

ГОСТРИЙ ДИСЕМІНОВАНИЙ КАНДИДОЗ

Ю.І. Фещенко, О.О. Мухін, М.І. Гуменюк, Н.М. Недлінська, В.Я. Клягін, Л.В. Чечель

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Наведені сучасні відомості про діагностику та лікування гострого дисемінованого кандидозу. Визначені місце та роль флуконазолу в арсеналі препаратів для лікування пацієнтів з цією патологією.

Ключові слова: гострий дисемінований кандидоз, кандидемія, кандидурія, *Candida spp.*, флуконазол.

ОСТРЫЙ ДИСЕМИНИРОВАННЫЙ КАНДИДОЗ

**Ю.И. Фещенко, А.А. Мухин, Н.И. Гуменюк,
Н.Н. Недлинская, В.Я. Клягин, Л.В. Чечель**

Резюме. Приведены современные сведения о диагностике и лечении острого диссеминированного кандидоза. Определены место и роль флуконазола в арсенале современных препаратов для лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: острый диссеминированный кандидоз, кандидемия, кандидурия, *Candida spp.*, флуконазол.

ACUTE DISSEMINATED CANDIDOSIS

**Yu.I. Feshchenko, O.O. Mukhin, M.I. Gumenuk,
N.M. Nedlinskaya, V. Ja. Klyagin, L.V. Chechel**

Summary. The modern data concerning diagnosing and treatment of acute disseminated candidosis have been presented. The place and role of fluconazol in the arsenal modern medicines for treatment of patients with this disease have been determined.

Key words: acute disseminated candidosis, candidemia, candiduria, *Candida spp.*, fluconazol.

Адреса для листування:

Фещенко Юрій Іванович
03680, Київ, спуск Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Актуальність проблеми гострого дисемінованого кандидозу зумовлена зростаючою частотою його виникнення при різних порушеннях протиінфекційного захисту, а також тяжкістю клінічних проявів цієї патології та високою летальністю хворих [1–5].

Інфекції, які зумовлені грибами, загрожують життю не тільки пацієнтів з імуносупресією, наприклад після трансплантації, або ж з гемобластозами (з тривалою нейтропенією), але й хворих, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), а також пацієнтів з поширеними опіками та численними переломами або після операцій на серці [6]. Приблизно 7% випадків гарячки невстановленого генезу у стаціонарах зумовлені грибами, в онкогематології частота інвазивних мікозів досягає 50% [7]. За даними Національного комітету США з контролю за госпітальними інфекціями (NNIS), з 1980 по 1990 р. в США частота нозокоміальних мікозів підвищилась у 2,5 рази, а кандидемії — в 5 разів [8, 9]. У 90-ті роки, за даними NNIS, гриби роду *Candida* знаходились на 4-му місці серед патогенів, які найбільш часто виділяли при засіві крові у хворих, які перебували у ВРІТ, та складали 10% від усіх позитивних засівів крові [4]. За даними ряду досліджень, частка пацієнтів ВРІТ, які колонізовані *Candida spp.*, складає від 2,5 до 17% [10], частота кандидемії — 0,2–0,5% [11–13], а на дисемінований кандидоз припадає від 20,9 до 45% усіх випадків грибкової інфекції [14–17]. Однак немає сумнівів, що дійсна поширеність інвазивних кандидозів значно вища. За даними

проспективного багатоцентрового міжнародного дослідження «Кандидемія в Європі», яке провела ЕСММ (Європейська конфедерація з медичної мікології) в 1997–2000 рр., кандидемія є поширеною нозокоміальною інфекцією. Так, частота кандидемії у Швеції, Італії та Франції складала відповідно 0,35, 0,38 та 0,39 випадку на 1000 госпіталізованих із тривалістю лікування більше 1 доби [18–20]. У Великобританії частота кандидемії складала 11,3/1000 ліжок або 3,1/100 000 ліжко-днів [21].

Встановлено, що розвиток кандидемії збільшує ймовірність летального кінця в 2,9 рази. Летальність, яка напряму пов'язана з кандидемією, складає 22–38% на фоні своєчасного призначення системних протигрибкових препаратів. За відсутності лікування або несвоечасного його призначення летальність досягає 85%, при цьому 50% смертельних випадків припадає на перший тиждень виникнення мікотичної інфекції [11, 14, 22–25]. Однією з найважливіших проблем при дисемінованому кандидозі є те, що адекватну терапію призначають своєчасно лише 15–40% пацієнтів і в багатьох випадках летальний кінець настає до призначення специфічного лікування [26], хоча ранній початок протигрибкової терапії дозволяє знизити вдвічі летальність внаслідок системного кандидозу [11, 23, 27]. Незважаючи на прогрес в медицині, в останні 10 років летальність при дисемінованому кандидозі не знизилась. Вона залишається особливо високою у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та високим балом за шкалою APACHE [11, 22–28] або у

хворих з нейтропенією. Крім того, при дисемінованому кандидозі суттєво збільшуються тривалість стаціонарного лікування та його вартість [3].

