

## Прогностические правила для оценки риска инвазивного кандидоза у пациентов в ОРИТ

Веселов А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов  
Эл. почта: Alex.Veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Candida* spp., кандидемия, инвазивный кандидоз, ОРИТ, прогностические правила, ранняя терапия.

Инвазивный кандидоз является исключительно актуальной проблемой для тяжелых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Высокая атрибутивная летальность ассоциирована не только с тяжестью состояния, но и с задержкой терапии, что связано с не всегда доступными или не валированными ранними диагностическими тестами, ограничивающими факторами классических микробиологических исследований и неспецифической клинической картиной, которые не позволяют вовремя заподозрить у пациента системную инфекцию, вызванную *Candida* spp. Разработка прогностических правил, позволяющих идентифицировать больных с высоким или низким риском ИК на основании микробиологических, клинических или клинико-микробиологических характеристик, в такой ситуации является наиболее доступным подходом, который нашёл подтверждение в проспективных исследованиях. В данной статье дана характеристика наиболее распространенных прогностических правил, а также обсуждаются возможные варианты их практического применения.

## Prognostic rules for invasive candidiasis risk assessment in ICU patients

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov  
E-mail: Alex.Veselov@antibiotic.ru

Key words: *Candida* spp., candidemia, invasive candidiasis, ICU, prognostic rules, early therapy.

Invasive candidiasis is an extremely important problem for severe patients in intensive care units. The high rates of attributive mortality are associated not only with the severity of the patient's condition, but also with a delayed therapy due to not always available or not validated early diagnostic tests, limitations of conventional microbiological studies, and a non-specific clinical picture which prevent clinicians from suspecting a systemic *Candida* infection. The development of prognostic rules to identify patients with high or low invasive candidiasis risk based on microbiological and/or clinical characteristics seems to be the most available approach which has been confirmed in the prospective studies. This article describes the common prognostic rules and discusses the possible options of their implementation in clinical practice.

### Актуальность проблемы инвазивного кандидоза в ОРИТ

Среди большого числа потенциальных возбудителей микозов грибы рода *Candida* являются наиболее частой причиной инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Частота кандидемии и инвазивного кандидоза (ИК) в ОРИТ по разным данным варьирует от <1% до >15% и в 10-20 раз превышает таковую среди пациентов, находящихся в отделениях общего профиля [1-3]. Кандидемия приводит к удлинению госпитализации как минимум на 10-13 дней и значительным расходам на ведение пациента, прежде всего, непосредственно на лечение самого сепсиса [4]. Показатели летальности у пациентов в ОРИТ с системными инфекциями, вызванными *Candida* spp., могут достигать 30-60%, с наиболее высокими цифрами в случае септического шока, отсутствия контроля источника инфекции и неадекватной и несвоевременно начатой терапии [5-9]. Отдельные данные говорят о том, что вне ОРИТ ле-

тальность при ИК может быть выше таковой в ОРИТ. Это, в частности, было продемонстрировано в одном из исследований типа «случай-контроль», где вне ОРИТ атрибутивная летальность у пациентов с кандидемией приблизилась к 50%, что, возможно, объясняется большей настороженностью врачей и частотой применения ранней адекватной противогрибковой терапии в ОРИТ [10-11]. Известные факторы риска ИК включают в себя: многолокусную колонизацию *Candida* spp., длительное (≥4 дней, чаще >7 дней) пребывание в ОРИТ, парентеральное питание, применение антибиотиков широкого спектра, центральных венозных катетеров (ЦВК) или других устройств/материалов, а также хирургические вмешательства на органах брюшной полости [12-14]. Колонизация грибами рода *Candida* является независимым фактором риска ИК в ОРИТ и сопровождается ростом летальности у разных категорий тяжелых пациентов [15-16], поэтому оценка ко-

лонизации при решении вопроса о раннем начале терапии является важным компонентом подходов к определению риска развития ИК у пациентов в ОРИТ. Необходимость ранних прогностических и диагностических мероприятий обусловлена повышением летальности при ИК, в частности, если ранняя терапия начата позже 12-24 часов с момента взятия образца крови для культурального исследования, показавшего положительный результат [17-18]. Однако, начало терапии на основании результатов микробиологического исследования, хотя и является «золотым стандартом», часто требует отсрочки на 48-72 часа, что связано с разной скоростью роста культур в зависимости от вида или микробной нагрузки, а также с низкой чувствительностью методики в целом (30-50%). В связи с этим, стратегия принятия решения о раннем начале терапии в клинической практике чаще основана на применении так называемых прогностических правил (ПП) и ранних диагностических тестов [19-20].

