

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
30 января 2009 г.
Регистрационный № 192-1208

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ГРИБКОВОЙ ЭТИОЛОГИИ
У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. О.В. Алейникова, канд. мед. наук, доц. М.А. Черновецкий, Л.Г. Литуновская

Минск 2009

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для комплексной диагностики септических осложнений грибковой этиологии необходимы:

- биохимический анализатор любого типа, позволяющий производить количественное измерение содержания С-реактивного белка, уровня глюкозы и фибриногена в крови;
- культуральные среды для выделения грибов из биологических образцов;
- термостатирующие устройства для культивирования микроорганизмов;
- микроскопы (световой, фазово-контрастный и люминесцентный) для детекции микрофлоры в биологических материалах;
- наборы селективных красителей для окраски биологических материалов;
- диагностические панели ручного, полу- и автоматизированного типов для биохимической идентификации и определения антимикотической чувствительности грибов;
- ламинарный бокс не ниже 2-го класса биологической безопасности;
- иммуноферментная станция с тест-системами для определения антигенов грибов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Любой эпизод фебрильной лихорадки, сопровождающийся повышением температуры до 38,5 °С и выше у детей в состоянии нейтропении (содержание нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л) и сочетающийся с неэффективным применением антибактериальных препаратов, является поводом для применения алгоритма диагностики и лечения септических осложнений грибковой этиологии.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Инвазивный микоз у иммуносупрессивных пациентов является сложной диагностической и терапевтической проблемой.

Факторами риска развития инвазивных микозов являются:

- нейтропения < 500/мкл длительностью более 10 дней;
- нейтропения < 100/мкл независимо от длительности;
- дисфункция нейтрофилов;
- аллогенная ТГСК:
 - ✓ терапия глюкокортикоидами >1 (0,5) мг/кг/сут по преднизолону более 7 дней;
 - ✓ ТГСК от альтернативного донора (неродственный, родственный, неполностью совместимый);
 - ✓ болезнь «трансплантат-против-хозяина»;
 - ✓ дисфункция респираторного эпителия;

✓ ЦМВ-пневмония.

- колонизация дыхательных путей и придаточных пазух носа спорами грибов рода *Aspergillus*;
- колонизация дрожжевыми грибами более 2-х анатомических локализаций*;
- нарушение целостности слизистых оболочек и кожи;
- парентеральное питание;
- катетеризация центральных вен.

* для *C. tropicalis* достаточно одной локализации.

Группы риска инвазивного кандидоза

| Высокий риск | Стандартный риск | Низкий риск |
|---|--|-------------------------------|
| Нейтропения <500/мкл; > 10 дней | Нейтропения <500/мкл; 5–10 дней | Нейтропения <500/мкл; <5 дней |
| Миелоаблативная ТГСК по поводу АллоТГСК | Немиелоаблативная аллогенная ТГСК Аутологичная ТГСК | |
| Иммуносупрессивная терапия по поводу тяжелой АА | Сочетание короткой нейтропении и терапии глюкокортикоидами | |
| Предшествующая грибковая инфекция | Колонизация <i>Candida spp.</i> | |
| Острая РТПХ | | |

Группы риска инвазивного аспергиллеза

| Группы риска | Причина |
|---|--|
| Хроническая грануломатозная болезнь; синдром Чедиака–Хигаши | Дисфункция нейтрофилов |
| Сверхтяжелые апластические анемии | Глубокая нейтропения Комбинированная иммуносупрессия АЛГ и CsA Глюкокортикоиды |
| Острый миелобластный лейкоз | Глубокая нейтропения более 10 дней вследствие интенсивной полихимиотерапии |
| Рецидивы острого лимфобластного лейкоза | Сочетание нейтропении и терапии глюкокортикоидами |
| Аллогенная ТГСК с острой и хронической РТПХ | Длительная дисфункция реснитчатого эпителия Глюкокортикоиды Т-клеточный иммунодефицит Недостаточность трансплантата |