Незважаючи на клінічну значущість цієї проблеми, можливості діагностики та лікування інфекцій, які зумовлені *Candida spp.*, і надалі продовжують залишатися недостатніми.

Кандидоз є перш за все ендогенною інфекцією. *Candida spp.* можуть заселяти шкіру, порожнину рота, кишечник, а інвазія ними найчастіше відбувається через ушкоджений епітелій кишечника. При подібному варіанті дисемінації здійснюється інвазія грибами печінки, селезінки та легень. Іншими вхідними воротами для *Candida spp.* можуть бути центральні венозні катетери, інфікування яких відбувається із шкіри пацієнта або через руки медичного персоналу. Такий шлях дисемінації грибів призводить до ураження нирок, серця та легень. Циркуляція *Candida spp.* в крові — нетривала, гриби ушкоджують ендотелій судин і проникають в органи, в яких спричиняють виникнення невеликих абсцесів, іноді формується гранулематозна запальна реакція.

Виділяють такі **форми кандидозу** [29] :

- поверхневий, який спричинює ураження шкіри та слизових оболонок;
- інвазивний, який включає кандидемію, дисемінований кандидоз (гострий та хронічний), кандидозне ураження одного органа.

Кандидемію визначають як не менш ніж одноразове виділення *Candida spp.* при засіві крові, яка отримана при температурі тіла вище 38 °C або за наявності інших ознак системної запальної реакції [5, 30].

Діагноз **гострого дисемінованого кандидозу** встановлюють при поєднанні кандидемії з виявленням *Candida spp.* при гістологічному дослідженні та/або засіві матеріалу із глибоких тканин, в тому числі з підшкірної клітковини, або при виявленні *Candida spp.* при гістологічному дослідженні та/або засіві матеріалу із глибоких тканин двох та більше локалізацій [5, 30].

При дисемінованому кандидозі симптомокомплекс подібний до такого при будь-якій системній бактеріальній інфекції. Його **клінічними та лабораторними ознаками** частіше є [31, 32]:

- стійка гарячка (вище 38,5 °C) або повторне її виникнення на фоні адекватної антибактеріальної терапії;
- гіпотермія (нижче 36 °C);
- тривала гіпотензія, яка не зумовлена іншими причинами (систолический тиск нижче 90 мм рт. ст. або на 30 мм рт. ст. та більше в порівнянні з «робочим» протягом більше 2 год) та не коригується відновленням об'єму крові;
- лейкоцитоз $>9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ із «зсувом вліво», $>10\%$ паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів або лейкоцитопенія $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- виділення культури *Candida spp.* в посівах крові та інших біологічних стерильних рідинах;

- виділення *Candida spp.* в 2 посівах та більше, які взяті зі слизових оболонок, що не межують між собою;
- виявлення псевдоміцелію в біоптатах;
- наявність вогнищ деструкції з розмірами до 2 см в печінці, селезінці, що виявлені під час ультразвукового та комп'ютерного дослідження;
- мізерні клінічні ознаки при пневмонії: сухий кашель, відсутність хрипів при аускультатії; під час комп'ютерної томографії легень наявність численних дрібних, міліарних вогнищ, які розташовані по периферії;
- ознаки кандидозного ендoftальміту — вогнища жовтого або білого кольору на очному дні (виявляють у 9—22% хворих із кандидемією, як правило, спричиненою *Candida albicans*);
- наявність вогнищ-відсівів на шкірі (у 10% випадків) — окремі папульозного характеру утворення з розмірами 0,3—0,6 см, рожево-червоного кольору, при гістологічному або культуральному (посів біоптату) дослідженні яких виявляють гриби;
- виражений біль в м'язах, який турбує хворого у стані спокою;
- поліорганна недостатність або ДВЗ-синдром;
- позитивні серологічні тести (виявлення антигену *Candida*).

Однак у частини хворих клінічні прояви дисемінованого кандидозу можуть бути зовсім не типовими для інфекційного процесу, перебіг захворювання — безсимптомним або може бути один чи декілька проявів наявності інфекції, а культура крові — позитивною менш ніж у половини хворих.

Враховуючи можливу наявність недостатньої кількості наведених вище ознак, дуже важливо виявити у хворих фактори ризику розвитку дисемінованого кандидозу.

До **груп ризику** розвитку госпітальної інфекції, яка зумовлена *Candida spp.*, відносять [17, 33]:

- новонароджених (недоношених),
- пацієнтів з онкологічними захворюваннями,
- пацієнтів після операцій на органах травного тракту,
- пацієнтів, які перебувають в опікових відділеннях,
- пацієнтів після трансплантації кісткового мозку,
- пацієнтів з гострим панкреатитом або перитонітом.

