Consilium1(2008).qxd 3/31/08 18:59 Page 53 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:Consilium1(2008):Consilium1(2008).job:

20. Boyce JM, Havill NL et al. Do Infection Control Measures Work for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus? Infect Control Hospital Epidemiol 2004; 25 (5): 395–401.
21. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs Vancomycin Analysis of two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia. Chest November 2003; 123: 1789–97.
22. Смирнов Г.Г., Булискерия Т.Н., Хачатрян Н.Н. Хирургическая помощь ВИЧ-инфицированным больным. Хирургия. 2000; 7: 46–9.
23. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Голиусов А.Т. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001; 1: 10.
24. Кравченко А.В. Клинико-патогенетические особенности нарушений системы гомеостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии МЗ РФ. М., 1999.
25. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. М.: Медицина, 2000.
26. Белобородов В.Б. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями: современное значение гликопептидных антибиотиков. Инфекции и антимикробная терапия. 2001;3 (3): 77–81.
27. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al. Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. Clin Infect Dis, 2002; 34: 1481–90.
28. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Пинегина Б.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности. Иммунология. 2000; 5: 8–9.
29. Bartlett JG. Medical Management of HIV Infection. Baltimore: J Hopkins University School of Medicine, 1998.
30. Wastell C, Cerless D, Keeling N. Surgery and human immunodeficiency virus – 1 infection. Am J Surg 1996; 172: 89–92.
31. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update. Geneva, 1999; 172: 89–92.
32. Sandre MA, Voldenberg A. The Clinical Management of AIDS. Philadelphia, 1997.
33. Bartlett JG. DHHS guidelines: the most recent revisions. The Hopkins HIV report. 1998; 10: 1-9.
34. Ho DD. Dynamics of HIV replication in vivo. S Clin Invest 1997; 99: 2565–7.
35. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Методические указания для врачей. Под ред. В.В.Покровского. М., 1999.

Индекс лекарственных препаратов
Линезолид: ЗИВОКС (Пфайзер Интернешнл ЭлЭлСи)

Роль кандидозной биопленки при резистентной к антимикотикам кандидемии

М.А.Бразоль*, И.В.Карабельская*, А.С.Колбин**, С.Д.Попов*, А.Г.Баиндурашвили*, Н.Н.Климко*
Детская городская больница №1, Санкт-Петербург
* Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
** Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Резюме
В настоящее время биопленки рассматривают одной из причин резистентности микроорганизмов к противоинфекционным агентам. Данные о кандидозных биопленках крайне ограничены, причем не только в России, но и за рубежом. Представлено описание случая развития кандидемии и кандидозной биопленки у пациента с обширной термической травмой, получившего лечение в детском ожоговом центре Санкт-Петербурга. Также авторы провели обобщение данных литературы, посвященных антимикотической терапии инвазивного кандидоза при развитии биопленок, содержащих *Candida spp*. На основании проведенного исследования авторы считают, что кандидозные биопленки являются возможной причиной рефрактерности инвазивного кандидоза к антифунгальной терапии. Возбудители кандидоза в составе биопленок обладают резистентностью к амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу и флюцитозину. В то же время против *Candida spp.* в составе биопленок может быть активен каспофунгин. Однако не определена оптимальная доза каспофунгина и длительность его введения для лечения кандидоза, сопровождающегося развитием биопленки.
Ключевые слова: кандидозные биопленки, противогрибковые средства.

