Указано, что присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза. Описаны основные формы и клинические проявления кандидозных поражений, принципы их профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: кандидоз, инвазивные микозы.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

THE PROBLEM OF INVASIVE MYCOSES IN RHEUMATOLOGY (Part II)

B.S. Belov, O.N. Egorova, G.M. Tarasova, M.V. Polyanskaya, R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Candida genus fungi have been noted to be the most common pathogens of mycotic infections. The extensive use of antimycotics for prevention and empirical therapy is unwarranted, which has resulted in an increase in the frequency of fluconazole-resistant pathogen strains, which is 15–30% in Russia and 50% at some hospitals. The presence of *Candida* in any organ and tissue has been found to be a risk factor for potentially fatal dissemination and systemic candidiasis. The major forms and clinical manifestations of *Candida* lesions and the principles of their prevention, diagnosis, and treatment are described.

Key words: candidiasis, invasive mycoses.

Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

Кандидоз

В современных условиях грибы рода *Candida* являются наиболее частыми возбудителями микотических инфекций. Они способны вызывать широкий диапазон поражений — от безобидных заболеваний кожи и слизистых оболочек до инвазивных процессов с поражением практически любого органа и развитием клинической ситуации, угрожающей жизни.

Нарастание числа инвазивных методов обследования и лечения, особенно с длительным пребыванием инородных предметов в кровяном русле, привело к тому, что кандиды стали одним из основных оппортунистических микроорганизмов, вызывающих госпитальные инфекции. «Инвазивный кандидоз, по большому счету, — болезнь медицинского прогресса, являющаяся обратной стороной достижений в области медтехнологий в течение нескольких последних десятилетий» [1]. Ежегодная частота кандидемии составляет 2–11 и 6–24 случаев на 100 тыс. населения в странах Европы и США соответственно [2].

Среди представителей рода *Candida* наиболее распространенным остается *C. albicans*, который вызывает около 90% случаев поверхностного и 50–70% — инвазивного кандидоза. Однако за последние 20 лет отмечено существенное нарастание числа инфекций, вызванных другими видами. Так, *C. tropicalis* является причиной 10–20% случаев кандидемии и диссеминированного кандидоза. *C. parapsilosis* вызывает 7–10% случаев инвазивного кандидоза. На долю *C. glabrata* приходится 8% всех случаев кандидемии у онкологических больных и 11–14% у прочих пациентов. Необходимо заметить, что неоправданно широкое применение антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии привело к нарастанию частоты резистентных к флуконазолу штаммов

C. tropicalis, *C. parapsilosis* и *C. albicans*. В России частота устойчивых к флуконазолу штаммов среди возбудителей кандидемии и острого диссеминированного кандидоза (ОДК) составляет 15–30%, а в отдельных стационарах — 50% [3, 4]

От других оппортунистических микозов кандидоз отличается в первую очередь тем, что является экзогенной инфекцией. Способность кандид колонизировать слизистые оболочки у большинства людей приводит к тому, что источник инфекции локализуется не во внешней среде, а в организме самого больного. При содействии разнообразных факторов риска (табл. 1) происходит поражение макроорганизма (инвазия) кандидами в первую очередь через поврежденный эпителий кишечника. В качестве экзогенных источников кандидоза выступают, главным образом, венозные катетеры, инфицирование которых происходит с кожи больного или через руки медицинского персонала.

В табл. 2 представлены основные формы кандидоза в соответствии с рубрикацией МКБ-10. Общепринятая классификация рассматриваемой патологии отсутствует. С точки зрения клинициста, принципиально важно различать поверхностный (кожа и слизистые оболочки) и глубокий (кандидемия, острая и хроническая диссеминированные формы, моноорганное поражение) кандидоз.

Локальные проявления кандидоза, например кожно-слизистые, эзофагит и кандидурия, как правило, не представляют угрозу жизни и не прогрессируют до стадии гематогенной диссеминации. Тем не менее присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза.