Факторами ризику розвитку дисемінованого кандидозу можуть бути [17]:

- перенесена бактеріальна інфекція і терапія антибіотиками широкого спектра дії (комбінована або довготривала),
- виявлення *Candida spp.* в матеріалі двох та більше локалізацій,
- попередня бактеріємія,
- імуносупресія (терапія кортикостероїдами, променева терапія, імуносупресивна терапія, наявність пухлини, гіповолемічний шок, недоношеність),

- гемодіаліз, ниркова недостатність, анатомічні аномалії сечових шляхів,
- попереднє хірургічне втручання (особливо на органах травного тракту та серці),
- поширені опіки та тяжка травма,
- цукровий діабет,
- катетеризація судин (артерій/вен),
- катетеризація сечового міхура,
- штучна вентиляція легень,
- тривале перебування у ВРІТ,
- парентеральне харчування,
- діарея, виражений мукозит.

Слід відзначити, що в 5,6% випадків кандидемія розвивається без видимих причин [27]. За наявності 2 факторів ризику або більше ймовірність виникнення інфекції збільшується експоненціально.

При підозрі на дисемінований кандидоз необхідними є рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, УЗД нирок та органів черевної порожнини, визначення рівня С-реактивного білка, мікробіологічне дослідження крові та інших джерел інфекції (трахеальний аспірат, бронхоальвеолярний лаваж, жовч, дренажі, судинні катетери) [34].

Враховуючи такі особливості клінічного перебігу дисемінованого кандидозу, пацієнтів, які перебувають у ВРІТ, рекомендують поділяти на чотири категорії [17]:

категорія А: пацієнти без клінічних симптомів та факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу. Таким пацієнтам не призначають протигрибкову терапію;

категорія В: пацієнти без очевидних клінічних симптомів кандидозу але за наявності факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу (наприклад, пацієнт з некротичним або геморагічним панкреатитом, якому необхідно виконати декілька оперативних втручань, який перебуває на парентеральному харчуванні та протягом тривалого часу отримує антибіотики широкого спектра дії, з встановленими центральними катетерами). Частина дослідників висловлюється за призначення таким хворим протигрибкової терапії, враховуючи високу летальність (40%) у разі виникнення дисемінованого кандидозу, що супроводжується кандидемією [35], частина — вважає за необхідне активно вивчати можливість колонізації *Candida spp.*, а призначення протигрибкової терапії в деяких випадках є виправданим [17];

категорія С: пацієнти із симптомами інфекційного процесу, але без наявності факторів ризику розвитку кандидозу (дуже нетипова ситуація для ВРІТ). У таких хворих до призначення терапії бажано уточнити діагноз, а емпіричну терапію призначати лише тим пацієнтам, які знаходяться в критичному стані;

категорія D: пацієнти із симптомами інфекційного процесу та наявністю факторів ризику розвитку дисемінованого кандидозу. Для таких хворих виправдане раннє призначення емпі-

ричної протигрибкової терапії, бажано після взяття всіх зразків для дослідження.

Наведені дані свідчать про труднощі визначення критеріїв призначення протигрибкової терапії пацієнтам (особливо ВРІТ). Клінічні стани, при яких пацієнту необхідно призначити протигрибкову терапію, неспецифічні і їх слід оцінювати з урахуванням даних мікробіологічного дослідження. Виділення *Candida spp.* може вказувати або на інфекцію (при виділенні із стерильної рідини), або тільки на колонізацію. Останній варіант часто зустрічається у хворих, які перебувають у ВРІТ [15, 36], і є фактором розвитку інфекції — у 22–38% госпіталізованих у ВРІТ пацієнтів, які колонізовані *Candida spp.*, в подальшому розвивається мікоз з тяжким перебігом [37, 38].

При проведенні оцінки діагностичної значущості конкретного ізоляту враховують такі мікробіологічні дані:

- анатомічна ділянка виділення,
- кількість віддалених від первинного вогнища ділянок, з яких була виділена культура *Candida spp.*,
- вид, до якого відноситься виділена *Candida spp.*

За даними ряду досліджень [17] встановлено, що колонізація тієї чи іншої анатомічної ділянки *Candida spp.* не має переважного значення для подальшого розвитку системної інфекції, а частота виділення культури *Candida spp.* із будь-якої анатомічної ділянки корелює з підвищенням летальності.

