

Содержание

Сокращения и единицы измерения	9
Сокращения	9
Единицы измерения	10
Современные и устаревшие названия микроорганизмов	11
Введение	12
Глава 1. Антибактериальные средства: β -лактамы, антибиотики и ингибиторы β -лактамаз, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны	16
Бета-лактамы антибиотиков в сочетании с ингибиторами β -лактамаз	16
Бета-лактамы антибиотиков	17
Макролиды	21
Аминогликозиды	21
Фторхинолоны	22
Глава 2. Противогрибковые препараты: полиеновые антибиотики, азолы и эхинокандины	24
Полиеновые антибиотики	24
Азолы	27
Эхинокандины	31
Глава 3. Факторы, влияющие на дозы антимикробных средств	35
Факторы, которые учитывают при рекомендациях по подбору дозы	35
Чувствительность возбудителя	35
Концентрация препарата в очаге инфекции	36
Фармакодинамика	36
Клиническая и бактериологическая оценка результатов лечения	37
Рекомендуемая литература	38
Глава 4. Лечение инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными палочками и внебольничными метициллиноустойчивыми штаммами <i>S. aureus</i>	39
Полирезистентные грамотрицательные палочки	39

Лечение инфекций, вызванных внебольничными метициллиноустойчивыми <i>S. aureus</i>	42
Глава 5. Антимикробная терапия у новорожденных	48
Комментарии	48
А. Лечение инфекций у новорожденных	49
Б. Дозы антимикробных препаратов у новорожденных	76
В. Дозы аминогликозидов у новорожденных	82
Г. Дозы ванкомицина у новорожденных	82
Д. Применение антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью	83
Глава 6. Антимикробная терапия в зависимости от локализации инфекции	85
А. Инфекции кожи и мягких тканей	86
Б. Инфекции костей и суставов	96
В. Инфекции глаз	100
Г. Инфекции уха и придаточных пазух носа	105
Д. Инфекции ротоглотки	109
Е. Инфекции нижних дыхательных путей	112
Ж. Инфекции сердечно-сосудистой системы	128
З. Инфекции ЖКТ	138
И. ЗППП и инфекции половых органов	146
К. Инфекции ЦНС	152
Л. Инфекции мочевых путей	158
М. Системные инфекции	160
Глава 7. Антибактериальные и антимикобактериальные средства, активные в отношении отдельных микроорганизмов	169
А. Чувствительность к антибактериальным средствам грамположительных бактерий	169
Б. Чувствительность к антибактериальным средствам грамотрицательных бактерий	170
В. Чувствительность к антибактериальным средствам анаэробных бактерий	171
Г. Антибактериальные и антимикобактериальные средства, активные в отношении отдельных микроорганизмов	172

Глава 8. Лечение грибковых инфекций	194
А. Спектр действия противогрибковых средств	194
Б. Системные инфекции	196
Глава 9. Лечение вирусных инфекций	213
А. Спектр действия противовирусных средств (исключая препараты для лечения ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С)	213
Б. Спектр действия препаратов для лечения гепатитов В и С	214
В. Лечение вирусных инфекций	215
Глава 10. Лечение паразитарных заболеваний	229
А. Антипаразитарные средства, активные в отношении отдельных возбудителей	229
Б. Лечение паразитарных заболеваний	231
Глава 11. Алфавитный перечень антимикробных средств	256
А. Антимикробные препараты для системного применения, с указанием форм выпуска и стандартных доз	257
Б. Антимикробные препараты для местного применения (лечение инфекций кожи, глаз, ушей, слизистых)	281
Глава 12. Антимикробная терапия у детей с ожирением	290
Рекомендуемая литература	293
Глава 13. Переход с парентеральной терапии на прием антибиотиков внутрь	294
Глава 14. Антимикробная профилактика	296
А. Постконтактная антимикробная профилактика	297
Б. Длительная профилактика инфекций	304
В. Профилактика рецидивов или лечение латентной инфекции (профилактика обострений)	305
Г. Профилактика перед хирургическим вмешательством	306
Литература	311
Международные и торговые названия лекарственных средств	346
Предметный указатель	370