Актуальность

Известно, что некоторые возбудители инфекций, например *S. aureus, S. epidermidis* и *P. aeruginosa,* обладают способностью образовывать биопленки – микробные сообщества, соединенные внеклеточным полисахаридом и заключенные в прочный кожух. Биопленки образуются на поверхности внутрисосудистых или мочевых катетеров, а также на эндопротезах различной локализации. Выделяют сессильные (неподвижные) и планктонные (свободно взвешенные, над поверхностью катетера) биопленки [1]. В настоящее время биопленки рассматривают одной из причин резистентности микроорганизмов к противоинфекционным агентам. Считают также, что биопленка – защищенная ниша для бактерий и грибов, где они в безопасности от антибиотиков и антимикотиков и могут создать источник рецидивирующей инфекции [2]. Данные о грибковых биопленках крайне ограничены, причем не только в России, но и за рубежом. В то же время кандидозные биопленки рассматривают как одну из потенциальных причин резистентности микромицетов к антимикотикам [3]. *Цель настоящего исследования* – анализ собственного клинического наблюдения, а также обобщение данных литературы, посвященных антимикотической терапии биопленок, содержащих *Candida spp*.

Материалы и методы

Представлено описание случая развития инвазивного кандидоза (ИК) и кандидозной биопленки у пациента с обширной термической травмой, получившего лечение в ожоговом центре Детской городской больницы (ДГБ) №1 Санкт-Петербурга. В связи с ИК ребенку было последовательно назначено лечение флуконазолом (дифлюкан, «Pfizer Int., LLC», США), дезоксихолатным комплексом амфотерицина В (фунгизон, «Bristol-Myers Squibb Company», США), каспофунгином (Кансидас, «MERCK&Co., Inc.», США).

Для постановки диагноза ИК были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммуноскомпрометированных больных [4]. Клиническим критерием ИК была персистирующая на протяжении более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия. Микробиологическим критерием ИК было выделение *Candida spp.* при посеве крови. Согласно клиническим и микробиологическим критериям был установлен доказанный ИК – фунгемия: выделение *Candida sp.* при посеве крови у пациента с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем (повышение температуры тела более 38°С или другие признаки генерализованной воспалительной реакции) [8]. Определение чувствительности выделенных изолятов к флуконазолу проводили методом CLSI (протокол M44-A).

Также провели анализ данных литературы по грибковым биоплен-

Consilium1(2008).qxd 3/31/08 18:59 Page 54 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:Consilium1(2008):Consilium1(2008).job:

кам в базах PubMed (с 1980 г. по апрель 2007 г.), Wiley Interscience (на апрель 2007 г.) и Cochrane Library (на апрель 2007 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Candida biofilm; antifungal; antifungal susceptibility of Candida biofilms.*

Результаты

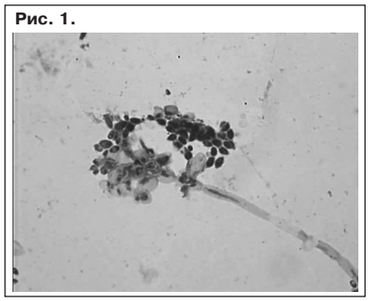
Описание клинического случая

Больной X., в возрасте 16 лет, поступил в ожоговый центр ДГБ №1 в начале января 2007 г. в связи с термическим ожогом тела III–IVБ степени, площадь поражения тела 99%: лицо, голова, грудь, живот, верхние и нижние конечности. Шок 2-й степени тяжести. При поступлении в стационар клиническое состояние ребенка было крайне тяжелым. Поражены лицо, шея, грудь, живот, руки и ноги. Пациент был переведен на искусственную высокочастотную вентиляцию легких (ИВЛ, всего 14 дней), катетеризирован, начата симптоматическая (инотропная, инфузионная, обезболивающая) и антибактериальная (цефтриаксон и амикацин) терапия. Были произведены лампасные разрезы на верхних конечностях и удалены участки пораженного эпидермиса. На раны наложена повязка с дермазином. На 2-е сутки от поступления в ожоговый центр проведена отсроченная радикальная некротомия и первичная свободная ксенопластика. Во время операции был отправлен участок струпа с груди для экспресс-диагностики. Диагностирован некроз всех кожных придатков.