Под кандидемией понимают выделение грибов рода *Candida* хотя бы в одном посеве крови у больного с лихо-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 1. Основные факторы риска инвазивного кандидоза

Факторы риска инвазивного кандидоза
Распространенная поверхностная колонизация <i>Candida</i> spp.
Тяжесть фонового заболевания
Выраженная нейтропения
Нарушение целостности кожи и/или слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (внутривенный катетер, абдоминальные операции, мукозит, полное парентеральное питание)
Длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия
Лечение ГК и иммуносупрессорами

Таблица 2. Классификация поражений, вызываемых *Candida* spp. (МКБ-10)

Шифр	Нозология
B37	Кандидоз
B37.0	Кандидозный стоматит
B37.1	Легочный кандидоз
B37.2	Кандидоз кожи и ногтей
B37.3	Кандидоз вульвы и вагины
B37.4	Кандидоз других урогенитальных локализаций
B37.5	Кандидозный менингит
B37.6	Кандидозный эндокардит
B37.7	Кандидозная септицемия
B37.8	Кандидоз других локализаций
B37.9	Кандидоз неуточненный

радкой или другими симптомами генерализованной воспалительной реакции. Следует иметь в виду, что при кандидемии клинические симптомы инфекции могут быть стертыми у больных с иммуносупрессией, уреимией, при лечении глюкокортикоидами (ГК). Поэтому наличие позитивной *Candida*-гемокультуры даже при субфебрильной температуре тела является показанием для проведения антимикотической терапии.

ОДК возникает в результате гематогенного распространения *Candida* в макроорганизме. При ОДК возможно поражение всех органов и тканей, но наиболее часто вовлекаются в процесс почки, органы зрения, ЦНС, кости и суставы, легкие, кожа и подкожная клетчатка.

Основные клинические проявления кандидемии неспецифичны и не отличаются от таковых при бактериальном сепсисе. Отмечаются лихорадка, устойчивая к лечению антибиотиками широкого спектра действия, нестабильность гемодинамики, симптоматика дыхательной недостаточности, признаки поражения различных органов и систем.

Поражение почек наблюдается в 30–60% случаев ОДК и протекает по типу пиелонефрита (лихорадка, локальное напряжение мышц, лейкоцитоз периферической крови и др.) с признаками почечной недостаточности. Характерны

двусторонние множественные мелкие абсцессы почек, выявляемые при компьютерной томографии (КТ) и УЗИ.

Кандидозный эндофтальмит развивается у 9–37% больных с ОДК и бессимптомной кандидемией и характеризуется выраженной болью в глазу и ухудшением зрения. При исследовании глазного дна обнаруживают пушистые бело-желтые с нечеткими краями очаги на сетчатке и в стекловидном теле, тяжи между очагами и сетчаткой. Поражение сетчатки, как правило, бывает преходящим и в большей степени характерно для

больных с иммунодефицитом. Эндофтальмит может протекать вместе с увеитом, абсцессом радужки, что чаще наблюдается у инъекционных наркоманов. В исходе часто образуются рубцовые изменения на глазном дне с необратимым ухудшением зрения или его потерей. Возможны перфорация роговицы и отслойка сетчатки.

Кандидозный менингит в большинстве случаев протекает подостро. В клинической картине преобладает гипертензионно-гидроцефальный синдром с помутнением сознания и постепенным появлением очаговой симптоматики. В ликворе выявляют неспецифические изменения — нейтрофильный лейкоцитарный или лимфоцитарный плейоцитоз, протеиноррагию и гипогликоррагию, не отличающиеся от таковых при криптококковом, бактериальном или туберкулезном менингите. Трудности обнаружения *Candida* spp. в спинномозговой жидкости могут затягивать своевременное распознавание и назначение адекватной терапии кандидозного менингита. К более редким формам кандидоза ЦНС относят абсцесс мозга и диффузный метастатический энцефалит.