Среди ранних диагностических тестов необходимо упомянуть, прежде всего, определение (1-3)- $\beta$ -D-глюкана, представляющего собой компонент клеточной стенки грибов рода *Candida* и ряда других микромицетов. При развитии ИК достижение пороговых значений (1-3)- $\beta$ -D-глюкана происходит достаточно быстро, однако тест не является специфичным для *Candida* spp. Пограничное диагностическое значение, равное 80 пг/мл (как указано производителем) у пациентов в ОРИТ, может быть выше, что было показано в ряде работ [21-22]. Одним из ограничивающих факторов является риск получения ложноположительных результатов, связанных, например, с применением диализа с целлюлозными мембранами, внутривенным введением альбуминов, иммуноглобулинов, терапией амоксициллином/клавуланатом или пиперациллином/тазобактамом, и, как ни парадоксально, бактериемией. Чувствительность и специфичность этого теста составляют 57-97% и 56-93% соответственно. Принимая во внимание относительно низкую частоту ИК у пациентов без нейтропении, данный тест может использоваться для исключения диагноза ИК [23]. Определение антигена маннана (полисахарид клеточной стенки), а также антител к нему, являются специфичными в отношении *Candida* spp. тестами, однако их чувствительность варьирует. По данным метаанализа, наиболее высокая чувствительность и специфичность обнаруживаются при комбинированном определении уровней антигена и антител (83% и 86% соответственно) в отношении *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* [24]. Ещё одним подходом, положительно зарекомендовавшим себя в комбинации с определением (1-3)- $\beta$ -D-глюкана для диагностики кандидемии и в качестве маркера для начала эмпирической терапии в ОРИТ, является определение антител к ростовым трубкам *C. albicans* (CATGA), демонстрирующее высокую чувствительность и специфичность, которые достигают 100% [25, 26]. Определение ДНК *Candida* spp. с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, однако методика требует стандартизации и изучения в крупных проспективных исследованиях [27]. Технологии, позволяющие работать с цельной кровью без необходимости выделения чистой культуры, например, T2Candida® [28], являются действительно уникальными, хотя ещё не изученными в больших популяциях и недоступными для большинства клиник, но которые могут существенно сократить время на постановку диагноза кандидемии и уменьшить объём ненужной терапии.

Учитывая, что риск ИК в большинстве обычных ОРИТ, как правило, находится в пределах 1-2%, применение диагностических тестов, которые сами по себе обладают относительно низкой чувствительностью, обуславливает необходимость создания и применения ПП, которые являются ключевой составляющей оценки вероятности ИК у тяжелых пациентов в ОРИТ. Несмотря на то, что на текущий момент разработано немало число ПП [14, 29-36], хотелось бы выделить несколько из них, представляющих наибольшее практическое значение у пациентов в ОРИТ.

### Обзор ключевых прогностических правил

Условно все ПП могут быть разделены на три группы: (1) основанные на оценке только микробиологических параметров; (2) основанные на оценке только клинических характеристик; и (3) включающие оценку и микробиологических, и клинических данных. Помимо этого, ПП могут быть отнесены к двум категориям: (а) с высокой чувствительностью – ПП, обязательным компонентом которых является оценка колонизации *Candida* spp., и (б) с высокой специфичностью – ПП, включающие оценку только клинических характеристик, в той или иной степени специфичных для пациентов с ИК.

#### Основанные на микробиологических критериях

Методики, базирующиеся на оценке только микробиологических параметров, включают в себя **индекс колонизации *Candida* (ИКК)** и **скорректированный индекс колонизации *Candida* (СИКК)**. Pittet и соавт. [14] в 1989 г. предприняли попытку количественной оценки тяжести колонизации *Candida* spp. и её корреляции с риском развития инфекции у пациентов хирургических ОРИТ. Под выраженной колонизацией подразумевалось выделение *Candida* spp. из  $\geq 3$  образцов из одного или нескольких локусов в течение  $\geq 2$  подряд дней скрининга. В данном одноцентровом исследовании пациенты были разделены на две группы: «инфекция» (n=11) и «колонизация» (n=18). В группе «инфекция» авторам удалось выделить 3 показателя, которые достоверно различались с группой «колонизация»: более высокий балл по шкале APACHE II на момент поступления, более продолжительная антибактериальная терапия и более тяжёлая колонизация *Candida* spp. Согласно логистическому регрессионному анализу, оценка по шкале APACHE II и тяжесть колонизации были независимыми предикторами инфекции, вызванной *Candida* spp. Под ИКК подразумевалось соотношение числа локусов (кроме крови), колонизированных *Candida* spp., к общему числу исследованных локусов; СИКК рассчитывался как произведение ИКК на соотношение числа локусов с выраженной колонизацией *Candida* spp. к общему числу колонизированных локусов (Таблица 1). ИКК в группе «инфекция» был равен 0,7 в сравнении с 0,47 в группе «колонизация» (p<0,01). Среднее значение СИКК в группе «колонизация» было равно 0,16, в то время как в группе «инфекция» – 0,56 (p<0,01). Пограничные значения  $\geq 0,5$  для ИКК и  $\geq 0,4$  для СИКК смогли идентифицировать всех пациентов с инфекцией, вызванной *Candida* spp.