Для мікологічного дослідження проводять збір крові з центральної вени в період гарячки 1 раз на добу протягом 3 днів з подальшим посівом на відповідні живильні середовища [31]. На думку більшості дослідників, виділення культури *Candida spp.* із крові безсумнівно є показанням для призначення протигрибкової терапії, навіть при субфебрильній температурі тіла. В частині випадків кандидемія може не супроводжуватись клінічними проявами, що може спостерігатись у хворих з вираженою імуносупресією, уремією, а також при лікуванні глюкокортикоїдними препаратами. Ймовірність наявності гострого дисемінованого кандидозу вища у пацієнтів, які знаходяться у важкому стані та мають велику кількість факторів ризику. Призначення лікування таким хворим є життєво важливим [17, 13, 23, 27]. Це твердження ґрунтується на таких даних:

- протягом 30 діб після виявлення кандидемії 35–55% хворих помирають [18, 39, 40], а за відсутності лікування летальність при кандидемії підвищується до 63% [27, 41],
- за даними патологоанатомічних досліджень, майже у 50% пацієнтів, які померли від кандидемії, наявні органні зміни, які не були виявлені до смерті [1, 21, 27, 39], найчастіше уражуються легені, головний мозок, очеревина, печінка та селезінка,
- раннє призначення протигрибкової терапії підвищує виживаність хворих [11],

- наявні менш токсичні, ніж амфотерицин В, препарати, що мають таку саму ефективність [38],
- без проведення специфічної терапії в подальшому підвищується ризик розвитку таких ускладнень, як остеомієліт, ендокардит, ендoftальміт [42].

Виділення *Candida spp.* із стерильних рідин організму (спинномозкової, синовіальної) або із абсцесів та опікових ран у більшості випадків є ознакою наявності інфекції та показанням до призначення системної протигрибкової терапії [43].

У пацієнтів з інтраабдомінальними абсцесами або перитонітом виділення *Candida spp.* із перитонеальної рідини, яка отримана шляхом аспірації або під час операції, необхідно розглядати як ознаку перфорації кишечника. Таким хворим необхідно призначити протигрибкову терапію [23, 44]. Однак ряд дослідників відзначають, що виділення збудника із зразків перитонеальної рідини, яка отримана через дренаж, менш ймовірно, ніж при взятті рідини методом парацентезу [42].

До клінічних ситуацій з підвищеним ризиком розвитку перитоніту, який зумовлений *Candida spp.*, відносяться онкологічні захворювання, перфорації травного тракту, лікування яких не розпочали в перші 24 год, повторні перфорації та неспроможність анастомозів, екстремі повторні втручання на травному тракті, імуносупресія, цироз печінки, панкреатит та перитонеальний діаліз [35]. Можлива генералізація кандидозного перитоніту, однак такі випадки зустрічається рідко [11].

У хворих з післяопераційним перитонітом в комплекс емпіричної терапії необхідно включати протигрибковий препарат. Таке лікування необхідно починати відразу після повторного оперативного втручання, не чекаючи результатів мікробіологічного дослідження матеріалу, отриманого під час операції. У випадку проведення операції на верхньому відділі шлунково-кишкового тракту таку терапію необхідно призначати негайно. Рекомендують також видалити або замінити дренажі [35].

Під кандидурією розуміють наявність грибів *Candida spp.* в сечі в концентрації ≥ 1000 КУО/мл в 2-ї послідовних дослідженнях [45]. У госпіталізованих пацієнтів (незалежно від профілю відділення) частота кандидурії досягає 5%, а у пацієнтів, які госпіталізовані у ВРІТ, — до 20% [34, 46]. Найчастіше її виявляють у пацієнтів на 3–5-му тижні перебування у стаціонарі [46]. Тільки в 3–4% випадків кандидурія призводить до кандидемії. У той же час в 10% всіх випадків кандидемії виявляють попередній епізод кандидурії. Наявність кандидурії у пацієнтів, які перебувають у ВРІТ, пов'язана з високим ризиком смерті, що складає 19–50% [34].

У випадку виявлення кандидурії необхідно видалити (замінити) катетер і провести повторне дослідження сечі із дотриманням всіх правил її забору. Про наявність грибової інфекції свідчать визначення лейкоцитурії та циліндрів, особливо

специфічних кандидозних сечових циліндрів (достовірна, однак рідка, ознака ураження паренхіми нирки).

Якщо хворому не встановлювали сечовий катетер та не проводили урологічні інструментальні втручання, існує висока ймовірність розвитку кандидурії на тлі факторів ризику — цукрового діабету, ниркової недостатності та анатомічних аномалій сечових шляхів. У разі розвитку локальної інфекції сечових шляхів відзначають типову клінічну картину циститу, уретриту або пієлонефриту. У пацієнтів з дисемінованим кандидозом (до 90% випадків) кандидурія може бути одним із проявів захворювання. Також можна виявити інші ознаки системного кандидозу — гарячку, ураження шкіри, гепатоспленомегалію та ін.

Кандидурія у раніше здорових осіб без наявності супутніх факторів та/або симптомів інфекції сечових шляхів у більшості випадків зникає самостійно [46]. Доза та тривалість лікування залежать від заключного діагнозу і стану пацієнта. Ранній початок протигрибкової терапії при кандидурії у пацієнтів, які знаходяться в критичному стані, сприяє зниженню частоти дисемінованого кандидозу. Всім хворим з кандидурією призначають лікування перед проведенням інвазивних процедур.