Учитывая то, что у ребенка были факторы риска развития ИК, такие как площадь поражения тела более 40%, на 9-е сутки пребывания пациента в условиях отделения реанимации начата профилактика ИК флуконазолом в дозе 6 мг/кг в сутки. Антимикотик вводили парентерально. На 10-е сутки от поступления больного в стационар был удален центральный венозный катетер (ЦВК) и установлен ЦВК длительного стояния "Groshong". Ребенок лихорадил субфебрильно. Состояние оставалось тяжелым. Получал постоянное парентеральное питание. Из мочи и мокроты была выделена *P. aeruginosa,* резистентная к цефтазидиму, аминогликозидам, карбапенемам и фторхинолонам. Чувствительность сохранялась только к полимиксину. Пациент был переведен на вспомогательную искусственную вентиляцию легких (ВИВЛ). На 19-е сутки от поступления в стационар, на фоне введения флуконазола, при посеве отделяемого верхних дыхательных путей, а также материала с ожоговой поверхности была выделена *Candida spp*. Произведена смена антибактериальной терапии – полимиксин Е в сочетании с ванкомицином. Невзирая на то что выделенные изоляты (*C. albicans* и *C. tropicalis*) были чувствительны к флуконазолу in vitro, был назначен амфотерицин В в дозе 1,0 мг/кг в сутки. Продолжалось постоянное парентеральное питание. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась гипертермия до 39°С. Через 30 дней от поступления в ожоговый центр, на фоне лечения амфотерицином В, из крови однократно был высев *C. albicans*. Выделенный изолят был чувствителен к флуконазолу in vitro. Противогрибковую терапию амфотерицином В продолжали. Было начато введение пентаглобина. Произведена смена ЦВК. Продолжалась ВИВЛ. При проведении ультразвукового и рентгенологического исследований внутренних органов (почки, печень, селезенка, легкие) очагов инфекции не обнаружено. Произведена вторичная поздняя аутодермопластика на гранулирующие раны верхних конечностей. Учитывая отсутствие повторных высевов *Candida spp.* из крови и других биожидкостей, субфебрилитет, потенциальный риск развития нефротоксичности, стабилизацию клинического состояния, амфотерицин В был отменен (общая длительность введения 38 дней). Произведена вторичная поздняя аутодермопластика на гранулирующие раны (третья по счету). Однако уже через 2 нед после отмены амфотерицина В появились многократные повторные высевы *Candida spp.* из крови. Введение амфотерицина В было возобновлено (курс на 20 дней). Произведена смена ЦВК. Продолжалась ВИВЛ. Была достигнута санация крови (многократные посевы на *Candida spp.* – отрицательные). Ребенок продолжал получать симптоматическую и антибактериальную (имипенем, ванкомицин, ципрофлоксацин) терапию, а также парентеральное питание. Через 3 нед после отмены амфотерицина В был отмечен рецидив кандидемии. В связи с развитием ИК, невозможностью вводить амфотерицин В (отмечена нефротоксичность) был назначен каспофунгин в расчете 50 мг/сут (общий курс введения 20 дней). Произведена смена ЦВК. Продолжалась ВИВЛ. С целью поиска очага инфекции провели ультразвуковое исследование печени, почек и селезенки, а также сердца. Очаговых изменений не выявлено. Изменений эндокарда, а также клапанов сердца не обнаружено.

В удаленном ЦВК длительного стояния "Groshong" в просвете с внутренней поверхности в центральном отделе обнаружено небольшое количество прозрачного содержимого, которое было нанесено на стекла и окрашено по Павловскому. При микроскопии полученных мазков выявлялись скопления дрожжеподобных клеток и псевдомицелия *Candida spp.* Наружный слой псевдомицелия и дрожжеподобных клеток выглядел в виде оптически прозрачной широкой зоны, которая соответствовала богатой полисахаридами оболочке гриба. Клетки *Candida spp.* располагались плотно друг к другу, практически сливаясь, и были окружены широкой наружной полисахаридной оболочкой (рис. 1).