В структуре грибковых возбудителей инфекционного эндокардита (ИЭ) на долю *Candida* spp. приходится 52% случаев. Клиническая симптоматика грибкового ИЭ существенно не отличается от таковой, обусловленной бактериальными патогенами. Аортальный клапан сердца поражается в 44% случаев, митральный — в 26%, трикуспидальный — в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3:1. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные трудности в диагностике. Характерной особенностью грибкового ИЭ является высокая частота развития артериальных эмболий с преимущественным поражением мозговых и бедренных артерий. В подобных ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев. При ЭхоКГ, как правило, выявляют крупные рыхлые гетерогенные вегетации, диаметром 2 см и более. Показано, что наличие гиперэхогенных гетерогенных паравальвулярных очагов в сочетании с клапанными вегетациями с наибольшей вероятностью свидетельствует о формировании миокардиального абсцесса и является дополнительным аргументом в пользу диагноза кандидозного ИЭ [5].

При кандидозном остеомиелите в процесс вовлекаются преимущественно поясничные позвонки, значительно реже — трубчатые кости. Поражение суставов, чаще колен-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 3. Диагностические критерии инвазивного кандидоза [12]

Диагноз	Критерии
Доказанный	Выявление <i>Candida</i> spp. (почкующиеся клетки, псевдогифы, гифы) при гистологическом и цитологическом исследовании материала, полученного при аспирации или биопсии из стерильных (в норме) участков, кроме слизистых оболочек, или высев <i>Candida</i> spp.-культуры из образцов, взятых в ходе стерильной процедуры из стерильных участков, клинически и рентгенологически соответствующих инфекционному процессу (включая дренажи, использованные в течение последних 24 ч), или позитивная гемокультура
Вероятный	Наличие факторов макроорганизма ¹ + клинические критерии ² + микологический критерий ³
Возможный	Наличие факторов макроорганизма ¹ + клинические критерии ²

Примечание. ¹Факторы макроорганизма: нейтропения, пересадка гематопоэтических стволовых клеток и солидных органов, онкологические заболевания, длительная и высокодозная ГК-терапия ($\geq 0,3$ мг/кг/сут в пересчете на преднизолон в течение >3 нед), лечение другими Т-клеточными иммуносупрессорами, включая циклоспорин, ингибиторы ФНО α , специфичные моноклональные антитела (например, алемтузумаб) или нуклеозидные аналоги в течение предыдущих 90 дней, хроническая гранулематозная болезнь, тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния.

²Клинические критерии — диссеминированный кандидоз (наличие объективных и субъективных симптомов, соответствующих сепсису, указывает на ОДК, их отсутствие — на ХДК). При наличии 1 из 2 признаков, выявленных в течение 2 нед от момента развития кандидемии: а) мелкие мишенеподобные абсцессы (симптом «бычьего глаза») печени и селезенки при КТ и УЗИ; б) нарастающие экссудативные изменения в сетчатке при офтальмологическом обследовании.

³Микологический критерий: положительный тест на бета-D-глюкан в сыворотке крови.

ного или тазобедренного, протекает по типу классического септического артрита с типичными изменениями синовиальной жидкости (мутная, густая, серовато-желтого или кровавистого цвета, большой аморфный осадок, лейкоцитоз $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ с нейтрофилизом $\geq 85\%$, низкое содержание глюкозы и высокий уровень лактатов). Кандидозную этиологию артрита верифицируют при высеве возбудителя из синовиальной жидкости.

Инвазивные кандидозные пневмонии отличаются быстрым прогрессированием и с трудом поддаются терапии. Клинические симптомы неспецифичны, отмечаются одышка и сухой кашель, хрипы могут отсутствовать. На рентгенограммах органов грудной клетки видны альвеолярная инфильтрация (60—80%), очаги с нечеткими контурами (30—40%), симптом «воздушной бронхограммы» (5—10%). При КТ легких частота выявляемых изменений следующая: очаги с нечеткими контурами — 80—100%, очаги, связанные с сосудами, — 40—50%, альвеолярная инфильтрация — 60—80%, симптом «воздушной бронхограммы» — 40—50%, инфильтрация по типу «матового стекла» — 20—30%, симптом «ореола» — 10% [4].