За наявності судинних катетерів клінічними проявами, які зумовлені *Candida spp.*, можуть бути колонізація, фунгемія та гнійний тромбофлебіт. Катетери можуть бути джерелом фунгемії в 20–30% випадків, однак залежність частоти випадків від виду катетера або тривалості катетеризації не виявлена. Виділення грибів із катетера у пацієнтів без фунгемії не є показанням до призначення протигрибкових препаратів. Катетери рекомендують обов'язково видаляти в таких випадках: інфекції м'яких тканин у ділянці введення катетера або флєбіту; клінічно підтверджений сепсис; ендоваскуліт, ендокардит; метастатичне ураження органів; продовження фунгемії після 5 днів лікування; фунгемія, спричинена *C. parapsilosis*. При фунгемії видаляють всі катетери та призначають протигрибкові препарати. Це сприятиме одужанню пацієнтів та зниженню летальності.

Дихальні шляхи найчастіше колонізуються *Candida spp.* у пацієнтів, які перебувають у ВРІТ. Анатомічна ділянка виділення не має великого клінічного значення і, як правило, свідчить про колонізацію, а не кандидозну пневмонію, яка зустрічається досить рідко [23, 27]. Виділення *Candida spp.* із матеріалу дихальних шляхів не є показанням до призначення протигрибкової терапії, якщо відсутні інші фактори ризику. Однак колонізація декількох віддалених одна від одної анатомічних ділянок є важливою прогностичною ознакою виникнення кандидемії. В таких випадках пацієнтам, які знаходяться в критичному стані, необхідно призначити протигрибкову терапію.

Таблиця 1
Частота виявлення основних збудників кандидемії в Європі у 1997–2000 рр., %

Країна	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Швеція [30]	68	17	8
Німеччина, Австрія [5]	66	15	6
Великобританія [1]	64	15	10
Італія [20]	58	13	15
Франція [31]	54	19	9
Росія (Санкт-Петербург) [39]	28	8	32

В деяких дослідженнях колонізація грибами *Candida spp.* двох віддалених анатомічних ділянок або більше була асоційована з більш високим ризиком розвитку дисемінованого кандидозу та високою летальністю, іноді навіть у порівнянні з фунгемією [23, 36]. Фунгемія може бути ознакою поліорганної недостатності, а її наявність залежить від основного захворювання [44]. Тому кожному хворому з підозрою на кандидоз або з наявністю декількох факторів ризику розвитку грибкової інфекції рекомендують проводити забір матеріалу із дихальних шляхів, дренажів, хірургічних ран, крові, сечі, шлункового соку та із шкіри навколо кожного судинного катетера. Важливість виявлення декількох анатомічних ділянок колонізації пояснюється тим, що така колонізація призводить до генералізації інфекції [47]. Виявлення колонізації *Candida spp.* двох віддалених анатомічних ділянок або більше у пацієнтів, які перебувають у ВРІТ, є показанням до призначення протигрибкової терапії.

Для вибору специфічної протигрибкової терапії та визначення джерела інфекції важливо знати видову приналежність мікроорганізму [43]. За даними досліджень, які проведені в Європі в 1997–2000 рр., переважаючим збудником кандид-

емії (у 54–68% випадків) є *C. albicans* (табл. 1).

Відмінність даних щодо Росії може бути зумовлена обмеженістю дослідження лише одним містом. Спектр збудників може суттєво відрізнятися у різних категорій хворих. Наприклад, у Великобританії частота виявлення *C. albicans* при кандидемії складала від 81% у хворих, які перебували у хірургічних ВРІТ, до 40% — у пацієнтів з гемобластозами [48]. При кандидурії також частіше виділяють *C. albi-*

cans — в 40–65% випадків, *C. glabrata* — в 30% [45, 46]. За останнє десятиліття зросло значення інфекцій, які спричинені не тільки *C. albicans*, але й іншими видами *Candida spp.* [31, 46, 49].

В клінічній практиці слід враховувати, що для *C. glabrata* та *C. krusei* характерна знижена чутливість до азолів (флуконазолу, ітраконазолу), а *C. lusitaniae* нерідко резистентна до амфотерицину В (табл. 2).

У випадку виділення штамів *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. lusitaniae* рекомендують призначати більш високі дози флуконазолу (600–800 мг/добу) до отримання результатів визначення чутливості [5, 17]. В цілому чутливість грибів *Candida spp.* залежить від видової приналежності збудника, а також від індивідуальних особливостей пацієнта. Стійкі штами частіше виявляють у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та дисемінованим кандидозом.

Джерелом фунгемії, спричиненої *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*, найчастіше є судинні катетери, які у такому випадку необхідно негайно видалити. Виділення *C. tropicalis* дозволяє передбачити можливість виникнення у 80–100% пацієнтів гострого дисемінованого кандидозу, що вимагає розпочинати емпіричну терапію [51].

Таблиця 2

Чутливість *Candida spp.* до протигрибкових препаратів [5, 50]

Вид гриба	Флуконазол	Ітраконазол	Флуцитозин	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD-R	S-DD-R	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD-R	I-R	S-I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S-R

Примітка: S – чутливий, R – резистентний, I – помірно резистентний, S-DD – дозозалежнучутливий.