Диагностика микозов

Для обследования пациентов групп риска с температурой более 38 °С или менее 36 °С длительностью более 96 ч применяются следующие специальные методы:

- исследование на гемокультуру с обязательным включением в схему посева флаконов с селективной средой для грибов: 4–6 проб в первые 48 ч. При продолжении лихорадки и отсутствии положительных высевок из крови исследования повторяют до выхода из нейтропении (табл. 1);

Поиск возможных очагов воспаления:

- исследование биоптата кожи (морфологическое и микробиологическое) при наличии сыпи (табл. 2);

- компьютерная томография органов грудной клетки при легочных симптомах в динамике;

- исследование отделяемого из нижних отделов дыхательных путей, полученных методом бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), на наличие возможных грибковых возбудителей (морфологические и микробиологические исследования);

- исследование (морфологическое и микробиологическое) материала из других стерильных (ликвор, плевральная и перитонеальная жидкости и др.) и потенциально стерильных (отделяемое из придаточных пазух носа, моча, ЦВК и др.) локусов;

- визуализирующие методы исследования (УЗИ, КТ, МРТ) для поиска возможных очагов воспаления при соответствующей клинике;

- исследование слизистых оболочек и кожи (морфологические и микробиологические) при признаках воспаления;

- серологическое исследование крови (2 раза в неделю), БАЛ, ликвора (при соответствующей клинике) на антигены грибковых инфекций.

Диагноз инвазивной грибковой болезни (инфекции) (ИГБ) подразделяется на 3 категории:

- доказанная ИГБ: обязательное наличие факторов пациента, клинических факторов (табл. 3) и микологических критериев (табл. 4);

- вероятная ИГБ: обязательное наличие факторов пациента, клинических факторов (табл. 3) и микологических критериев (табл. 5);

- возможная ИГБ: наличие факторов пациента (табл. 3), микробиологических (табл. 6) или клинических критериев (табл. 3).

Лечение инвазивной грибковой болезни

Принципы лечения инвазивных микозов у иммунокомпрометированных пациентов:

- 1) максимально раннее начало агрессивного специфического лечения;
- 2) восстановление нарушенного естественного фактора защиты.

Для *специфического* лечения как дрожжей, так и плесеней, используются противогрибковые препараты 3-х классов (табл. 7). Однако

тактика стартовой терапии зависит от видовой и родовой принадлежности грибов.

Основными факторами, влияющими на выбор противогрибковой терапии, являются:

- основное заболевание и проводимое лечение;
- вид возбудителя;
- локализация поражения;
- противогрибковая профилактика;
- нейтропения и дисфункция нейтрофилов;
- наличие внутривенного катетера;
- органная дисфункция (почки, печень);
- одновременный прием препаратов (циклоспорин А, рифампицин и др.);
- фармакокинетика антимикотиков;
- стоимость препаратов и предполагаемая длительность терапии.

Алгоритм медикаментозного лечения инвазивного кандидоза приведен в табл. 8. Для правильного выбора тактики лечения необходимо учитывать резистентность различных видов грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам (табл. 9).

Схема противогрибковой терапии для лечения инвазивного аспергиллеза отражена в табл. 10.

Восстановление нарушенного фактора защиты включает:

- 1) восстановление числа нейтрофилов более 1500/мкл;
- 2) стимуляцию фагоцитоза и внутриклеточного киллинга микроорганизмов;
- 3) редукция медикаментозной иммуносупрессии.

| Восстановление нарушенного фактора защиты | Терапия | Примечания |
|---|---|---|
| Восстановление числа нейтрофилов | Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) — 5 мкг/кг/день Трансфузии гранулоцитов в дозе 3×10^8 /кг | До восстановления числа нейтрофилов >1500/мкл Число трансфузий гранулоцитов должно быть не менее 3 |
| Стимуляция фагоцитоза | Интерферон- γ (γ -INF) — 50 мг/м ² /день | Обязательное назначение пациентам с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) при признаках аспергиллеза |
| Редукция иммуносупрессии | Уменьшение длительности приема кортикостероидов и др. иммуносупрессантов | Иметь чувство меры |