Поражение кожи и подкожной клетчатки характеризуется появлением папулезной сыпи (диаметр папул 0,5—1 см) или развитием подкожных абсцессов.

Хронический диссеминированный кандидоз (ХДК) встречается преимущественно у больных лейкозами и реципиентов трансплантатов костного мозга. Характерны устойчивая к антибиотикам лихорадка и боль в животе, возникающие после завершения периода нейтропении. При проведении УЗИ или КТ органов брюшной полости выявляются характерные признаки очагового поражения печени и селезенки, реже — почек. В анализах крови — повышение уровня щелочной фосфатазы. Микробиологическая верификация диагноза может быть затруднена в связи с частыми про-

тивопоказаниями к пункции печени и селезенки, а также из-за низкой частоты выявления возбудителя при микологическом исследовании биоптата. ХДК отличается высокой частотой рецидивов при последующей цитостатической терапии и высокой летальностью.

Лабораторная диагностика инвазивного кандидоза базируется на обнаружении дрожжевых клеток в биоптатах или аспиратах либо в культуре из стерильного в норме очага. Выделение *Candida* spp. с кожи или слизистых оболочек значительно чаще свидетельствует о колонизации.

Современные серологические методы диагностики кандидоза обладают значительными недостатками. Антитела к полисахаридному маннановому и соматическому (цитоплазматическому, белковому) антигенам *C. albicans* обнаруживаются у 20—30% населения, что свидетельствует о колонизации слизистых оболочек или (реже) о ранее перенесенной инфекции. В настоящее время признается, что положительный результат какого-либо одного из серийно выпускаемых серологических тестов недостаточен для диагностики кандидоза. Поэтому рекомендуется использовать различные методики для определения антител сразу к нескольким из имеющихся антигенов [6].

Как уже упоминалось (см. часть I), группой по изучению микозов Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORT/MSG) предложены критерии для диагностики инвазивных микозов [7]. Диагностические критерии инвазивного кандидоза представлены в табл. 3.

Лечение

Лечение кандидемии у больных без нейтропении начинают с удаления всех венозных катетеров. В соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America — IDSA) от 2009 г. [1] выбор антифунгального препарата должен быть сделан с учетом факта применения азолов в

ЛЕКЦИЯ

ближайшем анамнезе, сведений о непереносимости антимикотиков, доминирующих видах *Candida* в данном регионе и конкретном клиническом учреждении, тяжести заболевания, сопутствующей патологии, наличии признаков вовлечения в процесс ЦНС, сердечных клапанов и/или других внутренних органов. Решающее значение имеет раннее начало противогрибковой терапии, поскольку задержка лечения сопряжена с более высокими показателями летальности [8].

У больных со среднетяжелым или тяжелым течением болезни и неидентифицированной видовой принадлежностью дрожжевых грибов препаратом выбора является представитель группы эхинокандинов каспофунгин (Кансидас, MSD), назначаемый в дозе 70 мг внутривенно в 1-й день, затем 50 мг/сут. Он также показан больным инвазивными кандидозами с высокой вероятностью выделения *C. crusei* и *C. glabrata*, что чаще наблюдается в пожилом возрасте, при сопутствующей онкопа-

тологии или диабете. Кроме того, каспофунгин отличается хорошим профилем безопасности, поскольку механизм его действия обусловлен блокадой важного компонента клеточной стенки грибов — 1,3-бета-глюкана, который отсутствует у млекопитающих. В дальнейшем после стабилизации состояния больного возможен переход на пероральный прием флуконазола при идентификации возбудителей, обычно чувствительных к этому препарату (*C. albicans*, *C. parapsilosis* и др.).

У клинически стабильных больных, не получавших до этого препараты азолового ряда, а также при инфекциях, вызванных *C. parapsilosis*, в качестве средства выбора рассматривается флуконазол (800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут).