Арсенал антимікотичних препаратів, які використовують для лікування гострого дисемінованого кандидозу, невеликий, а саме — амфотерицин В, флуконазол, ітраконазол, флюцитозин, ліпосомальний амфотерицин В [1, 3, 5, 30, 34, 44, 47, 52]. Найбільш широкий спектр антимікотичної активності має амфотерицин В — препарат ефективний, але разом з цим вкрай токсичний. Його найбільш вираженими побічними ефекта-

ми є електролітні порушення і токсичний вплив на нирки. При лікуванні хворих сумарна доза препарату не повинна перевищувати 4–5 г, враховуючи можливість ушкодження каналцевого апарату нирок. Токсичні прояви амфотерицину В можуть бути знижені у випадку використання ліпосомального амфотерицину В.

Ітраконазол випускається лише в капсулах і має варіабельну біодоступність, тому його найчастіше використовують для підтримувального лікування, коли досягнуто стабілізації інфекційного процесу за рахунок терапії іншими препаратами.

Альтернативою амфотерицину В при кандидозній інвазії є флуконазол — представник нового класу азольних (триазольних) протигрибкових засобів для системного застосування, який виявляє переважно фунгістатичну дію. Флуконазол був відкритий у 1981 р. Він є потужним селективним інгібітором цитохром Р450-залежної 14 α -деметилази, яка каталізує перетворення ланостеролу в ергостерол — основний структурний компонент грибової мембрани [52].

Флуконазол має широкий спектр проти-грибової дії. В порівнянні з іншими азольними він найбільш активний по відношенню до більшості збудників кандидозу (за винятком *C. krusei*, див. вище), криптокока та кокцидіоїда, а також дерматофітів. До нього дещо менш чутливі бластоміцети, гістоплазми, паракокцидіоїд та споротрикс. **Флуконазол не діє на аспергіли.**

На відміну від кетоконазолу флуконазол не призводить до розвитку ендокринних порушень — він не пригнічує синтез тестостерону і кортизолу. Терапія флуконазолом у дозі 50 мг/добу протягом 28 діб не впливала на концентрацію тестостерону у плазмі крові у чоловіків або концентрацію стероїдів у жінок дітородного віку. Флуконазол у дозі 200–400 мг/добу не мав клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів та їх реакцію на стимуляцію АКТГ у здорових чоловіків-добровольців.

Флуконазол відносно рівномірно розподіляється в організмі та утворює високі концентрації в різних органах, тканинах та секретах, а також проникає через гематоенцефалічний та гематоофтальмічний бар'єр. Рівні препарату в сліні та мокротинні подібні до таких у плазмі крові. У хворих на грибовий менінгіт рівень флуконазолу в спинно-мозковій рідині складає близько 52–85% від такого у плазмі крові. Препарат лише частково метаболізується (близько 4%), виводиться в основному нирками, приблизно 69–90% введеної дози визначають в сечі у незміненому вигляді. Активні у відношенні до грибів метаболіти флуконазолу не виявлені. Кліренс флуконазолу пропорційний кліренсу креатиніну. Період напіввиведення складає 30 год, при нирковій недостатності може збільшуватися до 3–4 діб. Концентрація флуконазолу в плазмі

крові знижується в 2 рази після проведення гемодіалізу протягом 3 год.

При лікуванні хворих на гострий дисемінований кандидоз флуконазол призначають в дозі 400 мг в 1-шу добу, а потім — 200 мг на добу. В залежності від вираженості клінічного ефекту дозу препарату можна підвищити до 400 мг на добу. Для дітей рекомендована доза складає 6–12 мг/кг на добу залежно від тяжкості перебігу захворювання. У хворих з порушеною функцією нирок в 1-шу добу призначають флуконазол у звичайній дозі. В подальшому щоденну дозу визначають залежно від рівня креатиніну. Якщо кліренс креатиніну більше 50 мл/хв, вводять 100% рекомендованої дози, при значеннях кліренсу 11–50 мл/хв — 50%. Хворим, які постійно знаходяться на гемодіалізі, вводять одну дозу після кожної процедури діалізу. Флуконазол можна вводити внутрішньовенно шляхом інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв або призначати перорально залежно від стану хворого. При переводі пацієнта з внутрішньовенного введення на пероральний прийом або ж навпаки дозову дозу препарату не змінюють. Лікування продовжують до зникнення клінічних та лабораторних ознак активної грибової інфекції.

Протипоказанням до призначення флуконазолу є підвищена чутливість до препарату або інших подібних за хімічною структурою азольних сполук.

Флуконазол добре переноситься (навіть у високих дозах — 2000 мг на добу) і має досить низький рівень побічних ефектів: нудота, біль в животі, метеоризм, пронос, значно рідше — шкірний висип, головний біль, транзиторне підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові.