Рекомендации по отбору проб крови на гемокультуру при септицемии

| Клинические признаки | Протокол обследования | Примечание |
|--|----------------------------------|--|
| Тяжелая септицемия: менингит, остеомиелит, артрит, пневмония | Отбор 2-х проб до начала терапии | Интервал между пробами — 1 ч |
| Эндокардит | Отбор 3-х проб в течение 24 ч | Повторный отбор проб в случае отрицательных результатов в первых 3-х пробах в течение 24 ч |
| Бактеремия неясной этиологии у пациента на АБ-терапии | Отбор 4–6 проб в течение 48 ч | По возможности отбор проб в момент минимального действия антибиотиков |
| Фебрильный эпизод | Отбор не менее 3-х проб | Бактериemia может присутствовать в течение 1 ч при лихорадке |
| Маленькие дети | Отбор 1–2 мл крови | 2-х проб обычно достаточно для подтверждения диагноза бактериемии у новорожденных |

Примечание. Для выделения микроорганизмов из крови существует несколько типов флаконов с различными селективными свойствами:

- для выделения аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов;
- для выделения облигатно и факультативно анаэробных микроорганизмов;
- для выделения грибов.

Варианты комбинаций флаконов, используемых для отбора проб крови, выбираются индивидуально для каждого пациента, исходя из конкретной клинической ситуации и предполагаемых возбудителей. В таблице указано минимальное количество исследований для одного пациента в различных клинических ситуациях.

Таблица 2

Правила отбора проб для бактериологического и микологического исследований

| Локализация биологического образца | Основные принципы отбора образцов | Контейнеры для отбора проб, минимальный V ¹ | Условия хранения и сроки транспортировки* | | Примечания |
|---|--|--|---|--------------|--|
| | | | минимальный | максимальный | |
| <i>Повреждения кожи и мягких тканей</i> | | | | | |
| Абсцесс | Удалить поверхностный слой экссудата, используя стерильный NaCl или 70% этанол | | | | Биологические образцы лучше отбирать при помощи 2-х микробиологических (м/б ⁴) тампонов: 1-й — для микроскопии (окраска по Грамму), 2-й — с транспортной средой (культуральное исследование) |
| открытый | Отбирать содержимое со дна очага | М/б тампон с транспортной средой | ≤2 ч; КТ ² | ≤24 ч; КТ | Образец из основания очага поражения наиболее информативен |
| закрытый | Собрать содержимое, используя шприц с иглой | АТС ³ ; герметично закрытый шприц; V ≥1 мл | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; КТ | При отборе пробы возможно контаминирование образца микроорганизмами, не являющимися причиной воспаления |

| | | | | | |
|----------------|--|---|-------------|-----------|---|
| Раны от укусов | См. абсцесс | | | | Не отправлять на исследование материал ранее, чем через 12 ч от момента повреждения |
| Фистула | См. абсцесс | | | | |
| Гангрена ткани | См. абсцесс | | | | |
| Рана | См. абсцесс | | | | |
| Ожог | Очистить поверхность перед отбором пробы | Кусочки ткани поместить в стерильный контейнер; отделяемое собрать м/б тампоном | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; КТ | 3–4 мм ткани — минимальное количество для культурального исследования |
| Целлюлит | Очистить область поражения, используя стерильный NaCl или 70% этанол; отобрать биологический образец шприцем с иглой или отделить небольшой кусочек ткани скальпелем | Стерильный контейнер (транспортировка в шприце не рекомендуется) | ≤15 мин; КТ | ≤24 ч; КТ | Возможные патогены выделяются только в 25–35% случаев |
| Язва | Очистить поверхность, используя стерильный NaCl; отобрать биопсию либо аспират шприцем с иглой, если это невозможно — | Стерильный контейнер; АТС для тканей | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; КТ | М/б тампон не является приоритетным при отборе пробы |