Глава 5. Антимикробная терапия у новорожденных

Комментарии

- Появляется все больше результатов проспективных исследований у новорожденных, в значительной степени благодаря федеральному законодательству США, включая принятый в 2012 г. закон «О безопасности и инновациях в FDA», согласно которому исследования у новорожденных становятся обязательными. В случаях, когда данных недостаточно, предлагаемые дозы основываются на эффективности, безопасности и фармакологических данных у детей более старшего возраста или взрослых. При этом не всегда учитывается влияние изменений, происходящих в организме ребенка в первые месяцы его жизни, а также различия между доношенными и недоношенными новорожденными, на метаболизм лекарственных средств [1]. Дозы могут существенно различаться, особенно у недоношенных детей, состояние которых нестабильно. Переход с парентеральной терапии на прием антимикробных средств внутрь после стабилизации состояния у новорожденных изучен плохо, его можно применять при нетяжелых инфекциях, но лишь в четко наблюдающих режим лечения семьях, имеющих возможность быстро добраться до врача [2].
- Рекомендуемые дозы и интервалы между введениями препаратов приведены в таблицах, представленных ниже.
- **Побочные эффекты.** Новорожденным не следует вводить цефтриаксон в/в одновременно с препаратами, содержащими кальций, в том числе смесями для парентерального питания, через тот же или через разные катетеры, поскольку известны случаи осаждения в легких и почках кальциевой соли цефтриаксона со смертельным исходом. Данных о взаимодействии цефтриаксона для в/в введения с препаратами кальция для приема внутрь, а также между цефтриаксоном для в/м введения и любыми препаратами, содержащими кальций, нет [3]. У новорожденных вместо цефтриаксона лучше применять цефотаксим или другие цефалоспорины с таким же антимикробным спектром [4].

Бактериальные инфекции
Врожденные сифилис.
Treropema pallidum

Возраст < 1 мес [106]

Диагноз установлен или высокочероятен:
1) выявлены физические признаки сифилиса;
2) титр антител в нетрепонеменной реакции в 4 раза выше, чем у матери;
3) биологические жидкости дают положительные результаты микроскопии в темном поле или реакции флюоресценции—абсорбции

При невозможности применения бензилпенициллина обращайтесь в CDC

Водный р-р бензилпенициллина, 50 000 ед/кг в/в каждые 12 ч (в 1–7-е сут после рождения), каждые 8 ч (после 7-х сут) × 10 сут (АП); или прокаина бензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м 1 раз/сут × 10 сут (АП)

Обследование и лечение не зависят от наличия или отсутствия у матери ВИЧ-инфекции.

Каждые 2–3 мес проводят серологическое исследование, пока результаты нетрепонеменной реакции не станут отрицательными или титр антител не снизится в 4 раза

Для определения препарата и продолжительности терапии необходимо исследовать СМЖ — реакция преципитации с кардиолипновым антигеном (VDRL), число лейкоцитов, уровень белка; провести общий анализ крови с определением числа тромбоцитов. Другое исследование в зависимости от клинической картины могут включать рентгенографию трубчатых костей, грудной клетки, исследование биохимических показателей функций печени, УЗИ головы, офтальмологическое исследование и оценку слуха (исследование слуховых вызванных потенциалов ствола мозга).

При положительном результате серологического исследования СМЖ повторяют люмбальную пункцию и исследование СМЖ через 6 мес; в случае положительного результата лечение повторяют.

Если в ходе лечения есть пропуск > 1 сут, терапию начинают заново

Заболевание, возбудитель	Терапия (класс рекомендаций) Дозы — см. табл. 5Б—Д	Комментарии
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ. Бактериальные инфекции (продолжение)		
Врожденный сифилис (продолжение)		
Физикальные признаки сифилиса не выявлены, титр антител в нетрепонемной реакции $\leq$ чем у матери. О лечении матери известно следующие: 1) оно не проводилось, было недостаточным, или о нем нет данных; 2) эритромицин, азитромицин или другой препарат непенициллинового ряда; 3) проводилось менее чем за 4 нед до родов	Результаты обследования указывают на инфекцию, или оно проведено не полностью: водный р-р бензилпенициллина, 50 000 ед/кг в/в каждые 12 ч (в 1–7-е сут после рождения), каждые 8 ч (после 7-х сут) $\times$ 10 сут (AII); или прокаинбензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м 1 раз/сут $\times$ 10 сут (AII). Результаты обследования в норме: водный р-р бензилпенициллина, 50 000 ед/кг в/в каждые 12 ч (в 1–7-е сут после рождения), каждые 8 ч (после 7-х сут) $\times$ 10 сут (AII); или прокаинбензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м 1 раз/сут, $\times$ 10 сут (AII); или бензатинбензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м однократно (AII)	Проводят исследование СМЖ, общий анализ крови с определением числа тромбоцитов, рентгенографию трубчатых костей. Если в ходе лечения есть пропуск > 1 сут, терапию начинают заново Дальнейшее наблюдение требуется только при однократном назначении бензатинбензилпенициллина
Физикальные признаки сифилиса не выявлены, титр антител в нетрепонемной реакции $\leq$ чем у матери, мать во время беременности получала лечение пеницилинами более чем за 4 нед до родов; признаков пороков развития нет	Бензатинбензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м однократно (AII)	Обследование не требуется. Ряд экспертов полагает, что лечение не требуется, достаточно тщательного лабораторного наблюдения с проведением серологических реакций
Возраст > 1 мес) [106]	Водный р-р бензилпенициллина, 200 000–300 000 ед/кг/сут в/в, разделяя на 4–6 введений $\times$ 10 сут (AII)	Для определения препарата и продолжительности терапии необходимо исследовать СМЖ — реакция преципитации с кардиолипинным антигеном (VDRL), число лейкоцитов, уровень белка; провести общий анализ крови с определением числа тромбоцитов. Другие исследования в зависимости от клинической картины могут включать рентгенографию трубчатых костей, грудной клетки, исследование биохимических показателей функции печени, КТ и МРТ головного мозга, офтальмологическое исследование и оценку слуха (исследование слуховых вызванных потенциалов ствола мозга). При отсутствии симптомов, нормальных результатах исследования СМЖ, в том числе отрицательном результате нетрепонемной реакции, часть специалистов начинают бензатинбензилпенициллин, 50 000 ед/кг в/м 1 раз/нед, всего 3 дозы. Ряд экспертов после 10 сут в/в введения бензилпенициллина рекомендуют