К сожалению, данное ПП не изучалось в крупных проспективных исследованиях, а ряд небольших работ различного дизайна сопровождались противоречивыми выводами в отношении практического значения изолированного применения этого ПП [5, 37], которое не оценивает каких-либо факторов со стороны пациента, кроме самой колонизации. Тем не менее,

Таблица 1. Индекс колонизации *Candida* spp. и скорректированный индекс колонизации *Candida* spp.

Модель	Компоненты	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	ОПЗ
ИКК	Общее число локусов (кроме крови), колонизированных <i>Candida</i> spp., <u>разделенное</u> на общее число исследованных локусов	≥0,5	100	100	66	100
СИКК	ИКК, <u>умноженный</u> на соотношение числа локусов с выраженной колонизацией <i>Candida</i> spp. к общему числу колонизированных локусов	≥0,4	100	100	100	100

ОПЗ – отрицательное прогностическое значение; ППЗ – положительное прогностическое значение.

результаты отдельных сравнительных исследований указывают на большую прогностическую способность ИКК для диагностики интраабдоминального кандидоза у пациентов высокого риска [38]. Hall и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты одноцентрового ретроспективного исследования, включавшего 101 пациента с тяжёлым острым панкреатитом. Частота ИК составила 17,8%. Из трех оцениваемых ПП (ИКК, правило Ostrosky-Zeichner и «Candida score»), ИКК оказался наиболее точным подходом для определения пациентов с тяжёлым панкреатитом, имеющих риск ИК, хотя авторы отметили низкую чувствительность метода [39].

#### Основанные на клинических критериях

Ostrosky-Zeichner и соавт. [33] провели многоцентровое ретроспективное исследование у 2890 пациентов в терапевтических и хирургических ОРИТ. Было зарегистрировано 88 случаев ИК (84 подтверждённых). В процессе идентификации факторов риска было сформулировано несколько вариантов ПП, которые были проанализированы в отношении чувствительности, специфичности, ППЗ и ОПЗ, и на основании которых было сформулировано ПП, получившее название «оригинального» (Таблица 2). В дальнейшем этой исследовательской группой были изучены возможности усовершенствования данного ПП, результатом чего стала публикация 2011 г. [35], в которой авторы представили сравнительный анализ ряда измененных вариантов оригинального ПП и выбрали наиболее подходящее по показателям ПП (в данной работе вариант «D»). Оно включало в себя следующие критерии: искусственная вентиляция лёгких в течение минимум 48 часов плюс применение антибиотиков плюс ЦВК в сочетании как минимум с одним из следующих дополнительных факторов риска: любое хирургическое вмешательство, панкреатит, полное парентеральное питание (ППП), любой диализ, терапия кортикостероидами и другая иммуносупрессивная тера-

пия. Для данного правила чувствительность, специфичность, ППЗ и ОПЗ составили 50%, 83%, 10% и 97% соответственно. Данный вариант ПП был применим для 18% исследованной популяции (n=597) при сохранении частоты развития ИК на уровне 10%. При внешней валидации ПП в одном из центров США была получена более высокая чувствительность (66-74%), но более низкая специфичность (61%) [40]. С другой стороны, валидация этого ПП в четырех ОРИТ Австралии сопровождалась более приближенными к оригинальным чувствительности (47%) и специфичности (79%) [41]. Данное ПП наиболее пригодно в ситуациях, когда невозможно оценить колонизацию в микробиологической лаборатории или когда, по мнению врача, ожидание этих результатов может повлиять на клинический исход.

#### Основанные на клинических и микробиологических критериях

Данная категория представляется наиболее важной, т.к. позволяет объединить в себе специфические клинические критерии и оценить наличие у пациента колонизации *Candida* spp., но что может потребовать дополнительного времени для оценки.