| | | | | | |
|--|---|---|-------------------|--|---|
| | использовать м/б тампон | | | | |
| Биоптат кожи | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического образца | Стерильный контейнер | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ; в NaCl, V*** ≤ 1 мл | 3–4 мм ткани — минимальное количество для культурального исследования |
| Катетер | Соблюдать правила асептики | Стерильный контейнер; образец длиной ≥ 5 см | ≤ 15 мин; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | Исследование мочевого катетера нецелесообразно |
| <i>Биологические жидкости и биоптаты внутренних органов и тканей</i> | | | | | |
| Абдоминальная, асцитическая, суставная, желчь, перитонеальная, плевральная и т. п. | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического образца | Флаконы для гемокультур; стерильный контейнер; V: бактерии — ≥ 1 мл; грибы — ≥ 10 мл; микобактерии — ≥ 10 мл | ≤ 15 мин; КТ | ≤ 24 ч; КТ | |
| Кровь (см. табл. 1) | Соблюдать правила асептики | Селективные гемофлаконы | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | 3 пробы в течение 24 ч при появлении лихорадки |
| Биопсийный материал | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического образца | Стерильный контейнер; V — ≥ 1 мл | ≤ 15 мин; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С; в NaCl, V — ≤ 1 мл | |
| Ликвор | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического образца | Стерильная пробирка; V: бактерии — ≥ 1 мл; грибы — ≥ 2 мл | ≤ 15 мин; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Возможно использование флаконов для гемокультур |
| Костный мозг | Соблюдать правила | Флакон для | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Из-за небольшого |

| | | | | | |
|----------------------|--|--|----------------|-------------------|--|
| | отбора проб для этого вида биологического образца | гемокультур; стерильная пробирка | | | объема материал можно использовать только для культуральных исследований |
| Моча | Перед отбором пробы наружные половые органы должны быть обмыты водой с мылом | Стерильный контейнер; V — ≥ 1 мл | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | Для исследования используется средняя порция свободно выпущенной мочи |
| <i>Органы чувств</i> | | | | | |
| Ухо (внутреннее) | Очистить наружный слуховой канал мыльным раствором; собрать аспират шприцем, если это невозможно — использовать м/б тампон | Стерильный контейнер; м/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Исследование отделяемого из носоглотки не является основанием для подтверждения отита |
| Ухо (наружное) | Используя м/б тампон, вращательными движениями внутри слухового канала собрать отделяемое | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | |
| Глаза (конъюнктив) | Намочив м/б тампон в стерильном NaCl, собрать содержимое конъюнктивального мешка от наружного угла глаза к внутреннему | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Следует отбирать материал из двух глаз параллельно, используя микробиологические результаты здорового глаза в качестве |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|----------|-------------|--|
| | | | | | контроля |
| <i>Урогенитальный тракт</i> | | | | | |
| Уретра | Материал отбирать не ранее чем через 1 ч после мочеиспускания. Ввести ротационным движением м/б тампон на глубину не менее 2–4 см | М/б тампон с транспортной средой | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; 4 °С | Перед отбором пробы наружная часть уретры должна быть обмыта водой либо раствором бетодина |
| Влагалище | Удалить секрет с наружного отдела влагалища, используя м/б тампон, собрать отделяемое из заднего свода | М/б тампон с транспортной средой | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; 4 °С | Результаты культурального исследования часто не точны и вводят в заблуждение |
| Генитальная язва | Очистить поверхность, используя стерильный NaCl; соскрести поврежденную поверхность при помощи скальпеля, позволив проступить экссудату, и собрать его при помощи м/б тампона | М/б тампон с транспортной средой | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; 4 °С | |
| <i>Нижние отделы дыхательных путей</i> | | | | | |
| ПВБ | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического | Стерильный контейнер; V — ≥1 мл | ≤2 ч; КТ | ≤24 ч; 4 °С | |

