

УДК 616157:582.28

Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга

Н.Н. Климко¹, Т.С. Богомолова¹, З.К. Колб¹, А.В. Сатурнов², Т.Н. Перекатова², М.Б. Белогурова³, В.Ф. Лебедев⁴, С.А. Шляпников⁵, Э.М. Петрова⁶, Е.К. Сокирский², И.С. Зюзгин², Т.В. Шнейдер², И.Е. Карягин², В.А. Эйдельштейн³, Г.Ю. Тимоховская³, А.С. Колбин⁶, Л.А. Пестова¹, А.В. Иванюк²

¹ НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

³ Клинический центр передовых медицинских технологий (больница № 31), Санкт-Петербург, Россия

⁴ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

В проспективном исследовании в 1998–2000 гг. проанализированы факторы риска, спектр возбудителей, лечение и летальность в 45 эпизодах кандидемии у 45 пациентов в 16 стационарах Санкт-Петербурга. Большинство (84%) пациентов с кандидемией находилось в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 13% – в отделениях терапевтического профиля и 3% – хирургического. Основными причинами пребывания в ОРИТ были хирургические вмешательства (36%), новообразования (33%) и травмы (13%). Возбудителями кандидемии были *Candida parapsilosis* (32%), *C. albicans* (28%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%), *C. guilliermondii* (2%), *C. famata* (2%), *C. zeylanoides* (2%), *C. rugosa* (2%), *C. krusei*

(2%), *C. lusitaniae* (2%), другие виды рода *Candida* spp. (10%). Два и более вида рода *Candida* spp. выделены из крови у 9% пациентов. Очаговые поражения различных органов выявлены в 38% случаев. Специфическую антимикотическую терапию получали 60% пациентов, внутрисосудистые катетеры удалены у 68%. Летальность в течение 30 дней после выявления кандидемии составила 49%, у получавших антимикотики – 37%, без специфической терапии – 72%, после удаления внутрисосудистого катетера – 35%, без удаления катетера – 92%.

Ключевые слова: кандидемия, острый диссеминированный кандидоз, грибы рода *Candida*, флуконазол, амфотерицин В.

Контактный адрес:
Николай Николаевич Климко
Тел.: (0812) 510-36-10
Эл. почта: klimko@atrium.cor.neva.ru

Candidemia In Hospitalized Patients In Saint-Petersburg

N.N. Klimko¹, T.C. Bogomolova¹, Z.K. Kolb¹, A.V. Saturnov², T.N. Perekatova², M.B. Belogurova³, V.F. Lebedev⁴, S.A. Shliapnikov⁵, E.M. Petrova⁶, E.K. Sokirski², I.S. Zuzgin², T.V. Shneyder², I.E. Karyagin², V.A. Edelstain³, G.J. Timokhovskaya³, A.S. Kolbin⁶, L.A. Pestova¹, F.V. Ivanuk²

¹ Research Institute of Medical Mycology named under P.N. Kashkin, Saint-Petersburg Postgraduate Education Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

³ Clinical Center of Advanced Medical Technologies (Hospital № 31), Saint-Petersburg, Russia

⁴ Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Road Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Pediatric Municipal Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

During prospective study carried out in 1998–2000 risk factors, spectrum of pathogens, treatment options and mortality in 45 episodes of candidemia in 45 patients from 16 Saint-Petersburg's hospitals have been analyzed. Majority (84%) of patients with candidemia were hospitalized in *intensive care units* (ICU), 13% – in therapeutic wards and 3% – in surgical one. The main reasons for admission in ICU were operations (36%), neoplasms (33%) and traumas (13%). Etiologic agents of candidemia were *Candida parapsilosis* (32%), *C. albicans* (28%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%), *C. guilliermondii* (2%), *C. famata* (2%), *C. zeylanoides* (2%), *C. rugosa*

(2%), *C. krusei* (2%), *C. lusitanae* (2%), *Candida* sp. (10%). Two and more species of *Candida* spp. has been isolated from blood in 9% of patients. Localized lesions in different organs have been found in 38% of patients. Antifungal therapy was administered to 60% of patients; intravenous catheters were removed in 68%. Total mortality within 30 days after diagnosis of candidemia was 49%. Mortality in patients who received antifungal therapy was 37%, in patients without specific therapy – 72%. Mortality after removal of intravenous catheter was 35%, without removal – 92%.