Среди этих ПП необходимо выделить «Candida score», разработанное Leon и соавт. [32] на основании результатов многоцентрового исследования, в которое было включено 1699 пациентов в ОРИТ. С помощью многофакторного анализа были определены факторы риска, которые независимо были связаны с подтверждённой инфекцией, вызванной *Candida* spp., и которые включали в себя хирургическое вмешательство при поступлении в ОРИТ, ППП, тяжёлый сепсис и колонизацию *Candida* spp. более чем одного локуса. Для расчета «Candida score» каждый из перечисленных факторов риска оценивается в 1 балл, за исключением сепсиса, который оценивается в 2 балла (Таблица 3). Если сумма баллов ≥3,

Таблица 2. Прогностическое правило Ostrosky-Zeichner и соавт. (оригинальный и измененный варианты)

Модель	Компоненты	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	ОПЗ
<b>Пациенты в ОРИТ ≥4 дней И</b>					
Ostrosky-Zeichner, 2007 (оригинальное)	Системная антибактериальная терапия И ЦВК (день 1-3) <b>ПЛЮС</b> два из следующего: ППП (день 1-3), диализ (день 1-3), обширное хирургическое вмешательство (день -7-0), панкреатит (день -7-0), терапия кортикостероидами (день -7-3), другая иммуносупрессивная терапия (день -7-0).	27	93	13	97
Ostrosky-Zeichner, 2011 (измененное)	Искусственная вентиляция лёгких И антибиотики широкого спектра И ЦВК (день 1-3) <b>ПЛЮС</b> одно из следующего: ППП (день 1-3), диализ (день 1-3), обширное хирургическое вмешательство (день -7-0), панкреатит (день -7-0), терапия кортикостероидами (день -7-3), другая иммуносупрессивная терапия (день -7-0).	50	83	10	97

ОПЗ – отрицательное прогностическое значение; ППЗ – положительное прогностическое значение; ППП – полное парентеральное питание; ЦВК – центральный венозный катетер.

Таблица 3. Прогностическое правило «Candida score»

Показатель	Оценочный балл	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	ОПЗ
Тяжёлый сепсис	2	81	74	16	98
Хирургическое вмешательство	1				
Полное парентеральное питание	1				
Колонизация <i>Candida</i> spp. >1 локуса	1				
<b>Сумма баллов <math>\geq 3</math> указывает на высокий риск ИК</b>					

ОПЗ – отрицательное прогностическое значение; ППЗ – положительное прогностическое значение.

то в таком случае можно оценить вероятность развития ИК с чувствительностью 81% и специфичностью 74%. В 2009 г. были опубликованы результаты валидации этого ПП в проспективном исследовании, проведенном в крупной когорте пациентов ( $n=1107$ ), где «Candida score» превзошел ИКК в прогнозировании ИК с 7-го дня пребывания в ОРИТ (показатели площади ROC-кривой 0,77 vs. 0,63 соответственно) [42]. В многоцентровом, проспективном, когортном исследовании в ОРИТ Франции авторы показали возможность применения «Candida score» в качестве методики для дифференциации пациентов с тяжёлым сепсисом или септическим шоком, у которых было бы оправдано назначение ранней противогрибковой терапии (>3 баллов), от пациентов, у которых вероятность ИК крайне низка [43]. Кроме того, Bruyere и соавт. [44] в 4-летнем проспективном исследовании показали возможность применения «Candida score» для отбора пациентов в ОРИТ, у которых была бы оправдана эмпирическая терапия эхинокандинами при подозрении на ИК, а Umberger и соавт. [45] указали на возможность применения «Candida score» в качестве скринингового метода при подозрении на кандидемии у нехирургических пациентов с сепсисом.

Отдельно хотелось бы выделить клинико-микробиологическое ПП, предложенное в 2016 г. Playford и соавт. [46], в котором впервые была сделана попытка разделить всех пациентов не на две (наличие или отсутствие риска), а на три группы – с высоким, средним или низким риском развития ИК. Это было самое крупное из проведенных проспективных исследований в ОРИТ с целью оценки риска возникновения ИК, включавшее 6685 последовательных пациентов без нейтропении, которые находились в ОРИТ  $\geq 72$  часов. ИК был подтвержден у 96 (1,43%) пациентов. Созданная авторами прогностическая модель оценки риска на основании 10 независимых переменных, связанных с развитием ИК, позволила выделить 3 когорты пациентов в зависимости от степени риска: высокий риск –  $\geq 6$  баллов (частота ИК – 11,7%), умеренный риск – 3-5 баллов (частота ИК – 1,46%) и низкий риск –  $\leq 2$  баллов (частота ИК – 0,24%) (Таблица 4). Обращает на себя внимание использование относительно большого числа оцениваемых параметров, частота встречаемости которых может варьировать в гетерогенной популяции пациентов в ОРИТ, однако их число позволяет с большой вероятностью идентифицировать пациентов группы высокого риска, не включая в ряде случаев в оценку результаты микробиологического исследования, что позволяет сэкономить время при принятии решений. Данное ПП, безусловно, требует дальнейшей валидации, однако представляется перспективным.