Рис. 1.



Было проведено ультразвуковое исследование центральных вен с цветовым допплеровским сканированием. Обнаружены изменения стенок (тромбозы?) подвздошно-бедренных венозных сегментов с обеих сторон, многочисленные участки стенозов с сужением просвета сегментов вен до 0,2 см в местах предыдущего стояния ЦВК. Лечение каспофунгином было продолжено. Однако выделение *C. albicans* при посеве крови продолжалось. Несмотря на это на фоне приема антимикотика были проведены последующие оперативные вмешательства по вторичной аутодермопластике.

Особенностью течения заболевания у данного ребенка с тяжелым обширным термическим поражением было то, что профилактическое применение флуконазола было неэффективным, развился ИК. Лечение амфотерицином В также было неэффективным: сохранялись клинические признаки генерализованной инфекции, при посеве крови многократно выделяли *C. albicans*, которая при этом была чувствительна in vitro к используемым антимикотикам. Причинами клинико-микологической неэффективности флуконазола и амфотерицина В, возможно, были биопленки *Candida spp.* Вероятным фактором риска развития кандидозной биопленки было постоянное парентеральное питание. Назначение каспофунгина в дозе 50 мг/сут позволило продолжить хирургическое лечение обширного термического поражения. Однако добиться полной санации ИК не удалось – сохранялась кандидемия и гипертермия. Вероятно, подобные кандидозные биопленки сохранялись на других поверхностях, в частности органических, таких

Consilium1(2008).qxd 3/31/08 18:59 Page 55 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:Consilium1(2008):Consilium1(2008).job:

как венозные сегменты в местах предыдущей постановки ЦВК.

Анализ данных литературы

В результате литературного поиска мы обнаружили 7229 публикаций, посвященных биопленкам. Из них 301 касалась кандидозных биопленок, из которых в 140 изучали эффективность различных противогрибковых средств на грибковые биопленки. Данные о механизмах формирования, метаболизме, фенотипах и клинической значимости грибковых биопленок крайне ограничены [5]. Большинство сообщений посвящены биопленкам *C. albicans* и *C. parapsilosis*.

Факторы риска. К основным факторам риска развития кандидозных биопленок относят: ИК, вызванный *C. albicans* и *C. parapsilosis*; длительное применение ЦВК или мочевыводящего; эндопротезы; длительное парентеральное питание, прежде всего содержащее глюкозу. Основными группами риска являются пациенты хирургического профиля, длительно находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [6, 7]. Есть данные, что кандидозные биопленки могут также образовываться не только на небиологических (к примеру, силиконовых), но и на биологических поверхностях [8]. Нет исследований, показывающих на основании многофакторного анализа статистическое значение перечисленных факторов риска в развитии кандидозных биопленок.

Диагностика. Методы выявления биопленок сложны и зачастую недостаточно информативны. Возможным клиническим проявлением наличия кандидозной биопленки служит персистирующая кандидемия у пациента из группы высокого риска развития ИК на фоне применения ЦВК. Известны следующие лабораторные методы выявления кандидозных биопленок: парные количественные микробиологические исследования крови; посевы на питательные среды; обработка катетера ультразвуком; применение вибрации; взятие образцов биоматериала из просвета катетера щетками с последующим центрифугированием и окраской лейкоцитарного осадка акридиновым оранжевым [1]. В реальной клинической практике используют далеко не все из указанных методов, что создает ложное представление о низкой частоте данного биологического образования.