Key words: candidemia, acute disseminated candidosis, *Candida*, fluconazole, amphotericin B.

Введение

Актуальность проблемы кандидемии обусловлена возрастающей частотой возникновения и тяжестью клинических проявлений данной патологии и высокой летальностью больных. По данным *Национального комитета США по контролю за внутрибольничными инфекциями* (NNIS), с 1980 по 1990 г. в США частота нозокомиальных микозов увеличилась в 2,5 раза, в то же время частота кандидемии возросла в 5 раз [1, 2].

В 90-е годы, по данным NNIS, грибы рода *Candida* находились на 4-м месте среди патогенов, наиболее часто выделяемых при посеве крови у больных в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), и составляли 10% всех положительных посевов крови [3]. Установлено, что развитие кандидемии сопровождается повышением вероятности летального исхода в 2,9 раза. Кроме того, при этом существенно возрастают продолжительность госпитального лечения и его стоимость [4].

В Европе этой проблеме посвящено относительно

небольшое количество многоцентровых исследований [5, 6, 7]. Поэтому в 1997–2000 гг. *Европейская конфедерация по медицинской микологии* (ЕСММ) провела проспективное многоцентровое международное исследование «Кандидемия в Европе». В его задачи входили выявление связанных с кандидемией заболеваний и факторов риска, определение возбудителей кандидемии и источников инфекции, определение наиболее часто используемых методов посева крови для выявления кандидемии, изучение методов и эффективности лечения [8].

В настоящей статье представлены результаты исследования кандидемии, проведенного по программе ЕСММ в Санкт-Петербурге.

Материал и методы исследования

Проспективное исследование проведено в 16 стационарах Санкт-Петербурга с 1 января 1998 г. по 31 декабря 2000 г. по методике, рекомендованной ЕСММ [8]. В него вошли пациенты с фактора-

ми риска развития кандидемии. Оно включало клиническое и инструментальное исследования, а также микробиологическое (микологическое) исследование крови и другого клинического материала.

Клиническое исследование включало оценку общего состояния, термометрию (отмечали однократное повышение температуры тела $> 38,0$ °С или ее снижение ($< 36,0$ °С), измерение артериального давления (регистрировали снижение систолического АД < 90 мм рт. ст. или на 30 мм рт. ст. и более по сравнению с «рабочим»), определение количества лейкоцитов в периферической крови (отмечали лейкоцитоз $\geq 9,0 \times 10^9$ /л со «сдвигом влево», $> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов или лейкоцитопению $\leq 1,0 \times 10^9$ /л).

Кровь для микологического исследования получали в период лихорадки один раз в сутки в течение 3 дней. Из центральной вены брали 5 мл крови и вносили ее во флакон с 50 мл жидкой среды Сабуро либо 10 мл крови помещали во флакон со средой Bio-AER (Bio-Rad, Франция). Посевы инкубировали при температуре 37 °С до 10 сут. Через 2, 5 и 10 сут высеивали из флаконов пробы крови на чашки Петри с агаром Сабуро, которые инкубировали при температуре 37 °С до 3 сут, ежедневно просматривая их для выявления роста грибов.

При наличии роста проводили микроскопию и видовую идентификацию выделенных штаммов грибов. Микроскопическое исследование позволяло исключить грибы родов *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Malassezia*, *Aureobasidium* и *Cryptococcus*. Затем определяли способность штамма гриба образовывать ростковые трубки в сыворотке крови при инкубации в течение 2–3 ч при температуре 37 °С, что позволяло быстро идентифицировать типичные штаммы *Candida albicans*.

Если тест на ростковые трубки был отрицательным, использовали коммерческие системы для быстрой идентификации дрожжеподобных грибов, основанные на их биохимических свойствах: Fongiscreen (Bio-Rad, Франция), Auxacolor (Bio-Rad, Франция), API 20 C или API *Candida* (bioMerieux, Франция). Применение системы «Fongiscreen» позволяло идентифицировать дрожжеподобные грибы в течение 4 ч, API *Candida* – 18–24 ч, Auxacolor – 24–72 ч и API 20 C AUX – 48–72 ч.