Заболевание, возбудитель	Терапия (класс рекомендаций) Дозы – см. табл. 5Б–Д	Комментарии
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ. Бактериальные инфекции (окончание)		
Врожденный сифилис (окончание)		
Возраст > 1 мес		однократное в/м введение бензатинбензилпенициллина, 50 000 ед/кг, но преимуществ этого дополнительного лечения не доказаны
Столбняк новорожденных. Clostridium tetani [107]	Метронидазол в/в либо внутрь × 10–14 сут, или бензилпенициллин в/в × 10–14 сут (АПП). Противостолбнячный иммуноглобулин, 3000–6000 ед в/м однократно (АПП)	Крайне важна хирургическая обработка раны; при недоступности противостолбнячного иммуноглобулина можно использовать иммуноглобулин для в/в введения (200–400 мг/кг); вместо противостолбнячного иммуноглобулина можно использовать противостолбнячную сыворотку, но в США она не выпускается

Вирусные инфекции

ВИЧ-инфекция, профилактика при риске заражения от матери в перинатальном периоде [56, 57]		
Низкий риск заражения: во время беременности мать получила АРТ и к моменту родов было стойкое снижение концентрации	Зидовудин в первые 4 нед жизни (А1). Гестационный возраст ≥ 35 нед: зидовудин, 8 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, или 6 мг/кг/сут в/в, разделяя на 3 введения. Гестационный возраст 30–34 нед: зидовудин, 4 мг/кг/сут внутрь в 2 приема или 3 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения. В возрасте 2 нед повышают дозу до 6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема или 4,5 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения.	Более подробную информацию (на 7.12.2018) – см. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/# Бесплатную консультацию в США можно получить по телефону Национальной горячей линии (888/448-8765). Профилактическое лечение начинают сразу после рождения, но наиболее эффективно начинать через 6–8 ч после рождения (АПП).
Высокий риск заражения: во время беременности мать получила АРТ и к моменту родов на фоне АРТ не было существенного снижения концентрации вирусной РНК (особенно при родах через естественные родовые пути)	Лечение ВИЧ-инфицированных новорожденных должно проводиться только с участием детского инфекциониста	
Высокий риск заражения: во время беременности мать не получала АРТ или к моменту родов на фоне АРТ не было существенного снижения концентрации вирусной РНК (особенно при родах через естественные родовые пути)	Зидовудин в первые 6 нед жизни + невирапин внутрь, 3 дозы в первую неделю жизни (1-я доза в первые 48 ч после рождения, 2-я – через 48 ч после 1-й, 3-я – через 96 ч после 2-й) (А1). Дозы невирапина: вес при рождении 1,5–2 кг – 8 мг; вес при рождении > 2 кг – 12 мг (А1) [58]. Или эмпирическое лечение: зидовудин/ламивудин/невирапин (ВП1). Вопрос о дополнительном назначении ралтеgravира решается с детским инфекционистом	Ведение родов у ВИЧ-инфицированной, получающей АРТ, если концентрация вирусной РНК от 50 до 999 копий/мл – преимущественно в/в введения зидовудина и кесарева сечения не доказано. Решение о дополнительном применении у ребенка невирапина, ламивудина или ралтеgravира решается с детским инфекционистом. Дозы и безопасность невирапина у новорожденных с весом при рождении < 1500 г не установлены. Изучают возможность длительной ремиссии и даже излечения на фоне АРТ у новорожденных, зараженных ВИЧ. Описан случай, когда новорожденному, зараженному ВИЧ, лечение было начато в первые 2 сут после рождения и завершено через 18 мес, при этом вирусная РНК не определялась до 4 лет, когда вновь стала определяться [59]. Исследование продолжается. Если новорожденным с высоким риском заражения проводить эмпирическую АРТ, а в дальнейшем ВИЧ-инфекцию исключают, то невирапин, ламивудин и ралтеgravир отменяют, а зидовудин продолжают применять в общей сложности × 6 нед