| | | | | | |
|---|--|--|----------------|-------------------|--|
| | образца | | | | |
| Мокрота (плохо откашливающаяся) | Очистить дыхательные пути от посторонней микрофлоры, почистив зубы и прополоскав рот кипяченой водой; откашлять отделяемое из бронхов (не носовое содержимое) | Стерильный контейнер; V: бактерии — ≥ 1 мл, грибы — ≥ 10 мл, микобактерии — $\geq 5-10$ мл, паразиты — $\geq 3-5$ мл | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | Исследовать материал, в котором обнаруживается не более 10 эпителиальных клеток в 100 полях зрения |
| Мокрота (плохо откашливающаяся) | Очистить дыхательные пути от посторонней микрофлоры, почистив зубы и прополоскав рот кипяченой водой; сделать ингаляцию солевым раствором; откашлять отделяемое из бронхов | Стерильный контейнер | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | В отличие от <i>Cryptococcus spp.</i> и других плесневых грибов <i>Histoplasma capsulatum</i> и <i>Blastomyces dermatidis</i> выделяются из образца за короткий период времени |
| <i>Верхние отделы дыхательных путей</i> | | | | | |
| Гайморовы пазухи | Соблюдать правила отбора проб для этого вида биологического образца | Стерильный контейнер; герметично закрытый шприц; V — ≥ 1 мл | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | М/б тампон не является приоритетным при отборе пробы |
| Ротовая полость | Исследование проводится только при наличии повреждений, | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Предпочтение отдается биопсии тканей или отбору аспирата |

| | | | | | |
|---------------------------------|--|--|----------------|-------------------|--|
| | используя 2 м/б тампона: 1-м отбирают отделяемое с поврежденной поверхности, 2-м — отделяемое со здоровых участков в качестве контроля | | | | |
| Нос | Ротационными движениями собрать отделяемое с поврежденных участков | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Рутинные исследования проводятся только для детекции бациллоносительства или воспалительного процесса в этом локусе Staphylococcus и Streptococcus |
| Носоглотка, миндалины | Ротационными движениями собрать отделяемое с поврежденных участков | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; КТ | Материал отбирать только при наличии воспалительного процесса в данном локусе |
| <i>Желудочно-кишечный тракт</i> | | | | | |
| Мазок из ануса | М/б тампон должен содержать следовое количество кала | М/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | При диарее основные патогенны должны быть исключены в первую очередь |
| Нативный кал | | Стерильный контейнер; V — ≥ 2 г; м/б тампон с транспортной средой | ≤ 2 ч; КТ | ≤ 24 ч; 4 °С | При диарее основные патогенны должны быть исключены в первую очередь |

Примечание.

1. При подозрении грибкового поражения для биологических образцов, отбираемых из нестерильного локуса, необходимо делать пометку о направлении на микробиологическое исследование, а также отражать характер повреждения (воспалительного процесса) в данном биотопе.

2. В неясных ситуациях рекомендуется консультироваться с бактериологом о наиболее рациональных способах микологической диагностики.

3. В микробиологической диагностике предпочтение следует отдавать биологическим образцам, отбираемым из стерильного и потенциально стерильного локусов.

*Минимальный срок хранения не подразумевает использование транспортных систем, содержащих питательные среды. Максимальное хранение рассчитано на отбор биологических образцов с использованием транспортных систем, содержащих питательные среды.

¹V — объем раствора, биологического образца и т. п.

²КТ — хранение при комнатной температуре.

³АТС — система для транспортировки анаэробных микроорганизмов.

⁴М/б — микробиологический тампон.