Структура и состав. Состав кандидозных биопленок стали изучать с начала 2000-х годов. J.Chandra и соавт. (2001 г.) в исследованиях in vitro продемонстрировали, что формирование кандидозной биопленки проходит через три отличные друг от друга фазы. Эти фазы роста преобразовывают отдельные бластоспоры в четкие клеточные сообщества с матрицей из полисахарида, заключенные в кожух волокнистой структуры. С помощью флюоресцентной и лазерной микроскопии было показано, что гетерогенную архитектуру кандидозных биопленок составляют клеточные и внеклеточные элементы. Были выделены семь генов, которые кодируют белки адгезии *Candida spp.* [9]. Позднее были описаны следующие фазы формирования кандидозной биопленки: прилипания, межклеточного матричного производства и формирования зрелой биопленки, состоящей из мицелия и единичных клеток [10].

D. Kuhn и соавт. (2002 г.) на силиконовых моделях изучали биопленки, образованные *C. albicans, C. parapsilosis, C. glabrata* и *C. tropicalis*. Сформированные биопленки визуализировали с помощью флюоресцентной и лазерной микроскопии. Было установлено, что биопленки *C. albicans* имели морфологию, отличную от других *Candida spp.* Биопленки состояли из слоя бластоспор с плотно лежащей матрицей, составленной из полисахаридов и гиф. Напротив, биопленки *C. parapsilosis* имели меньший объем, чем биопленки *C. albicans,* и состояли исключительно из собранных в группу бластоспор. Полученные данные свидетельствовали, что *C. albicans* производит количественно большую и структурно более сложную биопленку, чем другие *Candida*, в частности *C. parapsilosis* [11].

M. Al-Fattani и соавт. (2006 г.) изучали химический состав матрицы

Consilium1(2008).qxd 3/31/08 18:59 Page 56 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:Consilium1(2008):Consilium1(2008).job:

биопленок *C.albicans* и *C.tropicalis*. Обе матрицы содержали углевод, белок, гексосамин и фосфор. Однако главным компонентом в матрице *C.albicans* была глюкоза (32%), тогда как в матрице биопленок *C. tropicalis* – гексосамин (27%). Биопленки *C. albicans* были легче отделялись от пластмассовых поверхностей с помощью обработки ферментом литиказой (бета-1,3-глюканаза), чем *C. tropicalis* [12].

Изучение биопленок in vitro имеет целый ряд ограничений. В связи с этим D.Andes и соавт. (2004 г.) провели исследование на экспериментальных животных. Использовали центральную вену крыс, на которой изучали образование и структуру биопленок с помощью флюоресцентной и электронной микроскопии. Было показано, что в пространстве, смежном с поверхностью катетера, клетки *Candida spp.* плотно вложены во внеклеточную матрицу. Слой, смежный с катетером, был менее плотен. Наиболее удаленная поверхность биопленки содержала единичные клетки *Candida spp.*, которые были вложены в волокнистый внеклеточный материал. Подобные особенности архитектоники биопленки *Candida spp.* характерны и для моделей in vitro. Однако электронная микроскопия показала наличие клеток экспериментального животного в составе матрицы кандидозной биопленки [13].

Чувствительность к антимикотикам. Особое значение для клинической практики имеет сниженная чувствительность к антимикотикам *Candida spp.* в составе биопленки [14; 15]. В настоящее время предложены стандартизированные методы определения in vitro чувствительности к антимикотикам *Candida spp.* в составе биопленки. В исследованиях установлено, что сессильные биопленки более устойчивы к антимикотикам, чем планктонные [16; 17]. В то же время, по целому ряду сообщений, новые антимикотики, такие как эхинокандины, активны в отношении *C. albicans* и *C. parapsilosis*, определяемых в биопленках.

S.Bachmann и соавт. (2002 г.) сообщили об активности каспофунгина против биопленки *C. albicans*. Проведенные результаты показали, что каспофунгин затрагивает клеточную морфологию и метаболический статус биопленок. Установлено, что содержащее каспофунгин покрытие биоматериалов предотвращало последующее развитие биопленки *C. albicans* [18].