Заболевание, возбудитель	Терапия (класс рекомендаций) Дозы – см. табл. 5Б–Д	Комментарии
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ. Вирусные инфекции (продолжение)		
Герпес.		
Вирус простого герпеса		
Поражение ЦНС и диссеминированная инфекция [51–53]	Ацикловир, 60 мг/кг/сут в/в, разделив на 3 введения, × 21 сут (A1); при поражении глаз дополнительно: глазные капли с 1% трифлуридином или глазной гель с 0,15% ганцикловиром (A1). Ацикловир вводят в виде инфузии × 1 ч только в отсутствие обезвоживания, чтобы избежать нефротоксичности	При поражении ЦНС в конце 3-й нед терапии исследуют СМЖ на вирусную ДНК с помощью ПЦР; лечение ацикловиром продолжают до отрицательного результата ПЦР. Выявить на ранней стадии диссеминированную инфекцию можно по повышению активности АЛАТ или АсАТ в сыворотке. При поражении глаз в лечении должен участвовать офтальмолог. При устойчивости вируса к ацикловиру назначают фоскарнет. После завершения парентеральной терапии рекомендуется поддерживать прием ацикловира внутрь, 300 мг/м ² 3 раза/сут × 6 мес (A1) [54]. На фоне поддерживающей терапии возможна нейтропения. Дозы, представленные в табл. 5Б, не подтверждены исследованиями эффективности и безопасности у людей [54]
Поражение кожи, глаз или слизистой рта [51–53]	Ацикловир, 60 мг/кг/сут в/в, разделив на 3 введения, × 14 сут (A1); при поражении глаз дополнительно: глазные капли с 1% трифлуридином или глазной гель с 0,15% ганцикловиром (A1). Для выявления возможной ин-	При поражении глаз в лечении должен участвовать офтальмолог. После завершения парентеральной терапии рекомендуется поддерживать прием ацикловира внутрь, 300 мг/м ² 3 раза/сут × 6 мес (A1) [48]. На фоне поддерживающей терапии возможна нейтропения. Дозы, представленные в табл. 5Б, не подтверждены исследованиями эффективности и безопасности у людей [54]
ЦМВ-инфекция		
Врожденная [21–25]	Валганцикловир, 16 мг/кг/сут в/в 2 раза/сут × 6 мес [24] (A1); в первые 6 нед терапии (на весь период или частично) можно заменить ганцикловиром, 6 мг/кг в/в каждые 12 ч, если прием внутрь противопоказан (A1). В отсутствие противопоказаний к приему валганцикловира в/в введение ганцикловира не рекомендуется	Лечение уменьшает риск снижения слуха и нарушения психомоторного развития (A1). Лечение новорожденных рекомендуется при умеренной или тяжелой ЦМВ-инфекции независимо от вовлечения ЦНС. Лечение обычно не проводят при изолированной нейросенсорной тугоухости или 1–2 невыраженных проявлениях, таких как легкая внутриутробная задержка развития, незначительная гепатомегалия, преходящая тромбоцитопения с числом тромбоцитов < 80 000 мкл ⁻¹ или повышение активности АЛАТ < 130 МЕ/л (данные цифры приведены только в качестве примеров), поскольку риск лечения преобладает над пользой [25]. Лечить бессимптомную врожденную ЦМВ-инфекцию не рекомендуется. Нейтропения при длительной терапии возникает у 20% грудных детей на фоне валганцикловира внутрь и у 68% – на фоне ганцикловира в/в; проходит при назначении Г-КСФ или временной отмене препарата.