Для выявления очагов диссеминации пациентам с кандидемией проводили офтальмоскопию, рентгенографию и/или компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ органов брюшной полости, а при неврологических симптомах – магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ головного мозга.

Кандидемию определяли как по крайней мере однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной при лихорадке более 38 °С или других признаках системной воспалительной реакции. Диагноз острого диссеминированного кандидоза устанавливали при сочетании кандидемии с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей, включая подкожную клетчатку, или при выявлении *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций [9, 10].

Результаты исследования

Обследованы 895 пациентов с факторами риска развития кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. У 45 пациентов выявлено 45 эпизодов кандидемии, что составило 5% от общего количества обследованных. Из числа пациентов с кандидемией мужчин было 19, женщин – 26. Их возраст варьировал от 1 мес до 72 лет (медиана – 37 лет), из них 8 были моложе 15 лет.

У всех обследованных кандидемия диагностирована впервые. В период выявления кандидемии 84% пациентов находились в ОРИТ, 13% – в отделениях терапевтического профиля и 3% – хирургического.

Значительная часть пациентов с кандидемией находилась в ОРИТ после хирургического вмешательства (36%) или тяжелых травм (13%). У 33% пациентов основными заболеваниями были гематологические и негематологические новообразования; ВИЧ-инфекция в сочетании с употреблением внутривенных наркотиков диагностирована у 2%.

Применение антибиотиков широкого спектра действия в течение 14 дней до выявления кандидемии отмечено у 91% пациентов, глюкокортикоидов в течение 30 дней до выявления кандидемии – у 41%. У 82% больных во время выявления кандидемии был установлен центральный венозный катетер.

Из крови 45 пациентов с кандидемией выделили 50 культур дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 1). Наиболее частыми возбудителями кандидемии были *C. parapsilosis*, *C. albicans* и *C. tropicalis*. Два вида гриба и более из рода *Candida* выявлены при посеве крови у 9% пациентов, у 4% выделяли сочетания *Candida* spp. и *Geotrichum candidum* или *Candida* spp. и *Trichosporon asahii*. У 22% пациентов кандидемия сочеталась с бактериемией. Наиболее часто бактериемия обуславливалась *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

В соответствии с критериями включения у всех пациентов с кандидемией отмечали повышение

Таблица 1. Возбудители, выделенные у пациентов с кандидемией

Возбудитель	Частота, %
<i>C. parapsilosis</i>	32
<i>C. albicans</i>	28
<i>C. tropicalis</i>	10
<i>C. glabrata</i>	8
<i>C. guilliermondii</i>	2
<i>C. famata</i>	2
<i>C. zeylanoides</i>	2
<i>C. rugosa</i>	2
<i>C. krusei</i>	2
<i>C. lusitanae</i>	2
<i>Candida</i> spp.	10
Два и более вида <i>Candida</i> spp.	9
Сопутствующая фунгемиа, обусловленная не <i>Candida</i> spp. (<i>Geotrichum candidum</i> , <i>Trichosporon asahii</i>)	4
Сопутствующая бактериемия (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>)	22

температуры тела более 38 °С или другие признаки системной воспалительной реакции, у 8% зарегистрирован шок. Признаки острого диссеминированного кандидоза с поражением различных органов (легкие, головной мозг, печень, селезенка, почки, глаза, сердце и пр.) выявлены у 38% пациентов с кандидемией (табл. 2).

Лечение кандидемии включало удаление внутрисосудистого катетера и назначение противогрибковой терапии. Внутрисосудистый катетер после выявления кандидемии удален у 68% больных. Специфическую антимикотическую терапию получили 60% пациентов.

Наиболее часто применяли флуконазол (24%) и амфотерицин В (22%), реже – итраконазол (2,5%) и кетоконазол (2,5%). Комбинации противогрибковых препаратов получали 9% пациентов. Для лечения детей чаще применяли флуконазол, для лечения взрослых – амфотерицин В.

Летальность в течение 30 дней после выявления кандидемии составила 49% (у детей – 25%, у взрослых – 54%). При удалении внутрисосудистого катетера после выявления кандидемии летальность составила 35%, без удаления – 92%. У больных, получавших противогрибковую терапию, летальность составила 37%, а у пациентов без специфической терапии – 72%.