Флуконазол — слабкий інгібітор системи цитохрому Р450 і саме тому він може порушувати метаболізм ряду лікарських препаратів у печінці:

- антикоагулянтів (можливі гіпокоагуляція і кровотеча; потрібно контролювати протромбіновий час);
- препаратів сульфонілсечовини — можливий розвиток гіпоглікемії;
- циклоспорину, теофіліну, цизаприду, астемізолу, рифабутину — може підвищуватись їх концентрація;
- рифампіцину — прискорюється кліренс флуконазолу;
- терфенадину — можливий одночасний прийом флуконазолу в дозі до 400 мг/добу під пильним контролем ймовірного подовження інтервалу Q–T.

В даний час на фармацевтичному ринку України є декілька препаратів флуконазолу, що випускаються різними виробниками. Вітчизняним генеричним препаратом флуконазолу для внутрішньовенного введення є лікарський засіб ФЛУКОНАЗОЛ у формі 0,2% розчину для інфузій у флаконах по 100 мл, який випускає фірма «ЮРІЯ-ФАРМ»

Отже, препаратом вибору для лікування хворих з типовими клініко-лабораторними проявами гострого дисемінованого кандидозу є флуконазол, який також необхідно призначити кожному пацієнту:

- з ендoftальмітом, який зумовлений *Candida spp.*;
- із симптомами інфекції за наявності факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу, особливо якщо колонізовані *Candida spp.* дві анатомічні ділянки або більше;
- з хірургічною патологією та високим ступенем ризику (нещодавно проведена операція на органах черевної порожнини, з повторними шлунково-кишковими перфораціями або з неспроможністю анастомозів без симптомів інфекції);
- у разі виділення *Candida spp.* із крові, стерильних рідин організму, абсцесів та опікових ран;
- при виділенні *C. tropicalis*.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Nguyen M.N., Peacock J.E., Tanner D.C. et al.* (1995) Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch. Intern. Med.*, 155: 2429–2435.
2. *Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274(8): 639–644.
3. *Vincent J.L., Anaissie E., Bruining H. et al.* (1998) Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *J. Intensive Care Med.*, 24(3): 206–216.
4. *Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P.* (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit. Care Med.*, 27(5): 887–892.
5. *Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D. et al.* (2000) Practice Guidelines for the Treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, 30: 662–678.
6. *Singh N.* (2000) Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin. Inf. Dis.*, 31: 545–553.
7. *Pauw B.* (1998) Epidemiology and frequency of systemic fungal infections In: B. Pauw, G. Bodey (Eds.) *Serious Candida infections: diagnosis, treatment, and prevention*, p. 1–3.
8. *Beck Sague C., Jarvis W.R.* (1993) Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *J. Infect. Dis.*, 167: 1247–1251.
9. *Jarvis W.R.* (1995) Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida species*. *Clin. Infect. Dis.*, 20: 1526–1530.
10. EPIC Study Group. (1992) The EPIC study—preliminary results. *Host*, 9: 12–13.
11. *Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C. et al.* (1997) Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.*, 23: 23–30.
12. *The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of the Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC), Valles J., Leon C., Alvarez-Lerma F.* (1997) Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin. Infect. Dis.*, 24: 387–395.
13. *Voss A., Le Noble J.L.M.L., Verduyn Lunel F.M., Foudraine N.A., Meis J.F.G.M.* (1997) Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection*, 25: 10–13.
14. *Wenzel R.P.* (1995) Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 20: 1531–1534.
15. *Cisterna Cancer R., Ezpeleta Baquedano C., Basaras Ibarzabal M.* (1997) The epidemiology of nosocomial fungal infection. *Rev. Clin. Esp.*, 197: 12–16.
16. *Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O., Raad I., Pinzowski H., Vartivarian S.* (1997) The epidemiology of haematogenous candidiasis caused by different *Candida species*. *Clin. Infect. Dis.*, 24: 1122–1128.
17. *Муноз П., Бурилло А., Боуза Э.* (2001) Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных *Candida spp.* в отделениях интенсивной терапии. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 1(3): 69–78.
18. *Grillot R., Faure O., Fruit J. et al.* (2000) Working group: ECMM prospective epidemiological survey of candidemia in Europe: Report from France (682 cases). Abstract P5–036. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 8144.
19. *Klingspor L., Tornquist E., Johansson A., Petrini B., Forsum U., Hedin G.* (2000) ECMM's survey of candidemia in Europe: Report from Sweden. Abstract P5–044. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 8147.
20. *Tortorano A.M., Viviani M.A., Rigoni A.L. et al.* (2000) ECMM survey of candidemia in Europe: Report from Italy. Abstract P5–035. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 5143.
21. *Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun O., Vartivarian S.* (1998) Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am. J. Med.*, 104: 238–245.
22. *Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P.* (1988) Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch. Intern. Med.*, 148: 2642–2645.
23. *Slotman G.J., Saphiro R., Moffa S.M.* (1994) Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am. Surg.*, 60: 107–113.
24. *Bodey G.P.* (1997) Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. In: J. Klastersky (Eds.) *Febrile neutropenia*, p. 63–74.
25. *Bodey G.P.* (1990) Fungal infection in cancer patients an overview. Made from Pfizer International Inc.: 2–43.
26. *Leon-Gil C., Leon-Regidor M.J., Nolla-Salas J., Sanchez-Jimenez M.A.* (1997) Fungal infection in patients admitted to the intensive care unit. *Rev. Clin. Esp.*, 197: 17–28.
27. *Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., Storfer S., Medoff G., Dunagan W.C.* (1992) Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 15: 414–421.
28. *Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk G., Auckenthaler R.* (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Am. Surg.*, 6: 751–758.
29. *Байчурина А.З., Гильманова Г.Х., Григорьев В.Е., Ершов Ф.И., Ильинская О.Н., Мальцева Е.С., Поздеев О.К., Покровский В.И., Прозоровский С.В., Халилов Э.М., Черепнев Г.В.* (1999) Медицинская микробиология, ГЭОТАР МЕДИЦИНА, Москва, 855 с.
30. *Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A. et al.* (1997) International conference for the development of a consensus on the managements and prevention of severe candidal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 25: 43–59.
31. *Grillot R.* (1997) Epidemiological survey of candidemia in Europe. *Mycology Newsletter*, 1: 11–14.
32. *Ruhnken M.* (1999) Initial diagnosis to different identification In: J. Vincent (Eds.) *The management of fungal infection in the ICU*, p. 23–32.
33. *Rello J., Diaz E.* (1999) Epidemiology and aetiology of fungal infections in the ICU In: J. Vincent (Eds.) *The management of fungal infection in the ICU*, p. 11–22.
34. *Srisakandan S.* (1999) Management of candiduria in the intensive care unit. In: D. Armstrong, J. Cohen, D. Armstrong (Eds.) *Infectious Diseases*. London, Harcourt Publishers, p. 3.14.1–3.14.2.
35. *Conference Participants, Edwards J.E. Jr.* (1997) International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 25: 43–59.
36. *Leon Regidor M.A., Ayuso Gatell A., Diaz Boladeras R. et al.* (1993) Candidiasis in an intensive care unit. *Rev. Clin. Esp.*, 193: 49–54.
37. *Munoz P.* (1993) Candidiasis in high-risk units. A pending problem (editorial). *Rev. Clin. Esp.*, 193: 47–48.