Заболевание, возбудитель	Терапия (класс рекомендаций) Дозы — см. табл. 5Б–Д	Комментарии
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ. Вирусные инфекции (окончание)		
ЦМВ-инфекция (окончание)		
Врожденная		Лечение врожденной ЦМВ-инфекции нужно начинать в первый месяц жизни. Данных о результатах лечения, начатого после первого месяца жизни, нет. Иммуноглобулин для в/в введения не показан
Заражение в перинатальном или позднем периоде [23]	Ганцикловир, 12 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения, × 14–21 сут (AIII) Ганцикловир, 12 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения, × 14–21 сут (AIII)	Результатов исследований нет, но лечение показано при острой тяжелой инфекции (пневмония, гепатит, энцефалит, некротический энтероколит или упорная тромбоцитопения). Через 2 нед лечения целесообразно оценить его эффективность. Если клинические и лабораторные данные свидетельствуют об улучшении, но не о выздоровлении, лечение продолжают × 1 нед. Валганцикловир не рекомендуется. После окончания лечения необходимо наблюдение, т. к. возможен рецидив (AIII)
Грибковые инфекции (см. также гл. 8)		
Кандидоз [26–35]		
Лечение	Препарат выбора — амфотерицин В, 1 мг/кг/сут (AII). Препарат резерва — флуконазол (если ранее его не назначали профилактически), 25 мг/кг в 1-е сут, затем по 12 мг/кг/сут (AII) [26]. У новорожденных и грудных детей кандидоз не лечат, так как он часто проходит самостоятельно.	Эхинокандины оказывают фунгицидное действие, но их не применяют, поскольку они плохо проникают в мочевые пути и ЦНС, которые часто поражаются у новорожденных. Поэтом предпочтительнее амфотерицин В или флуконазол. Проводят поиск других очагов инфекции: посев СМЖ, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости, включая мочевой пузырь, обследование глазного дна. Длительность терапии зависит от тяжести инфекции (ВИП) и состояния ребенка.
Профилактика	В палатах новорожденных с высокой распространенностью кандидоза (> 10%) рекомендуется профилактическое применение флуконазола, 3–6 мг/кг в/в или внутрь 2 раза/нед × 6 нед у новорожденных из группы риска (вес при рождении < 1000 г) [38]. У новорожденных с весом при рождении < 1500 г, если флуконазол противопоказан или неэффективен, назначают нистатин, 100 000 ед 3 раза/сут × 6 нед (CIII). Профилактика у новорожденных и грудных детей на экстракорпоральной мембранной оксигенации; флуконазол, 12 мг/кг в 1-е сут, затем 6 мг/кг/сут (BII)	Профилактический прием флуконазола хотя и подавляет обсеменение <i>Candida spp.</i> , но не снижает смертность [29]. Офтальмоскопия при расширенном зрачке и люмбальная пункция показаны при кандидемии (AIII), а также при кандидурии у новорожденных с весом при рождении < 1500 г (AIII). При устойчивой кандидемии проводят КТ или УЗИ мочевых путей и половых органов, печени и селезенки (AII). Менингоэнцефалит у новорожденных возникает чаще, чем у более старших детей и взрослых. Настоятельно рекомендуют удалить центральный венозный катетер. Инфицированные устройства, расположенные в ЦНС, включая вентрикулостомы и вентрикулоперитонеальные шунты, по возможности удаляют. Лечение врожденного кандидоза кожи — см. с. 62. Эхинокандины применяют как препараты резерва при устойчивости к амфотерицину В и флуконазолу (CIII). Роль фторцитозина внутрь у новорожденных с кандидозным менингитом спорна из-за токсичности. Добавление фторцитозина, 100 мг/кг/сут в 4 приема, является схемой резерва при неэффективности амфотерицина В, однако часто развиваются побочные эффекты (CIII). Сывороточную концентрацию фторцитозина определяют через 3–5 сут так, чтобы C_{max} через 2 ч после приема во избежание нейтропении была < 100 мкг/мл (желательно 30–80 мкг/мл)

Глава 8. Лечение грибковых инфекций

Обсуждение различий между полиеновыми антибиотиками — см. гл. 2.

А. Спектр действия противогрибковых средств

Возбудитель	Амфотерицин В	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол	Изаваконазол	Фторцитозин	Каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин
<i>Aspergillus calidoustus</i>	++	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	-	±	++	+	++	-	-
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	+	++	+	++	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	+	+	+	-	-
<i>Candida albicans</i>	+	++	+	+	+	+	-	-
<i>Candida auris</i>	±	-	±	±	+	+	-	-
<i>Candida glabrata</i>	+	-	±	±	±	±	-	-
<i>Candida lusitanae</i>	-	++	+	+	+	+	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	+	+	+	+	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	++	+	+	++	+	-	-
<i>Cryptococcus spp.</i>	++	+	+	+	+	+	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	±	-	-	++	+	+	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	+	+	+	-	-
<i>Lomentospora prolificans</i>	-	-	±	±	±	±	-	-
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	+	±	+	+	+	+	-	-

выбора; ++: обычно эффективен; ±: не всегда эффективен; -: обычно неэффективен.