Таблица 4. Прогностическое правило Playford и соавт.

Пациенты без нейтропении в ОРИТ $\geq 72$ часов		
Показатель (каждый равен 1 баллу)	ОР (95%-ый ДИ)	p
Выделение <i>Candida</i> spp. из мочи	2,4 (1,58-3,63)	<0,0001
Карбапенемы или тигециклин	2,33 (1,47-3,69)	<0,0001
Полное парентеральное питание	2,24 (1,4-3,58)	0,001
Выделение <i>Candida</i> spp. из ротоглотки	2,2 (1,29-3,81)	0,004
Экстренная операция на органах брюшной полости / печени / желчных путях	2,06 (1,17-3,63)	0,01
Госпитализация в ОРИТ из операционной, отделения неотложной помощи, другого стационара	1,96 (1,14-3,33)	0,015
Цефалоспорины III или IV поколения	1,94 (1,29-2,92)	0,001
Гемотрансфузии	1,83 (1,18-2,83)	0,007
Центральный венозный катетер	1,76 (1,15-2,69)	0,009
Высокая доза кортикостероидов (преднизолон $\geq 50$ мг/сут)	1,43 (0,93-2,18)	0,1
<b>Группы риска:</b>		
Высокий	$\geq 6$ баллов (ППЗ – 11,7; ОПЗ >99)	
Умеренный	3-5 баллов (ППЗ – 1,46; ОПЗ >99)	
Низкий	$\leq 2$ баллов (ППЗ – 0,24; ОПЗ >99)	

ОПЗ – отрицательное прогностическое значение; ОР – отношение рисков; ППЗ – положительное прогностическое значение. Показатели расположены по мере снижения значения ОР (сверху вниз).

## Практические аспекты применения ПП

Ограниченная доступность одних и несовершенство других методик для быстрой и точной диагностики ИК оставляет клиницисту возможность оперировать только факторами риска, клиническими симптомами и отдельными диагностическими показателями при оценке вероятности развития ИК у конкретного пациента. Влияние своевременного начала адекватной терапии на показатели летальности у таких пациентов диктует необходимость разработки подходов, которые помогли бы с той или иной вероятностью как заподозрить у пациента ИК, так и выявить пациентов, у которых противогрибковая терапия не требуется. Таким подходом при решении вопроса о ранней терапии является применение ПП, как для идентификации риска развития ИК, так и для его динамической оценки у пациентов в ОРИТ. Учитывая, что в нашей стране пока труднодоступны серологические тесты для ранней диагностики кандидемии и ИК, а культуральное исследование крови характеризуется низкой чувствительностью и требует нескольких дней для получения результата, адекватная оценка факторов риска при решении вопроса о начале, модификации или отмене ранней терапии является необходимым компонентом ведения пациентов в ОРИТ. Применение ПП, обладающих различной чувствительностью и специфичностью, часто приводит к определенному диссонансу при принятии решений: ПП с наиболее высокой чувствительностью, например, ИКК, увеличивают число пациентов, которым назначается ненужная терапия, в то время как ПП с более высокой специфичностью потенциально могут пропустить пациентов, которым было бы необходимо назначение ранней терапии [47, 48]. Отметим, что большинство ПП обладает относительно невысокими ППЗ, которые практически реализуемы только