Авторы из США (2002 г.) in vitro определяли активность нистатина, флуконазола, хлоргексидина, тербинафина, амфотерицина В, вориконазола, равуконазола, липосомального амфотерицина В, липидного комплекса амфотерицина В, микофунгина и каспофунгина против кандидозных биопленок. Для оценки эффективности использовали лазерную микроскопию. Установлено, что традиционные антимикотики (нистатин, флуконазол, хлоргексидин, тербинафин, амфотерицин В), а также новые азолы (вориконазол и равуконазол) не влияли на биопленки. Напротив, липидные формы амфотерицина В (липосомальный и липидный комплекс) и эхинокандины (каспофунгин и микафунгин) показали высокую активность против кандидозных биопленок [19].

M. Al-Fattani и соавт. (2004 г.) изучали проникновение различных противогрибковых средств через биопленки грибов. В качестве модели исследования использовали дисковые фильтры. Было выявлено, что флуконазол проникал через биопленки всех разновидностей *Candida* более быстро, чем флюцитозин. При этом установлено, что проникновение флуконазола не сопровождалось полным разрушением биопленок. Эти результаты свидетельствуют, что одного проникновения антимикотиков через биопленки не достаточно. Были также исследованы смешанные биопленки, содержащие *C. albicans* и *S. epidermidis*. Изучали способность флюцитозина, флуконазола, амфотерицина В и вориконазола проникать через биопленки, содержащие *C. albicans* и *S. epidermidis*. Все антимикотики очень медленно проникали через эти смешанные биопленки. Однако концентрации антимикотиков, достигающие отдаленных от центра краев биопленки, всегда существенно превышали минимальную ингибирующую концентрацию для *C. albicans*. Авторы считают, что хотя присутствие бактерий и бактериального матричного материала задерживало распространение противогрибковых агентов, это не являлось причиной резистентности к ним *C. albicans* [20].

C. Cocuaud и соавт. (2005 г.) сообщали о противогрибковой активности каспофунгина против биопленок *C. albicans* и *C. parapsilosis*. Биопленки были произведены в пробирке, на катетерах силикона. Установлено, что использование терапевтической концентрации каспофунгина (2 мг/мл) значительно уменьшало метаболизм *C. albicans* и *C. parapsilosis* независимо от этапа созревания биопленки. При этом каспофунгин был активен против биопленок *C. albicans*, резистентных к флуконазолу [21].

Y. Samaranayake и соавт. (2005 г.) исследовали in vitro активность амфотерицина В, флуконазола и флюцитозина против биопленок, образованных *C.albicans, C.parapsilosis, C.krusei*. При электронной микроскопии установлено, что транспорту противогрибковых средств к *Candida spp.* больше всего препятствовала биопленка *C.albicans* по сравнению с *C.parapsilosis* и *C.krusei*. Амфотерицин В проникал через все биопленки хуже по сравнению с флуконазолом и флюцитозином. Однако амфотерицин В вызывал более выраженное повреждение поверхности биопленок по сравнению с другим антимикотиками [22].

J. Shuford и соавт. (2006 г.) in vivo изучали кандидозные биопленки на ЦВК у 48 кроликов. Кролики получали внутрь катетера амфотерицин В или каспофунгин в течение 7 дней. Культуры *C.albicans* были выделены у всех кроликов из группы контроля, у 3 получивших амфотерицин В, и ни у одного из получивших каспофунгин. Различия в количестве колоний *C.albicans* были обнаружены между контролем и амфотерицином (p<0,001), а также контролем и каспофунгином (p<0,001) [23].

Позднее J.Shuford и соавт. (2006 г.) изучали активность амфотерицина В, каспофунгина и вориконазола против сессильных и планктонных биопленок у 30 культур *C.albicans,* выделенных из крови. В результате было показано, что чувствительность к противогрибковым агентам уменьшилась, когда *C.albicans* был связан с биопленкой. При этом комбинация каспофунгина с вориконазолом не увеличивала активность по сравнению с пробами, когда каспофунгин был один [24].