Инфекция	Терапия (класс рекомендаций)	Комментарии
ПРОФИЛАКТИКА		
Профилактика глубоких микозов при гемобластозах [1–11]	Флуконазол, 6 мг/кг/сут (АП). У взрослых хорошо изучен по-в/в, разделяя на 2 введения, в отношении плесневых грибов [4]	Флуконазол неэффективен против плесневых грибов и некоторых штаммов <i>Candida spp.</i> Позаконазол внутрь, вориконазол внутрь и микафунгин в/в эффективны у взрослых для профилактики инфекций, вызванных дрожжевыми и плесневыми грибами, но их профилактическое применение у детей изучено недостаточно [12]
Профилактика глубоких микозов после трансплантации внутренних органов [13–17]	Флуконазол, 6 мг/кг/сут (АП)	Эффективными могут быть амфотерицин В, каспофунгин, микафунгин, вориконазол и позаконазол
ЛЕЧЕНИЕ		
Аспергиллез [1, 18–29]	Дети 2–12 лет (+ дети 12–14 лет весом < 50 кг): вориконазол (AI), 18 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения, в 1–е сутки (насыщающая доза), затем 16 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения (поддерживающая доза) (АП); при развивающемся аспергиллезе на фоне иммуносупрессии на фоне приема АП. В какой дозе назначать вориконазол детям < 2 лет, не изучено, но в целом дозы обычно выше (АП). Эти рекомендации касаются лишь начала лечения; далее вне зависимости от возраста ребенка дозы подбирают исходя из C_{min} препарата (АП). В отличие от взрослых, биодоступность вориконазола при приеме внутрь у детей составляет лишь 50–60%, поэтому крайне важно определять C_{min} препарата при его приеме внутрь [30]. Если вориконазол применять нельзя, назначают липосомный амфотерицин В, 5 мг/кг/сут (АП), или изавуконазол (AI). Дозы изавуконазола у детей не установлены. Также применяют липидный комплекс амфотерицина В. Монотерапию эхинокандинами при инвазивном аспергиллезе в начале лечения не применяют (СII).	Вориконазол — препарат выбора при всех формах аспергиллеза. Если есть обоснованное подозрение на аспергиллез, важно как можно раньше начать лечение, не дожидаясь окончания диагностического обследования. Важно поддерживать необходимую C_{min} вориконазола (обычно 2–5 мг/мл). Концентрацию препарата в сыворотке следует определять через 2–5 сут лечения. В этом случае можно избежать токсичности и обеспечить адекватную концентрацию препарата в тканях. Терапия резерва: смесь класса противогрибковых препаратов — назначают липосомный амфотерицин В или эхинокандины, или переходят на изавуконазол либо позаконазол ($C_{min} \geq 1$ мг/мл), или назначают комбинированную противогрибковую терапию. Если профилактическое применение азолов было неэффективным, нужно тщательно обдумать целесообразность их назначения для лечения. В отдельных случаях может быть эффективна комбинация противогрибковой терапии (сочетание вориконазола с одним из эхинокандинов). Добавление к вориконазолу анидулафунгина лавало статистически значимое дополнительное преимущество лишь у некоторых больных [32]. Данные, полученные in vitro, указывают на некоторый синергизм при сочетании двух (но не трех) препаратов: лучше всего изучено сочетание азол + эхинокандин. Комбинированную терапию лучше всего использовать в начале, когда C_{min} вориконазола может быть еще недостаточной. Определение чувствительности возбудителя к противогрибковым препаратам обычно не рекомендуется; его проводят при подозрении на устойчивость штамма к азолам или при неэффективности лечения. Все чаще встречаются устойчивые к азолам штаммы <i>Aspergillus fumigatus</i>. Если, согласно местным данным, частота устойчивости к азолам > 10%, для начальной

Инфекция	Терапия (класс рекомендаций)	Комментарии
Аспергиллез (окончание)	Большинство экспертов считает, что обычный амфотерицин В следует использовать только тогда, когда нет возможности применять его более дорогие липидные формы (АII)	эмпирической терапии применяют вориконазол [I] + эхинокандин или липосомный амфотерицин В; в дальнейшем терапию корректируют в зависимости от чувствительности возбудителя [33]. Микафунгин, скорее всего, так же активен, как и каспофунгин, в отношении аспергилл [34]. Важнейшее условие эффективности лечения — восстановление иммунитета; при приеме глюкокортикоидов необходимо снизить их дозу или заменить негормональными препаратами
Грибозы Гистоплазмоз Fusarium spp., Lomentospora prolificans, Pseudallescheria boydii (и ее бесполой спора Scedosporium apiosporum) и другие светлого окрашенные плесневые грибы [35]	Дети 2–12 лет (+ дети 12–14 лет весом < 50 кг): вориконазол (АII), 18 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения, в 1-е сутки (насыщающая доза), затем 16 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения (поддерживающая доза) (АII); при улучшении переходят на прием внутрь, 18 мг/кг/сут в 2 приема Дети ≥ 15 лет (+ дети 12–14 лет весом > 50 кг): вориконазол, дозы для взрослых — 12 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения, в 1-е сутки (насыщающая доза), затем 8 мг/кг/сут в/в, разделяя на 2 введения (поддерживающая доза) (АII); для улучшения эффекта делать С _{min} препарата при его приеме внутрь [30]	Эти возбудители зачастую обладают высокой устойчивостью, поэтому настоятельно рекомендуются определения чувствительности возбудителя и консультации с детским инфекционистом. Важно поддерживать необходимую С _{min} вориконазола (обычно 2–5 мкг/мл). Концентрацию препарата в сыворотке следует определить через 2–5 сут лечения, а затем повторить измерение через неделю; концентрацию вориконазола также определяют через 4 сут после изменения дозы. За С _{min} препарата крайне важно следить из-за больших различий в его фармакокинетике у разных больных [31]. Низкие концентрации вориконазола — основная причина неэффективности лечения у детей младшего возраста (особенно < 3 лет) С _{min} препарата в сыворотке крови в 1-е сутки лечения не менее 10 мкг/мл, в 2-е и 3-е — не менее 5 мкг/мл
Гистоплазмоз [85–87]	Тяжелый легочный гистоплазмоз: липидные формы амфотерицина В, 5 мг/кг 1 раз/сут × 1–2 нед; затем итраконазол, 10 мг/кг/сут внутрь в 2 приема (максимальная доза 400 мг/сут) до общей продолжительности лечения 12 нед (АII). В первые 1–2 нед детям с гипоксией или выраженными дыхательными нарушениями назначают метилпреднизолон, 0,5–1,0 мг/кг/сут. Легкий и среднетяжелый легочный гистоплазмоз: если симптомы сохраняются > 1 мес, итраконазол в виде р-ра, 10 мг/кг/сут внутрь в 2 приема × 6–12 нед (АII). Тяжелый диссеминированный гистоплазмоз: липидные формы амфотерицина В, 5 мг/кг 1 раз/сут × 4–6 нед, либо × 1–2 нед, затем итраконазол, 10 мг/кг/сут внутрь в 2 приема (максимальная доза 400 мг/сут) до общей продолжительности лечения 12 нед (АII)	При легком гистоплазмозе лечение происходит с поразением ЦНС: липидные формы амфотерицина В (дают меньше побочных эффектов, чем обычный амфотерицин В) × 4–6 нед; затем итраконазол не менее 12 мес до исчезновения антигена из СМЖ. Итраконазол в виде р-ра для приема внутрь лучше и стабильнее всасывается, чем препарат в капсулах, и следует применять именно его (натощак); через 5 сут после начала терапии определяют сывороточную концентрацию итраконазола, чтобы убедиться, что нужная концентрация достигнута. С _{min} итраконазола должна превышать 1–2 мкг/мл (суммарная концентрация итраконазола и его гидроксильного производного). Если есть только итраконазол в капсулах, назначают его в дозе 20 мг/кг/сут, разделяя на 2 приема, и для увеличения кислотности желудочного содержимого и биодоступности препарата записывают кока-колой. Если устранить иммунодефицит невозможно, может быть показан пожизненный профилактический прием итраконазола. При перикардите с нарушениями гемодинамики назначают глюкокортикоиды × 2 нед. Сообщалось об эффективности вориконазола и позаконазола. Флуконазол менее эффективен, чем итраконазол