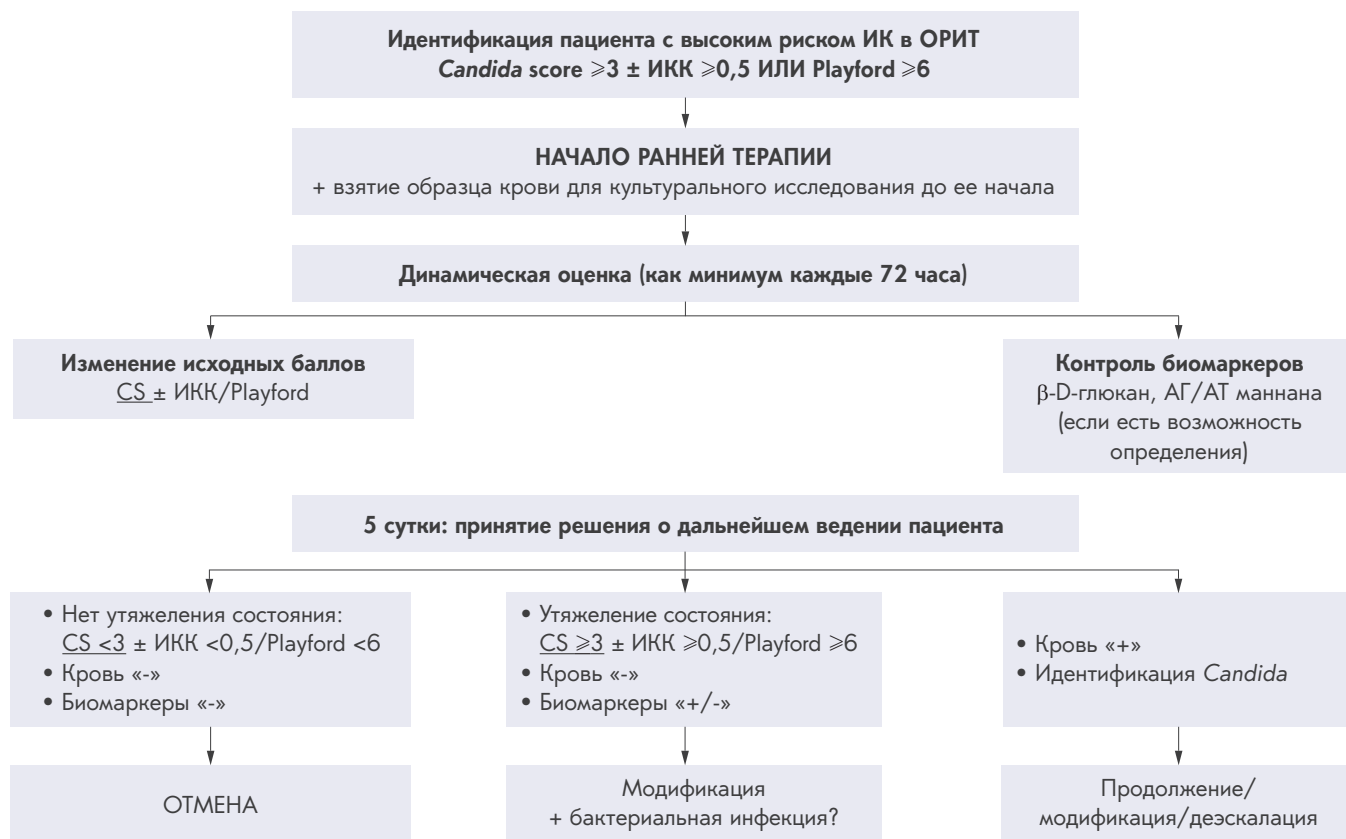
в стационарах с высокой частотой ИК (>10%), однако высокие ОПЗ, применимость которых, в частности, для «Candida score», изучалась в многоцентровом проспективном исследовании [42], позволяют чётко указать на пациентов, которым не требуется назначение ранней противогрибковой терапии. Действительно, роль высокого ОПЗ трудно переоценить, т.к. это обуславливает возможность выявления пациентов, имеющих низкую вероятность развития ИК, что может снизить затраты на терапию, избежать появления НЯ и предотвратить селекцию резистентных штаммов *Candida spp.* [49]. Именно в ОРИТ необоснованное применение противогрибковых препаратов, к сожалению, имеет место в большом проценте случаев, что, в частности, можно объяснить обеспокоенностью клиницистов рисками для пациента в условиях ограниченных возможностей для диагностики ИК. В исследовании Tascini и соавт. [50] было показано, что у пациентов в ОРИТ частота назначения ранней терапии составила 35/91 (39%) в сравнении с 29/118 (25%) у пациентов в палатах общего профиля.

Следует отметить, что в отдельных статьях, обзорах и рекомендациях разного уровня авторами приводятся измененные варианты описанных ПП, которые могут включать лишь отдельные критерии, или же не включать полный перечень исходно оцениваемых параметров, а также учитывать измененные показатели, как, например, количество дней пребывания пациента в ОРИТ или общее количество возможных факторов

риска ИК [51, 52]. Так, например, в ретроспективном исследовании Kawano и соавт. [53] оценка по шкале SOFA (в меньшей степени) и простая сумма классических факторов риска (терапия антибиотиками широкого спектра, ППП, терапия кортикостероидами, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, возраст >70 лет и др.) использовались в качестве прогностической модели, с помощью которой оценивался риск развития ИК в ОРИТ.

Предпринимаются попытки создания ПП для прогнозирования неэффективности ранней терапии ИК, например, флуконазолом [54], а также для прогнозирования вероятности развития ИК, вызванного нечувствительными к флуконазолу штаммами [55]. Эти подходы требуют дополнительной оценки их пригодности, но, несомненно, важны с практической точки зрения, учитывая изменение спектра возбудителей ИК, а также вторичную резистентность *Candida spp.* к азолам [56].