M.Seidler и соавт. (2006 г.) in vitro изучали активность воздействия микафунгина на кандидозные биопленки *C.albicans, C. parapsilosis, C.glabrata, C.tropicalis, C.dubliniensis, C.kefyr*. Биопленки выделены на пенопласте и на фрагменте ЦВК. Установлено, что микафунгин активен против всех шести *Candida spp.* При этом микафунгин не уменьшал метаболическую деятельность кандидозных биопленок даже при самой высокой концентрации [25].

Выводы и рекомендации

Кандидозные биопленки являются вероятной причиной персистирующей кандидемии. Возможны сочетанные грибково-бактериальные биопленки. Не известна частота развития кандидозных биопленок, что связано с достаточно сложной диагностикой данного явления. Не определены статистически значимые факторы риска развития биопленок *Candida spp.* Возбудители ИК в составе биопленок обладают высокой резистентностью к амфотерицину В, вориконазолу, флуконазолу и флюцитозину. Каспофунгин может

Consilium1(2008).qxd 3/31/08 18:59 Page 57 Ed Macintosh HD:Work:Verstka:Consilium1(2008):Consilium1(2008).job:

быть активен против *Candida spp.* в составе биопленок. Однако не определена оптимальная доза каспофунгина и длительность его введения для лечения ИК, сопровождающегося развитием биопленки.

Литература
1. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. Lancet. 1998;351:893–8.
2. Mukherjee P, Zhou G, Munyon R et al. Candida biofilm: a well-designed protected environment. Med Mycol 2005;43(3):191–208.
3. Mukherjee P, Chandra J. Candida biofilm resistance. Drug Resist Updat. 2004;7(4–5):301–9.
4. Ascioglu S, Rex J, Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an internation consensus. CID. 2002;34:7–14.
5. Chandra J, Kuhn D, Mukherjee P et al. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: development, architecture, and drug resistance. J Bacteriol. 2001;183(18):5385–94.
6. Shin J, Kee S, Shin M et al. Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. J Clin Microbiol. 2002;40(4):1244–8.
7. Mukherjee P, Zhou G, Munyon R, et al. Candida biofilm: a well-designed protected environment. Med Mycol. 2005;43(3):191–208.
8. Bachmann S, VandeWalle K, Ramage G et al. In vitro activity of caspofungin against Candida albicans biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(11):3591–6.
9. Chandra J, Kuhn D, Mukherjee P et al. Biofilm formation by the fungal pathogen Candida albicans: development, architecture, and drug resistance. J Bacteriol 2001;183(18):5385–94.
10. Nett J, Andes D. Candida albicans biofilm development, modeling a host-pathogen interaction. Curr Opin Microbiol 2006;9(4):340–5.
11. Kuhn D, Chandra J, Mukherjee P et al. Comparison of biofilms formed by Candida albicans and Candida parapsilosis on bioprostbetic surfaces. Infect Immun. 2002;70(2):878–8.
12. Al-Fattani M, Douglas L. Biofilm matrix of Candida albicans and Candida tropicalis: chemical composition and role in drug resistance. J Med Microbiol 2006;55(8):999–1008.
13. Andes D, Nett J, Oschel P et al. Development and characterization of an in vivo central venous catheter Candida albicans biofilm model. Infect Immun 2004;72(10):6023–31.
14. Bachmann S, VandeWalle K, Ramage G et al. In vitro activity of caspofungin against Candida albicans biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(11):3591–6.
15. Mukherjee P, Chandra J. Candida biofilm resistance. Drug Resist Updat 2004;7(4–5):301–9.
16. Chandra J, Mukherjee P, Leidich S et al. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. J Dent Res. 2001;80(3):903–8.
17. Ramage G, Vande Walle K, Wickes B et al. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of Candida albicans biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(9):2475–9.
18. Bachmann S, VandeWalle K, Ramage G, et al. In vitro activity of caspofungin against Candida albicans biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(11):3591–6.
19. Kuhn D, George T, Chandra J et al. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1773–80.
20. Al-Fattani M, Douglas L. Penetration of Candida biofilms by antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(9):3291–7.
21. Cocuaud C, Rodier M, Daniault G et al. Antimetabolic activity of caspofungin against Candida albicans and Candida parapsilosis biofilms. J Antimicrob Chemother 2005;56(3):507–12.
22. Samaranayake Y, Ye J, Yau J, et al. In vitro method to study antifungal perfusion in Candida biofilms. J Clin Microbiol 2005;43(2):818–25.
23. Shuford J, Rouse M, Piper K et al. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against Candida albicans biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. J Infect Dis 2006;194(5):710–3.
24. Shuford J, Piper K, Steckelberg J et al. In vitro biofilm characterization and activity of antifungal agents alone and in combination against sessile and planktonic clinical Candida albicans isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57(3):277–81.
25. Seidler M, Salvenmoser S, Muller F. In vitro effects of micofungin against Candida biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. Int J Antimicrob Agents 2006;28(6):568–73.