Инфекция	Терапия (класс рекомендаций)	Комментарии
Кандидоз [50–54]		
Кожи	Местно (в алфавитном порядке): галопротин, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, сертаконазол, сулконазол, циклопирокс или эконазол	Флуконазол, 6 мг/кг внутрь 1 раз/сут × 5–7 сут. При хроническом кандидозе кожи и слизистых части рецидивы, и, чтобы правильно подобрать терапию, обязательно определяют чувствительность возбудителя
Острый диссеминированный (включая катетерную фунгемию)	Нейтропения: начинают с эхинокандинов. Каспофунгин, насыщающая доза 70 мг/м ² в/в в 1-е сутки (максимальная доза 70 мг), затем 50 мг/м ² /сут в/в (максимальная доза 70 мг) (AII); или микафунгин, 2 мг/кг 1 раз/сут (у детей весом < 40 кг) (максимальная доза 100 мг/сут) (AII) [55]. Эффективны липидные формы амфотерицина В (липидный комплекс или липосомный), 5 мг/кг в/в 1 раз/сут (BII), однако их применение ограничивают побочные эффекты (AII). При нетяжелой инфекции у больных, не получавших ранее азолы, применяют флуконазол, 12 мг/кг 1 раз/сут, после насыщающей дозы 25 мг/кг/сут (CII). Насыщающая доза флуконазола у взрослых является стандартом терапии, но в педиатрии изучалась только у детей от 15 лет – насыщающая доза 25 мг/кг/сут (CII). При тяжелой инфекции у детей используют насыщающую дозу 25 мг/кг/сут, используют вместо эхинокандинов в качестве начальной терапии у отделившихся больных, особенно при нетяжелой инфекции и если вероятность устойчивости возбудителя к флуконазолу невелика (AI). У детей на экстракорпоральной мембранной оксигенации используют насыщающую дозу 35 мг/кг и поддерживающую 12 мг/кг/сут (BII) [57]. Переход с эхинокандина на флуконазол проводят, как правило, через 5–7 сут у детей без нейтропении в стабильном состоянии, при чувствительности возбудителя (например <i>Candida albicans</i>) к флуконазолу и повторных отрицательных результатах посева на фоне терапии (AII). Поражение ЦНС: амфотерицин В, 1 мг/кг/сут, или липидные формы амфотерицина В, 5 мг/кг/сут ± фторцитозин, 100 мг/кг/сут внутрь в 4 приема (AII) до первых признаков улучшения, после чего переходят на флуконазол (12 мг/кг 1 раз/сут после насыщающей дозы 25 мг/кг/сут); эхинокандины не достигают терапевтических концентраций в СМЖ	Крайне важно немедленно удалить инфицированный катетер или другое устройство (AII). При инфекции, вызванной <i>Candida glabrata</i> или <i>Pichia kudriavzevii</i> , предпочтительны эхинокандины; однако штаммы <i>Candida glabrata</i> часто устойчивы к ним (в этих случаях назначают липидные формы амфотерицина В). Все чаще сообщают об устойчивости к флуконазолу у <i>Candida tropicalis</i> . При непереносимости других противогрибковых препаратов, их недоступности или устойчивости к ним назначают альтернативные формы амфотерицина В. У детей с нейтропенией и при наличии также инфекции, вызванной плесневыми грибами. Ежедневно или через день повторяют посев крови, чтобы точно установить момент исчезновения из нее возбудителя (AIII). У детей лечение отменяют через 2 нед после получения отрицательных результатов посева, в отсутствие вторичных очагов инфекции и при исчезновении симптомов (AII). У детей с нейтропенией инфекции слизистой оболочки и стекловидного тела до нормализации количества нейтрофилов протекают почти незаметно; поэтому обязательно проводят осмотр глазного дна с расширенным зрачком не позднее чем через неделю после того, как нейтропения пройдет (AIII). При кандидозном сепсисе у детей без нейтропении офтальмолог должен обязательно провести осмотр глазного дна с расширенным зрачком в первую неделю после постановки диагноза (AIII)