Обсуждение результатов исследования

Актуальность проблемы кандидемии и острого диссеминированного кандидоза обусловлена значительным увеличением частоты их возникновения

Таблица 2. Частота поражения различных органов у пациентов с кандидемией

Орган, полость	Частота, %
Легкие	17
Головной мозг	11
Брюшная полость (перитонит)	9
Печень	7
Селезенка	7
Почки	4
Глаза (ретинит)	2
Сердце (эндокардит)	2
Кожа (подкожные абсцессы)	2

при различных нарушениях системы противоинфекционной защиты, а также тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью [3, 4, 5, 10, 11].

В Европе эта проблема была изучена недостаточно, поэтому ЕСММ организовала международное проспективное исследование «Кандидемия в Европе». Окончательные его результаты еще не подведены. Опубликованы данные лишь из 7 стран.

В России репрезентативное национальное исследование по этой программе не проводилось. Мы представляем результаты исследования в Санкт-Петербурге, проведенного в 1998–2000 гг. Несмотря на понятные ограничения, по количеству включенных пациентов это исследование является самым крупным проспективным многоцентровым исследованием кандидемии, проведенным в нашей стране.

Исследование «Кандидемия в Европе» позволило уточнить частоту и факторы риска развития кандидемии, ее клинические проявления, основные методы диагностики и лечения. Оно показало, что кандидемия является распространенной нозокомиальной инфекцией. Так, частота кандидемии в Швеции, Италии и Франции составила соответственно 0,32, 0,38 и 0,39 случая на 1000 госпитализированных со сроком лечения более 1 сут [12, 13, 14]. В Великобритании частота кандидемии составила 11,3/1000 коек в год или 3,1/100 000 койко-дней [15].

По нашим данным, кандидемия выявлена у 45 (5,0±0,7%) из 895 обследованных пациентов.

Исследование позволило уточнить категории пациентов, у которых наиболее часто развивается кандидемия. Как в Санкт-Петербурге, так и в других странах кандидемия у взрослых также отмечалась чаще, чем у детей. Например, во Франции дети в возрасте до 15 лет составляли 7% от числа всех пациентов с кандидемией, в Германии и Австрии – 10,4% [13, 16].

При анализе демографических показателей установлено, что кандидемия чаще всего возникает или у новорожденных, или у лиц старше 50 (Германия и Австрия), 59 (Швеция) или 70 лет (Италия). Несмотря на то что среди обследованных нами пациентов мужчин было 42,2%, в других странах мужчины составляли от 57 (Швеция, Германия и Австрия) до 63% (Франция) от числа всех пациентов с кандидемией [12, 13, 14, 16].

Наиболее часто кандидемия развивалась после хирургических операций или у пациентов с новообразованиями. В Санкт-Петербурге хирургическую операцию перед развитием кандидемии перенесли 36% больных, во Франции – 27%, в Великобритании – 41%, в Швеции – 44%, в Германии и Австрии – 50%, в Италии – 56%. Пациентов с новообразованиями в Санкт-Петербурге было 33%, в Великобритании – 26%, в Италии – 35%, в Германии и Австрии – 50%, во Франции – 51%. В то же время было относительно мало ВИЧ-инфицированных (1–6%) и реципиентов трансплантатов [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Значительная часть (84%) пациентов в период обнаружения кандидемии находилась в ОРИТ, только 13 и 3% пациентов лечились соответственно в отделениях терапевтического и хирургического профилей. Во Франции в период выявления кандидемии в ОРИТ находились 35% больных, в Швеции – 44%, в Великобритании и Италии – 45%, в Германии и Австрии – 50% [12, 13, 14, 15, 16].

Таким образом, можно сделать вывод, что основным местом возникновения внутрибольничной кандидемии являются ОРИТ.

Исследование подтвердило, что важными факторами риска развития кандидемии являются ятрогенные воздействия (катетеризация сосудов, применение антибиотиков широкого спектра действия) [11, 18, 19]. По нашим данным, антибиотики широкого спектра действия в течение 14 дней до выявления кандидемии получали 91% больных, во Франции – 75%, в Италии – 88%, в Германии и Австрии – 98%, а в Испании – 74% взрослых и 87% детей [12, 13, 16, 17].