Индекс лекарственных препаратов
Каспофунгин:КАНСИДАС (Мерк Шарп и Доум Б.В.)

Антибиотики-макролиды при лечении бронхолегочных инфекций

В.Е.Ноников
ФГУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" УД Президента России, Москва

Эпидемиологическая ситуация на рубеже XX–XXI веков характеризуется возросшей значимостью внутриклеточных возбудителей бронхолегочных инфекций, возрастающей резистентностью микроорганизмов к широко применяемым антибактериальным средствам, распространенной сенсибилизацией населения к производным пенициллина и сульфаниламидам.

Первый из макролидов – эритромицин – был создан в 1952 г., однако настоящее второе рождение этих антибиотиков состоялось в 1980-е годы после драматической первой вспышки легионеллезных пневмоний, сопровождающейся 30% летальностью. Было установлено, что макролиды являются оптимальными препаратами для лечения инфекций, вызываемых внутриклеточными инфекционными агентами: легионеллой, микоплазмой, хламидиями. Это привело к широкому использованию макролидов, так как в половине случаев атипичные пневмонии обычно вызывает микоплазма, а легионеллезные пневмонии отличаются высокой летальностью. Были созданы новые препараты для перорального и парентерального применения, различающиеся по показателям фармакокинетики и фармакодинамики.

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо [1]. В зависимости от числа атомов углерода в лактоном кольце выделяют 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) макролиды. Азитромицин относится к подклассу азалидов, потому что один атом углерода в его кольце заменен атомом азота. Структурные особенности отдельных препаратов определяют различия в фармакокинетических характеристиках, переносимости, возможности лекарственных взаимодействий, а также некоторые особенности антимикробной активности.

Макролиды хорошо подавляют грамположительные (пневмококки, стрептококки, стафилококки) и грамотрицательные (моракселла, гемофильные палочки) микроорганизмы и внутриклеточные агенты (хламидии, микоплазму, легионеллу, уреаплазму; табл. 1). Азитромицин и кларитромицин по сравнению с другими макролидами более активны в отношении гемофильных палочек. Кроме описанного спектра действия, кларитромицин может подавлять и микобактерии. Если учесть, что в этиологической структуре внебольничных пневмоний лидирующие позиции занимают пневмококки, гемофильные палочки, микоплазма, хламидии, а обострения хронического бронхита (хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ), как правило, вызваны пневмококками, гемофильными палочками, моракселлой и, реже, микоплазмой и хламидиями, становится ясно, что макролиды нередко являются предпочтительными антибиотиками для лечения пульмонологических больных. Стоимость препаратов различается: "старые" макролиды более доступны по цене, но к их недостаткам можно отнести сравнительно малую активность в отношении гемофильных палочек и моракселлы и возможность развития резистентных штаммов [1–5].

Сравнение концентраций, создаваемых макролидами в разных био-