38. Bennett J.E., Sugar A.M. (1994) A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of patients without neutropenia. *New Engl. J. Med.*, 331: 1325–1330.
39. Климко Н.Н., Богомолова Т.С., Колб З.С., Сатурнов А.В., Перекатова Т.Н., Белогузова М.Б., Лебедев В.Ф., Шляпников С.А., Петрова Э.М., Сокирский Е.К., Зюзгин И.С., Шнейдер Т.В., Карягин И.Е., Эйдельштейн В.А., Тимоховская Г.Ю., Колбин А.С., Пестова Л.А., Иванюк А.В. (2002) Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга. *Клин. микробиология и клин. химиотерапия*, 1(4): 15–20.
40. Petan J., Cercos A., Penalver M.C. et al. (2000) Epidemiological survey of candidemia in Spain. Abstract I P5–033. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 8143.
41. Editorial response. (1992) Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin. Infect. Dis.*;15: 422–423.
42. Edwards J.E. Jr. *Candida species*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. (1995) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone, p. 2289–2306.
43. Pfaller M.A. (1996) Nosocomial Candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin. Infect. Dis.*, 22(Suppl. 2): 889–894.
44. Eggimann P., Francioli P., Bille J. et al. (1999) Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal Candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.*, 27: 1066–1072.
45. Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., McKinsey D.S., Karchmer A.W. et al. (2000) Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin. Infect. Dis.*, 30: 14–18.
46. Gubbins P.O., McConnell S.A., Penzak S.R. (1999) Current management of funguria. *Am. J. Health–Syst. Pharm.*, 56: 1929–1938.
47. Giarmarellou H., Antoniadou A. (1996) Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 17: 558–564.
48. Ainscough S., Barnes R., Gant V. et al. (2000) Blood stream infections due to *Candida* species in England and Wales: Data from the ECMM epidemiological survey of candidemia in Europe. Abstract P5–032. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 8143.
49. Sandven P. (2000) Epidemiology of candidemia. *Rev. Iberoam. Micol.*, 17: 73–81.
50. Рафальский В.В. (2001) Клиническое значение и терапия кандидурии. *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*, 1(3): 22–27.
51. Mensa Pueyo J. (1997) Clinical presentation of fungal infections in a hospital. Conf. proc. of the 4th Meeting of the Spanish Nosocomial Infection Study Group of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (SEIMC). Bilbao 18th March.
52. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2000) *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*, Боргес, Москва, 384 с.