В Санкт-Петербурге внутрисосудистый катетер в период выявления кандидемии был установлен у 82% больных, в Германии и Австрии – у 82%, во Франции – у 88%, в Италии – у 89%, в Испании – у 78% взрослых и 96% детей [12, 13, 16, 17]. Частота выявления *Candida* spp. при посеве дистального фрагмента удаленного катетера во Франции, Германии и Австрии составила 68% [13, 16].

Мы не изучали частоту колонизации *Candida* spp. желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей при кандидемии. В Италии *Candida* spp. выявлялись при посеве различного клинического материала до развития кандидемии у 83% пациентов [12]. У новорожденных важным фактором риска развития кандидемии являлась недоношенность. В Германии и Австрии она отмечена у 75% таких детей [16].

Результаты исследования свидетельствуют также о широком спектре возбудителей кандидемии. Следует отметить, что полученные нами результаты изучения возбудителей кандидемии отличались от данных других исследователей (табл. 3). Наиболее распространенным возбудителем кандидемии была *C. parapsilosis* (32%), а *C. albicans* выявлена у 28% больных. По данным из других стран, *C. albicans* являлась преобладающим возбудителем кандидемии и выделялась у 54–68% пациентов.

Причина столь выраженного различия не вполне ясна и требует дополнительного исследования. Спектр возбудителей у различных категорий больных существенно отличался. Например, в Великобритании частота выявления *C. albicans* варьировала от 81% у больных в хирургических ОРИТ до 40% у пациентов с гемобластомами [15].

Определение вида *Candida* spp. у больных с кандидемией имеет важное клиническое значение. Например, для *C. glabrata* и *C. krusei* характерна сниженная чувствительность к триазолам (флуконазолу и итраконазолу), а *C. lusitaniae* нередко устойчива к амфотерицину В [10]. Частота выявления *C. glabrata* в Санкт-Петербурге (8%) была существенно ниже, чем в других странах – 13–19% (табл. 3). *C. lusitaniae* мы выделили у 2% пациентов.

Наши данные подтверждают мнение, что кандидемия является тяжелым осложнением, при котором могут поражаться практически любые органы [11, 18]. В период ее выявления специфические поражения различных органов и систем, то есть признаки острого диссеминированного кандидоза, наблюдались у 38% пациентов. Наиболее часто это

Таблица 3. Частота выявления основных возбудителей кандидемии в Европе в 1997–2000 гг., %

Страна, город	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Швеция [9]	68	17	8
Германия, Австрия [10]	66	15	6
Великобритания [11]	64	15	10
Италия [12]	58	13	15
Франция [8]	54	19	9
Санкт-Петербург, Россия	28	8	32

были поражения легких, головного мозга, брюшины, печени и селезенки.

Связанный с кандидемией шок отмечен в 8% случаев. К сожалению, данные о частоте поражения различных органов и систем при кандидемии другими участниками исследования ЕСММ пока не опубликованы. В Италии отмечен септический шок у 17% пациентов с кандидемией [12].

Современные руководства рекомендуют специфическое лечение (применение антимикотиков и удаление всех внутрисосудистых катетеров) всех пациентов с кандидемией [9, 10, 11, 20, 21]. Мы выявили значительное различие частоты назначения противогрибковых препаратов. Установлено, что в Санкт-Петербурге антимикотики получали только 60% пациентов с кандидемией, в то время как в Великобритании – 80%, во Франции – 84%, в Италии – 89%, а в Германии и Австрии – 97% [12, 13, 15, 16].

Кроме того, в Санкт-Петербурге относительно редко (24%) для лечения кандидемии назначали флуконазол. В Великобритании флуконазол получали 48% пациентов, во Франции – 51%, в Германии и Австрии – 69%. Следует отметить, что более токсичный по сравнению с флуконазолом амфотерицин В для лечения больных с кандидемией в Санкт-Петербурге применяли почти так же часто, как и флуконазол (22%), в то время как в других странах – в 2–3 раза реже [13, 15, 16].

Внутрисосудистый катетер удален после выявления кандидемии у 68% обследованных нами пациентов, во Франции – у 50%, в Италии – у 75%, а в Испании – у 44% взрослых и 74% детей [12, 13, 17].