Инфекция	Терапия (класс рекомендаций)	Комментарии
Кандидоз (продолжение)		
Хронический диссеминированный (с поражением печени и селезенки)	Начинают лечение липидными формами амфотерицина В, 5 мг/кг/сут, или эхинокандинами — каспофунгин, насыщающая доза 70 мг/м ² в/в в 1-е сутки (максимальная доза 70 мг), затем 50 мг/м ² /сут в/в (максимальная доза 70 мг); или микафунгин, 2–4 мг/кг 1 раз/сут (у детей весом < 40 кг) (максимальная доза 100 мг), в течение нескольких недель, после чего переходят на флуконазол внутрь, 12 мг/кг 1 раз/сут после насыщающей дозы 25 мг/кг/сут, если вероятность устойчивости возбудителя к флуконазолу невелика (AIII). Лечение продолжают до исчезновения очагов инфекции при повторных КТ или МРТ (обычно несколько месяцев). Препаратное прекращение противогрибковой терапии может спровоцировать рецидив (AIII)	Если необходима химиотерапия или трансплантация стволовых кроветворных клеток, их не следует откладывать из-за хронического диссеминированного кандидоза, и противогрибковую терапию продолжают на протяжении всего периода иммуносупрессии для профилактики рецидива (AIII)
Новорожденных [53]. См. гл. 5, с. 62	Рекомендуемая терапия — обычный амфотерицин В, 1 мг/кг/сут (AII) [58]. При тяжелой инфекции, если азолы ранее не назначали, применяют флуконазол, 12 мг/кг 1 раз/сут, после насыщающей дозы 25 мг/кг/сут (AII) [59]. У новорожденных и детей < 120 сут, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации, насыщающая доза флуконазола 35 мг/кг, после чего переходят на 12 мг/кг 1 раз/сут (AII).	Если в отделении для новорожденных высекается кандидоза (обычно > 10%), новорожденным высокого риска (вес при рождении < 1000 г) рекомендуется профилактическое назначение флуконазола в/в или внутрь (AI). 3–6 мг/кг 2 раза в 5–6 нед. Выход флуконазола новорожденным весом < 50 кг в сутки не превышает 500 мг. Рекомендуется избегать назначения флуконазола в сочетании с препаратами, метаболизирующимися в печени, половых органов, печени и селезенки (AIII). Менингоэнцефалит у новорожденных встречается чаще, чем у детей старшего возраста и взрослых. Настоятельно рекомендуется удалить центральный венозный катетер. По возможности удаляют инфицированные вентрикулостомы и шунты ЦНС
Стоматит, эзофагит [50]	Стоматит, легкое течение: клотримазол в пастилках, 10 мг внутрь 5 раз/сут; или р-р нистатина, 100 000 ед/мл 4–6 мл 4 раза/сут × 7–14 сут. Препараты резерва: миконазол, зашечные таблетки с возможностью прилипать к слизистым, 50 мг, на поверхность слизистой над клыковой ямкой 1 раз/сут × 7–14 сут, или 1–2 пастилки с нистатином (200 000 ед в пастилке) 4 раза/сут × 7–14 сут (AII). Стоматит, среднетяжелое течение: флуконазол, 6 мг/кг 1 раз/сут внутрь × 7–14 сут (AII). Эзофагит: флуконазол внутрь, 6–12 мг/кг/сут после насыщающей дозы 25 мг/кг/сут × 14–21 сут (AI). Если ребенок не может принимать препараты внутрь, их вводят в/в: флуконазол, или липидные формы амфотерицина В, или эхинокандин (AI)	При устойчивости к флуконазолу: итраконазол (p-p для приема внутрь), или позаконазол, или амфотерицин В в/в, или эхинокандин × до 28 сут (II). При эзофагите во всех случаях необходима системная противогрибковая терапия. Перед эндоскопией пищевода показан пробный курс противогрибковой терапии (AI). При рецидивирующей инфекции рекомендуется длительное профилактическое назначение флуконазола 3 раза/нед (AI)