Важное предположение, учитывая все вышесказанное, было сформулировано в работе Guillamet и соавт. [57], которые попытались создать и валидировать в своём ОРИТ клиническое ПП для госпитализированных пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком, и которое было успешно создано с показателями эффективности, превышающими таковые других ПП. Авторы закономерно предполагают, что, возможно, всем крупным ОРИТ с высокой частотой ИК следует разработать и валидировать собственные ПП, принимая во



**Рисунок 1.** Вариант алгоритма применения ПП и решения вопроса о ранней терапии у пациентов с подозрением на ИК в ОРИТ

*Примечание.* В данном алгоритме из приведенных ПП следует отдать предпочтение «Candida score». ИКК может использоваться как дополнение к «Candida score», повышая вероятность выявления высокого риска. При использовании клиничко-микробиологического правила Playford и соавт. следует принять во внимание отсутствие его валидации в гетерогенных когортах пациентов за пределами страны проведения исходного исследования [Австралия]

внимание специфику пациентов, особенности терапии и диагностические возможности.

Говоря о стратегиях применения ПП, необходимо отметить 3 клинических ситуации у пациентов в ОРИТ, которые сопровождаются высокой вероятностью ИК, и при которых обязательно показано профилактическое применение противогрибковых препаратов: (а) несостоятельность анастомоза после абдоминального хирургического вмешательства; (б) одна или несколько релапаротомий в рамках одной госпитализации; и (в) острый некротизирующий панкреатит. В перечисленных ситуациях профилактика приводит к достоверному снижению частоты ИК и атрибутивной летальности [58-60]. Именно этим пациентам в ОРИТ должно быть уделено особое внимание с динамической оценкой состояния с помощью ПП или доступными методиками оценки биомаркеров. На текущий момент применение «*Candida score*», учитывая достаточный объём данных по валидации, может быть основным ПП при решении вопроса о ранней терапии. Доступность серологической диагностики, особенно определение (1-3)- $\beta$ -D-глюкана, как наиболее изученного в популяции пациентов в ОРИТ, было бы значимым подспорьем в решение

вопроса о начале ранней терапии и, учитывая его высокое ОПЗ, в принятии решения об её отмене или деэскалации [61-62]. Представляется оправданным выбор 5-го дня с момента начала ранней терапии и получения образцов крови для культурального исследования в качестве точки принятия решения об отмене или модификации лечения, принимая во внимание возможность получения к этому моменту данных из микробиологической лаборатории, а также результаты исследования Vailly и соавт. [63], в котором было показано, что у взрослых пациентов без нейтропении, у которых имеется подозрение на ИК или подтвержденная инфекция, вызванная *Candida spp.*, деэскалация терапии после 5-го дня не приводит к увеличению 28-дневной летальности, но сопровождается снижением потребления противогрибковых препаратов. В связи с этим, хотелось бы ещё раз подчеркнуть, что стратегия снижения потребления системных антимикотиков и максимально возможное использование деэскалации являются ключевыми компонентами политики применения противогрибковых препаратов, особенно у пациентов в ОРИТ. Для этой цели ПП являются очень важным компонентом ведения тяжёлых больных с подозрением на ИК.

## Литература

- Petri M., Konig J., Moecke H., et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med.* 1997;23:317-325.
- Vincent J., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-2329.
- Bougnoux M., Kac G., Aegerter P., et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34:292-299.
- Bloos F., Bayer O., Sachse S., et al. Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care.* 2013;28:2-8.
- Blumberg H., Jarvis W., Soucie J., et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.* 2001;33:177-186.
- Rangel-Frausto M., Wiblin T., Blumberg H., et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1999;29:253-258.
- Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1930-1945.
- Garroute-Orgeas M., Timsit J., Tafflet M., et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1118-1126.
- Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309-317.
- Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K., et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1172-1177.
- Falagas M., Apostolou K., Pappas V. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:419-425.
- Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685-702.
- Charles P., Dalle F., Aube H., et al. *Candida spp.* colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2005;31:393-400.
- Pittet D., Monod M., Suter P., Frenk E., Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751-758.
- Moore E., Padiglione A., Wasiak J., Paul E., Cleland H. *Candida* in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res.* 2010;31(2):257-263.
- Lahmer T., Messer M., Mayr U., et al. Fungal "colonisation" is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. *Mycopathologia.* 2015;179(1-2):63-71.
- Garey K., Rege M., Pai M., et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:25-31.
- Morrell M., Fraser V., Kollef M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-3645.
- Playford E., Webster A., Sorrell T., Craig J. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically-ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:628-638.
- Rouzé A., Loridan S., Poissy J., et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1668-1677.
- Jajikal S., Vazquez J., Swanson R., Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012;55:521-526.
- Poissy J., Sendid B., Damiens S., et al. Presence of *Candida* cell wall derived polysaccharides in the sera of intensive care unit patients: relation with candidaemia and *Candida* colonisation. *Crit Care.* 2014;18:R135.
- Karageorgopoulos D., Vouloumanou E., Ntziora F., et al. b-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:750-770.
- Mikulska M., Calandra T., Sanguinetti M., Poulain D., Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14:R222.
- Martínez-Jiménez M., Muñoz P., Valerio M., et al. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2354-2361.
- Martínez-Jiménez M., Muñoz P., Valerio M., Vena A., Guinea J., Bouza E. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3107-3115.
- Nguyen M., Wissel M., Shields R., et al. Performance of *Candida* real-time