Полученные данные подтверждают мнение других авторов о высокой летальности при кандидемии [4, 11, 18]. В нашем исследовании через 30 сут после выявления кандидемии летальный исход наступил в 49% случаев, в Великобритании – в 27%, в Италии – в 35%, в Германии и Австрии – в 40%, в Испании – в 43%, во Франции – в 45%, в Швеции – в 55% [13, 17]. Причины столь выраженного различия летальности при кандидемии в разных странах требуют дополнительного исследования.

Исследование позволило выявить некоторые факторы, существенно влияющие на летальность. Так, установлено, что летальность при кандидемии у детей существенно ниже, чем у взрослых. Например, в Санкт-Петербурге у детей она составила 25% по сравнению с 54% у взрослых, во Франции соответственно 21 и 45% [8].

Кроме того, некоторые авторы отмечают связь уровня летальности с возбудителями кандидемии. Например, по французским данным, *C. krusei*, *C. tropicalis* и *C. glabrata* ассоциировались с летальностью выше 56%, а *C. albicans* и другие возбудители кандидемии – ниже 42% [13].

Наконец, исследование подтвердило необходимость удаления внутрисосудистого катетера и применения антимикотиков у всех пациентов с кандидемией. Например, по нашим данным, при удалении внутрисосудистого катетера после выявления кандидемии летальность наблюдалась у 35% больных, без удаления – у 92%, а в Великобритании – у 17 и 51% соответственно, [15].

У обследованных нами пациентов, получавших антимикотики, летальность составила 37%, не получавших – 72%.

Заключение

Проведенное исследование показало, что кандидемия является распространенной нозокомиальной инфекцией. Наиболее часто она возникает у больных, находящихся в ОРИТ после хирургических операций, а также у пациентов с новообразованиями. Важные факторы риска развития кандидемии – применение антибиотиков широкого спектра действия и катетеризация центральных сосудов.

Наиболее частые возбудители кандидемии – *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Важными условиями успешного лечения кандидемии являются ранняя диагностика, удаление внутрисосудистых катетеров и адекватная антимикотическая терапия.

Литература

1. Beck Sague C., Jarvis W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993; 167:1247-51.
2. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1526-30.
3. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in

the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27(5): 887-92.

4. Vincent J.L., Anaissie E., Bruining H., et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *J Intensive Care Med* 1998; 24(3):206-16.
5. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection

- in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8):639-44.
6. Sandven P. Epidemiology of candidemia. Rev Iberoam Micol 2000; 17:73-81.
 7. Ronveaux O., Jans B., Suetens C., Carsauw H. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Belgium, 1992–1996. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17(10):695-700.
 8. Grillot R. Epidemiological survey of candidemia in Europe. Mycology Newsletter 1997; 1:11-4.
 9. Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et al. International conference for the development of a consensus on the managements and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43-59.
 10. Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D., et al. Practice Guidelines for the Treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662-78.
 11. Nguyen M.H., Peacock J.E., Tanner D.C., et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995; 155:2429-35.
 12. Tortorano A.M., Viviani M.A., Rigoni A.L., et al. ECMM survey of candidemia in Europe: Report from Italy. Abstract P5-035. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
 13. Grillot R., Faure O., Fruit J., et al. Working group: ECMM prospective epidemiological survey of candidemia in Europe: Report from France (682 cases). Abstract P5-036. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S144.
 14. Klingspor L., Tornquist E., Johansson A., Petrini B., Forsum U., Hedin G. ECMM's survey of candidemia in Europe: Report from Sweden. Abstract P5-044. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S147.
 15. Ainscough S., Barnes R., Gant V., et al. Blood stream infections due to *Candida* species in England and Wales: Data from the ECMM epidemiological survey of candidemia in Europe. Abstract P5-032. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
 16. Bernhardt H., Zimmermann K., Sissolak D., et al. Epidemiological survey on candidemia in Europe: Results of Germany and Austria. Abstract P5-043. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S146.
 17. Peman J., Cercos A., Penalver M.C., et al. Epidemiological survey of candidemia in Spain. Abstract P5-033. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
 18. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun O., Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998; 104:238-45.
 19. Coleman D.C., Rinaldi M.G., Haynes K.A., et al. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. Med Mycol 1998; 36:156-65.
 20. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. Clin Infect Dis 1995; 21:994-6.
 21. Kontoyiannis D.P., Bodey G.P., Mantzoros C.S. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidemia in adults: a meta-analysis. Mycoses 2001; 44 (5):125-35.