Основные факторы для диагностики инвазивной грибковой болезни

| Факторы пациента |
|--|
| Нейтропения <500/мкл длительностью более 10 дней |
| Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| Терапия кортикостероидами (минимальная доза 0,3/кг/день по преднизолону) более 3 недель |
| Терапия Т-клеточными иммуносупрессантами, такими как циклоспорин, такролимус, блокаторы TNF- α , специфическими моноклональными антителами (<u>алемтузумаб</u>) или аналогами нуклеозидов за последние 3 мес. |
| Тяжелые врожденные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь или тяжелый комбинированный иммунодефицит) |
| Клинические факторы |
| <i>Грибковое поражение нижних отделов респираторного тракта (по данным КТ):</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • плотный узловой инфильтрат с/без «симптома венца» («Halo sign») • клиновидный инфильтрат • симптом воздушного серпа • образование полости |
| <i>Появление новых неспецифических инфильтратов с наличием хотя бы 1 из следующих признаков:</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • шум трения плевры или плевроперикардальный шум • боли в грудной клетке • кровохаркание |
| <i>Трахеобронхиты: язвы, псевдомембраны, струпы, бляшки, видимые при бронхоскопии</i> |
| <i>Поражение придаточных пазух носа, видимое при R-логических исследованиях + наличие хотя бы 1 из следующих признаков:</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • острая локализованная боль, включая иррадиацию боли в глаз • эрозии носовой перегородки со струпами черного цвета • инвазия и отек окружающих тканей, распространяющиеся через костные барьеры, включая орбиту |

Поражение центральной нервной системы (ЦНС):

- фокальные очаги по данным КТ или МРТ
- менингеальные симптомы по данным КТ или МРТ

Диссеминированный кандидоз, имевший хотя бы 1 из 2 симптомов в предшествующие 2 недели до эпизода кандидемии:*

- небольшие абсцессы («бычий глаз») в печени или селезенке;
- хореоретинит, эндофтальмит

*Симптомы, сопровождающиеся признаками системного воспалительного ответа (ССВО), свидетельствуют об остром диссеминированном кандидозе; отсутствие симптомов ССВО — о хроническом диссеминированном кандидозе.

Микологические критерии доказанной инвазивной грибковой болезни

| Биологические образцы | Дрожжевые грибы | Плесневые грибы |
|---|---|--|
| <i>Микроскопический анализ</i> | | |
| Биологические образцы из стерильного локуса | Гисто-, цито- и микологические методы микроскопии образцов, полученных путем аспирации или биопсии из стерильных локусов (для грибов рода <i>Candida</i> — псевдогифы, или округлые клетки, для грибов рода <i>Cryptococcus</i> — инкапсулированные почкующиеся клетки) | Выявление характерных грибных структур в образцах, полученных путем аспирации или биопсии из стерильных локусов с помощью гистологических, цитологических и микологических методов |
| <i>Культуральное исследование</i> | | |
| Кровь | Рост в питательных средах дрожжевых (например, род <i>Candida</i> или <i>Cryptococcus</i>) или дрожжеподобных грибов (например, род <i>Trichosporon</i>) | Рост на питательных средах плесневых грибов (кроме рода <i>Fusarium</i>) свидетельствует о контаминации |
| Прочие биологические образцы из стерильного локуса | Рост на питательных средах грибов, выделенных из инфекционного патологического очага | Рост на питательных средах плесневых грибов, полученных из патологического очага, в норме расположенного в стерильном локусе, кроме БАЛ, мочи и содержимого пазух |
| <i>Серологический анализ</i> | | |
| Спинномозговая жидкость (СМЖ) | Криптококковый антиген в СМЖ свидетельствует о диссеминированном криптококкозе | Не применяется |