- polymerase chain reaction, b-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1240-1248.
28. Beyda N., Alam M., Garey K. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77:324-326.
  29. Dupont H., Bourichon A., Paugam-Burtz C., Mantz J., Desmonts J. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31:752-757.
  30. Michalopoulos A., Geroulanos S., Mentzelopoulos S. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest*. 2003;124:2244-2255.
  31. Paphitou N., Ostrosky-Zeichner L., Rex J. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: Approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*. 2005;43:235-243.
  32. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730-737.
  33. Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J., et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:271-276.
  34. Shorr A., Tabak Y., Johannes R., et al. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Crit Care*. 2009;13(5):R156.
  35. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P., Shoham S., et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses*. 2011;54:46-51.
  36. Shahin J., Allen E., Patel K., et al. Predicting invasive fungal disease due to *Candida* species in non-neutropenic, critically ill, adult patients in United Kingdom critical care units. *BMC Infect Dis*. 2016;16:480.
  37. Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P., et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2004;32:2443-2449.
  38. León C., Ostrosky-Zeichner L., Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40:808-819.
  39. Hall A., Poole L., Renton B., et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care*. 2013;17:R49.
  40. Hermesen E., Zapapas M., Maiefski M., et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care*. 2011;15:R198.
  41. Playford E., Lipman J., Kabir M., et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:2141-2145.
  42. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37:1624-1633.
  43. Leroy G., Lambiotte F., Thevenin D., et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care*. 2011;1:50.
  44. Bruyère R., Quenot J., Prin S., et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis*. 2014;14:385.
  45. Umberger R., Garsee K., Davidson B., et al. The Utility of the *Candida* Score in Patients With Sepsis. *Dimens Crit Care Nurs*. 2016;35(2):92-98.
  46. Playford E., Lipman J., Jones M., et al. Problematic Dichotomization of Risk for Intensive Care Unit (ICU)-Acquired Invasive Candidiasis: Results Using a Risk-Predictive Model to Categorize 3 Levels of Risk From a Multicenter Prospective Cohort of Australian ICU Patients. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1463-1469.
  47. Eggimann P., Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:465-469.
  48. Eggimann P., Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med*. 2014;40:1429-1448.
  49. van Engen A., Casamayor M., Kim S., Watt M., Odeyemi I. "De-escalation" strategy using micafungin for the treatment of systemic *Candida* infections: budget impact in France and Germany. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:763-774.
  50. Tascini C., Sozio E., Salini N., et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients in intensive care units as compared to internal medicine wards. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(2):153-154.
  51. Bassetti M., Peghin M., Timsit J. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(Suppl. 2):ii13-ii22.
  52. Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations. Klimko N.N., ed. 2nd Edition. M.: Farmtek, 2015. 96 p. Russian. (Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н. Климко. 2 изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. 96 с.)
  53. Kawano Y., Togawa A., Nakamura Y., et al. Prognostic factors for candidaemia in intensive care unit patients: a retrospective analysis. *Singapore Med J*. 2017;58(4):196-200.
  54. Ostrosky-Zeichner L., Harrington R., Azie N., et al. A Risk Score for Fluconazole Failure among Patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5).pii:e02091-16.
  55. Cuervo G., Puig-Asensio M., Garcia-Vidal C., et al. A simple prediction score for estimating the risk of candidaemia caused by fluconazole non-susceptible strains. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):684.e1-9.
  56. Arendrup M.C. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*. 2013;60(11):B4698.
  57. Guillamet C., Vazquez R., Micek S., Ursu O., Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30(4):715-720.
  58. Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C., et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002;137:1341-1346.
  59. Montravers P., Dupont H., Gauzit R., et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006;34:646-652.
  60. Bassetti M., Leon C., Timsit J. Are prophylactic antifungals in highly colonized patients safe and effective? *Intensive Care Med*. 2015;41:1336-1339.
  61. Tissot F., Lamothe F., Hauser P., et al.  $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1100-1109.
  62. Posteraro B., Tumbarello M., De Pascale G., et al. (1,3)- $\beta$ -d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(8):2262-2269.
  63. Bailly S., Leroy O., Montravers P., et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1931-1940.