Вориконазол (400 мг 2 раза в 1-й день, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 4–6 дней) применяют по «ступенчатой» схеме (вначале внутривенно, затем внутрь) в случаях кандидоза, вызванного *C. crusei* или вориконазолчувстви-

тельными штаммами *C. glabrata*. Хотя вориконазол активен в отношении большинства штаммов *Candida*, его выбор в качестве стартовой терапии ограничен необходимостью более частого применения, менее предсказуемой фармакокинетикой, большим числом лекарственных взаимодействий и менее благоприятной переносимостью, по сравнению с другими антимикотиками.

Амфотерицин В (АмВ) применяют в дозе 0,5–1 мг/кг/сут у больных с кандидемией как препарат резерва при непереносимости (или недоступности) каспофунгина и азолов, а также при инфектогенах, устойчивых к этим антимикотикам. Антифунгальную терапию при кандидемии продолжают по меньшей мере в течение 2 нед после ликвидации клинических признаков сепсиса и от момента выявления последней *Candida*-положительной гемокультуры.

Развитие кандидемии и инвазивного кандидоза при ревматических заболеваниях является несомненным показанием для прерывания лечения генно-инженерными биологическими препаратами (в первую очередь блокаторами ФНО α) и цитотоксиками (циклофосфан, метотрексат и т.д.). Доза ГК по возможности должна быть снижена до поддерживающей.

Проведение эмпирической антифунгальной терапии показано больным с высоким риском инвазивного кандидоза даже при отсутствии его лабораторного подтверждения.

У пациентов с ревматическими заболеваниями, протекающими без нейтропении, эмпирическая противогрибковая терапия показана при сочетании следующих признаков:

а) лихорадка неясного генеза длительностью более 4–6 дней, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия;

б) распространенная (>1 локализации) поверхностная колонизация *Candida* spp.;



Доказательство. Опыт. Уверенность. КАНСИДАС® – Устанавливая Новый Стандарт Противогрибковой Терапии

- Противогрибковая эффективность при эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией¹
- Доказанная противогрибковая эффективность при:
 - Инвазивном кандидозе²
 - Инвазивном аспергиллезе^{3,*}
 - Эзофагеальном и орофарингеальном кандидозе^{4,5}
- Доказанный профиль безопасности⁶
- Инновационный механизм действия
- Удобное дозирование и введение один раз в сутки

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по его применению.

* У больных, рефрактерных к другой терапии или не переносивших ее.
Литература: 1. Walsh TJ, Tapper H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351:1391–1402. 2. Mora-Quera J, Betts R, Rotten C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2005;347(25):2009–2020. 3. Meentem J, Raad I, Petrikos G et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis 2004;39: 1563–1571. 4. Vilanova A, Arathoon EG, Gutzko E et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001;33:1529–1535. 5. Arathoon EG, Gutzko E, Norega LM et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(2): 451–457. 6. Vilanova A, Gutzko E, Arathoon EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Am J Med 2002;113:294–299.



† Зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
Copyright © 2006 Merck & Co., Inc. Все права защищены.
121059, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон»
Тел.: (495) 941-82-75, факс: (495) 941-82-76
www.msd.ru

12-09-CAN-2008-RUCA-28(W-6314)-J

ЛЕКЦИЯ

в) наличие ≥ 2 факторов риска развития ОДК (длительно стоящий венозный катетер, хирургические вмешательства на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, лечение ГК или иммуносупрессорами).

Схемы эмпирической терапии аналогичны таковым при кандидемии и ОДК. Длительность лечения должна составлять не менее 5 дней после нормализации температуры тела.

Наибольший опыт терапии кандидозного эндофталмита накоплен при лечении АмВ (0,7—1 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозином (100 мг/кг/сут в 4 введения). В качестве альтернативы рассматриваются флуконазол (400—800 мг/сут), каспофунгин (см. выше) или вориконазол (12 мг/кг/сут в 2 введения). Подчеркивается необходимость применения максимальных доз препаратов с целью создания оптимальных концентраций в глазном яблоке. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов заболевания или стабилизации состояния. Рекомендуемая длительность терапии — 4—6 нед.