Микологические критерии вероятной инвазивной грибковой болезни

| |
|--|
| Прямые методы (цитологический и культуральный методы, прямая микроскопия): |
| <p>На наличие плесневых грибов в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, бронхиальном смыве или в аспирате из придаточных пазух указывает хотя бы один из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • присутствие грибковых элементов, характерных для плесневых грибов (микроскопия) • культуральное выделение плесневых грибов (например, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Fusarium spp.</i>, <i>Zygomycetes</i> или <i>Scedosporium</i>) |
| Косвенные методы (определение антигенов или составных элементов клеточной стенки)* |
| <p>Аспергиллез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Галактоманановый антиген определяется в плазме, сыворотке, бронхо-альвеолярном лаваже или ликворе <p>Прочие инвазивные грибковые болезни, кроме криптококкоза и зигомикоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • определяется тестом β-D-glucan в сыворотке <p>*этот метод обычно используется для диагностики аспергиллеза и кандидоза, но не приемлем для детекции прочих инфекций, вызываемых <i>Cryptococcus spp.</i> или <i>Zygomycetes</i> (<i>Rhizopus spp.</i>, <i>Mucor spp.</i> или <i>Absidia spp.</i>). Определение нуклеиновых кислот не учитывается, т. к. отсутствуют стандартизованные методы.</p> |

Таблица 6

Микологические критерии возможной инвазивной грибковой болезни

| |
|--|
| Все прямые и косвенные методы обнаружения грибов отрицательные |
| Исследования не проводились |

Таблица 7

Классы противогрибковых препаратов

| Полиены | Азолы | Эхинокандины |
|---|-------------|---------------|
| Нистатин | Итраконазол | Каспофунгин |
| Амфотерцина В дезоксихолат | Вориконазол | Микафунгин |
| Липидные препараты амфотерицина: | Равуконазол | Анидулафунгин |
| <ul style="list-style-type: none"> • Амбизом • Липидный комплекс амфотерицина В | Позаконазол | |

Лечение инвазивного кандидоза

| ТЕРАПИЯ | | ПРИМЕЧАНИЕ |
|--|---|---|
| СТАРТОВАЯ | АЛЬТЕРНАТИВНАЯ | |
| Кандидемия (до идентификации возбудителя) | | |
| Каспофунгин (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни) | Амбизом (3–5 мг/кг/день внутривенно) Липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/день внутривенно) | Вориконазол не применяется в стартовой терапии до верификации возбудителя, т.к. не активен в отношении природно резистентных видов <i>Candida</i> : <i>C.glabrata</i> и <i>C.krusei</i> . Активность Позаконазола и Итроконазола не установлена |
| Острый диссеминированный кандидоз | | |
| Каспофунгин (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни) | Амбизом (3–5 мг/кг/день внутривенно) Липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/день внутривенно) | Длительность противогрибковой терапии должна быть не менее 14 дней после последней позитивной культуры, разрешения всех клинических симптомов и выхода из нейтропении |
| Хронический диссеминированный кандидоз | | |
| Амбизом (3–5 мг/кг/день внутривенно) Липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/день внутривенно) При нормальной функции почек — амфотерцин В дезоксихолат (0,6–0,7 мг/кг/день) | Каспофунгин (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни) | Учитывая длительность лечения (до 1 года), через 2–4 недели после стартовой терапии необходима оценка ситуации и решение вопроса о переходе на лечение Флюконазолом внутрь в дозе 6–8 мг/кг/день |

Катетеро-ассоциированная кандидемия

| | | |
|---|---|---|
| <p><u>Каспофунгин</u> (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни)</p> | <p>Амбизом (3–5 мг/кг/день внутривенно) Липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/день внутривенно)</p> | <p>Удаление инфицированного катетера обязательно, особенно для больных без мукозита, длительной кандидемией, несмотря на адекватную противогрибковую терапию, и для клинически нестабильных пациентов</p> |
|---|---|---|

Противогрибковые препараты и резистентные виды *Candida*

| Класс препаратов | Резистентность <i>Candida spp.</i> | | |
|----------------------------------|---|---|-------------------------|
| | <i>часто врожденная или приобретенная</i> | <i>редко</i> | <i>очень редко</i> |
| Полиены | | | |
| Амфотерицин В | <i>C.lusitaniae</i> | <i>C.glabrata</i> ; <i>C.krusei</i> ¹ | <i>C.albicans</i> |
| Липидный комплекс амфотерицина В | | | |
| Азолы | | | |
| Флюконазол | <i>C.krusei, C.glabrata</i> ² | <i>C.parapsilosis</i> | <i>C.albicans</i> |
| Итраконазол | <i>C.krusei, C.glabrata</i> | <i>C.dubliniensis</i> | <i>C.tropicalis</i> |
| Вориконазол | <i>C.krusei</i> ³ | | |
| Эхинокандины | | | |
| Каспофунгин | | | Все виды <i>Candida</i> |

¹*C.glabrata* и *C.krusei* требуют терапии дозами не менее 1 мг/кг.