Основа лечения кандидозного остеомиелита — сочетание хирургической санации инфекционного очага с назначением флуконазола (400 мг/сут) в течение 6—12 мес. Адекватный дренаж является важным для успешного лечения кандидозного артрита. Поражение тазобедренного сустава требует открытого дренирования. Схемы лечения: а) флуконазол 400 мг/сут; б) каспофунгин или АмВ в течение первых 2 нед с дальнейшим переходом на пероральный прием флуконазола. Учитывая достаточные концентрации в синовиальной жидкости при парентеральном применении этих препаратов, их внутрисуставное введение нецелесообразно. Длительность лечения — не менее 6 нед. Кандидозное поражение суставного протеза, как правило, требует репротезирования после ликвидации очага инфекции и очищения полости сустава.

В качестве начальной терапии кандидозного менингита применяют липосомальную форму АмВ (3—5 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозином (100 мг/кг/сут) в течение нескольких недель с последующим переходом на пероральный прием флуконазола 400—800 мг/сут. Терапию продолжают до ликвидации всех симптомов инфекционного процесса, неврологической патологии и рентгенологических изменений.

Схема выбора для лечения кандидозного ИЭ — липосомальная форма АмВ (3—5 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозином (100 мг/сут в 4 введения). В качестве альтернативы рассматривается обычная форма АмВ (0,6—1 мг/кг/сут) +

флуцитозин, а также каспофунгин (50 мг/сут). При этом, учитывая высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений (эмболии магистральных артерий, абсцессы миокарда, прогрессирующая недостаточность кровообращения), в достаточно ранние сроки требуется хирургическое вмешательство — протезирование пораженного сердечного клапана. В послеоперационном периоде продолжают терапию стартовым препаратом или назначают флуконазол в суточной дозе 400—800 мг внутрь. Длительность лечения после операции должна составлять не менее 6 нед. Однако, учитывая высокую частоту как ранних, так и поздних рецидивов заболевания, достигающую 30% (особенно при ИЭ, обусловленном *C. albicans*), в настоящее время считают целесообразным длительный прием флуконазола в течение 2—2,5 года с периодическим проведением контрольных микробиологических и серологических исследований.

Профилактика

В соответствии с рекомендациями IDSA первичной профилактике инвазивного кандидоза подлежат реципиенты трансплантатов солидных органов, больные с нейтропенией, обусловленной химиотерапией, а также пациенты, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с высокой распространенностью инвазивного кандидоза.

В последние годы все большее применение находит методика «предупреждающей» (pre-emptive) терапии инвазивного кандидоза, особенно в ОРИТ у больных с высоким индексом колонизации *Candida* spp. без нейтропении и признаков системной инфекции [9]. В отличие от «противогрибковой профилактики», применяемой достаточно широко, а нередко — бессистемно и безосновательно, предупреждающая терапия в значительной степени ограничивает круг пациентов действительно нуждающимися в применении антимикотиков, тем самым препятствуя распространению резистентных штаммов *Candida*. На наш взгляд, подобный подход оправдан и в ревматологии. Потенциальными кандидатами для предупреждающей 2-недельной терапии флуконазолом или каспофунгином могут быть пациенты — носители *Candida*-инфекции (подтвержденной микробиологическими/серологическими методами или полимеразно-цепной реакцией), у которых планируется лечение ревматического заболевания генно-инженерными биологическими препаратами. Однако данное положение, несомненно, нуждается в подтверждении в ходе крупных многоцентровых сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pappas P.G., Kaufman K.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503—35.
2. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133—63.
3. Richardson M., Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infection. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl.):5—24.
4. Климов Н.Н. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Инфекции в хирургии 2009;4:65—70.
5. Donal E., Abgueguen P., Coisne D. et al. Echocardiographic features of *Candida* species endocarditis: 12 cases and a review of published reports. Heart 2001;86(2):179—82.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М., Триада-X, 2001;472 с.
7. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813—21.
8. Garey K.W., Rege M., Pai M.T. 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.
9. Rotstein C. Invasive candidiasis in the ICU: prophylaxis versus preemptive treatment. Curr Infect Dis Rep 2008;10:454—8.