²*C.glabrata* может быть чувствительна к повышенным дозировкам флюконазола (12 мг/кг).

³Вориконазол активен против 50% штаммов *C.krusei*.

Лечение инвазивного аспергиллеза

| ТЕРАПИЯ | | ПРИМЕЧАНИЕ |
|---|--|--|
| СТАРТОВАЯ* | АЛЬТЕРНАТИВНАЯ | |
| Инвазивный легочной аспергиллез (ИЛА), Трахеобронхиальный аспергиллез | | |
| Вориконазол (в 1-й день — 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч; в последующие дни — 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч; доза <i>per os</i> составляет 200 мг каждые 12 ч) | Амбизом (3–5 мг/кг/день внутривенно) Липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/день внутривенно) Каспофунгин (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни) Позаконазол (200 мг 4 раза в день, затем 400 мг 2 раза <i>per os</i> после стабилизации болезни) | Стартовая комбинированная терапия не рекомендуется. Переход или добавление альтернативных препаратов осуществляется при неуспехе 1-й линии лечения. Дозы у детей составляют: Вориконазол (5–7 мг/кг внутривенно каждые 12 ч); Каспофунгин (50 мг/м ² /день). Дозы Позаконазола для детей не установлены |
| Аспергиллез ЦНС | | |
| Стартовая терапия должна быть комбинированной. Наилучшее сочетание: Вориконазол + Липосомальный амфотерицин В (10 мг/кг) | Аналогичная ИЛА | Ассоциируется с высокой летальностью. Нежелательные взаимодействия с противосудорожными препаратами |
| Аспергиллез придаточных пазух | | |
| Аналогичная ИЛА | Аналогичная ИЛА | Медикаментозное лечение не отличается от лечения других локализаций, за исключением возможного эффекта местного введения Амфотерицина В при локализованном аспергиллезном гайморите. Оперативное вмешательство не показано, особенно до выхода из агранулоцитоза |

| Аспергиллема | | |
|--|--|--|
| Медикаментозное или хирургическое лечение не рекомендуется | Итраконазол или Вориконазол аналогично ИЛА | Роль медикаментозной терапии не уточнена. Амфотерицин В в аспергиллему не проникает, Итраконазол — проникает активно |
| Эмпирическая и превентивная терапия | | |
| Амбизом (3 мг/кг/день внутривенно) Каспофунгин (70 мг внутривенно — 1-й день, 50 мг внутривенно — в последующие дни) Вориконазол (6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч — в 1-й день; 3 мг/кг внутривенно каждые 12 ч — в последующие дни; доза <i>per os</i> составляет 200 мг каждые 12 ч) | | Превентивная терапия является логическим продолжением эмпирической у пациентов группы высокого риска с признаками грибковой инфекции (например, легочной инфильтрат или положительный результат антигена галактоманана). Длительность эмпирического применения антимикотиков составляет 12–14 дней |

*Начальная комбинированная терапия показана всем больным с высоким риском прогрессии и смерти от ИА. Анализ клинических данных показывает, что к **группе высокого риска относятся:**

- реципиенты аллогенной трансплантации стволовых клеток, получающие стероиды или/и страдающие РТПХ;
- больные с тяжелыми апластическими анемиями;
- больные с полиорганной диссеминацией;
- больные с мультифокальным легочным аспергиллезом, сопровождаемым дыхательной недостаточностью;
- больные с церебральным аспергиллезом.