



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчик Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)

Козлова О.П.^{1,2}, Хостелиди С.Н.^{1,2}, Смирнов С.А.³, Сатурнов А.В.³, Машкевич И.Р.^{1,2}, Рысев А.В.⁴, Пичугина Г.А.⁴, Богомолова Т.С.^{1,2}, Выборнова И.В.^{1,2}, Васильева Н.В.^{1,2}, Лобзин Ю.В.¹, Клишко Н.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Софья Николаевна Хостелиди
Эл. почта: sofianic@mail.ru

Ключевые слова: *Candida* spp., *Candida albicans*, антимикотическая терапия, инвазивный кандидоз, кандидоз, микотический перитонит, перитонит, противогрибковые лекарственные средства, эхинокандины.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Представлены два клинических случая кандидозного перитонита у пациентов на фоне перфорации кишечника и неоднократной лапаротомии. В период 2020–2023 гг. в регистр больных инвазивным кандидозом на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова были включили 42 пациента с перитонитом из 5 стационаров России. Установлено, что основными факторами риска развития заболевания были: применение антибиотиков широкого спектра действия (100%), использование сосудистых катетеров (95%), полное парентеральное питание (81%), повторные операции на органах брюшной полости (69%), сопутствующий сепсис (69%) и бактериемия (50%), повторные перфорации органов желудочно-кишечного тракта (43%), онкопатология (36%), инфицированный панкреонекроз (26%). Преимущественно возбудителями кандидоза были *C. albicans* (50%), *C. glabrata* (14%) и *C. parapsilosis* (7%). Профилактическое лечение флуконазолом получили 45% пациентов. Эмпирическую терапию проводили у 52% больных (триазолы – 38%, эхинокандины – 14%). После получения результатов микробиологического исследования антимикотическая терапия впервые была назначена 3% пациентов (эхинокандины – 100%). Выживаемость пациентов на 30 сутки составила 66%.

Review

Candida spp. peritonitis (clinical cases, register analysis and literature review)

Kozlova O.P.^{1,2}, Khostelidi S.N.^{1,2}, Smirnov S.A.³, Saturnov A.V.³, Mashkevich I.R.^{1,2}, Rysev A.V.⁴, Pichugina G.A.⁴, Bogomolova T.S.^{1,2}, Vybornova I.V.^{1,2}, Vasilieva N.V.^{1,2}, Lobzin Yu.V.¹, Klimko N.N.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² Kashkin Research Institute of Medical Mycology at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russia

Contacts:
Sofia N. Khostelidi
E-mail: sofianic@mail.ru

Key words: *Candida* spp., *Candida albicans*, antimycotic therapy, invasive candidiasis, candidiasis, mycotic peritonitis, peritonitis, echinocandins.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

We present a case of fungal peritonitis in a patient secondary to intestinal perforation and repeated laparotomy. An analysis of data from the register of patients with invasive candidiasis is also presented. In the study were included 42 patients with candida peritonitis. The risk factors: antibiotics (100%), vascular catheters (95%), total parenteral nutrition (81%), repeated abdominal surgery (69%), sepsis (69%), bacteremia (50%), repeated perforations on the gastrointestinal tract (43%), oncopathology of the gastrointestinal tract (36%), infected pancreatic necrosis (26%). The etiology agents were *C. albicans* (50%), *C. glabrata* (14%), *C. parapsilosis* (7%). 45% of patients received prophylactic treatment (100% fluconazole). Empirical therapy was carried out by 52% of patients (triazoles – 38%, echinocandins – 14%). After receiving the results of the microbiological study, 3% of patients began to receive antifungal therapy (echinocandins). The 30 days overall survival rate was 66%.

Введение

Инвазивный кандидоз (ИК) является наиболее распространенной инфекцией среди инвазивных микозов. Глобальные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ИК увеличивается ежегодно. Эти сведения различаются в зависимости от экономического статуса стран и в среднем составляют 3–5 на 100 000 человек в общей популяции, что соответствует 1–2% от всех госпитализаций [1]. Ежегодная заболеваемость ИК, по оценкам международных экспертов, составляет ~ 750 000 случаев в год [2]. Клинические наблюдения показывают, что 60% случаев регистрируют в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля, реже в отделениях онкогематологии, трансплантации органов и тканей (13–18%) [2, 3]. По данным европейских исследователей ежедневно диагностируется примерно 79 случаев ИК, с кумулятивной частотой 7,07/1000 госпитализаций в ОРИТ и общим коэффициентом смертности 42% [4, 5]. В России заболевание встречается с частотой 2,49/1000 госпитализаций, а летальность достигает 47% [6].

Микотический перитонит, вызванный *Candida spp.*, является одной из форм ИК. Распространенность его составляет от 5% до 30% в различных ОРИТ и в среднем соответствует 1,15/100 000 человек в год [2, 7]. На долю кандидозного перитонита приходится 3–12% от всех случаев ИК [8, 9]. Отсутствие микологической настороженности врачей и отсроченная диагностика перитонита, обусловленного *Candida spp.*, приводит к высоким показателям смертности до 25–60% [10], а в отдельных группах больных до 80% [11]. Несмотря на общие успехи в системе здравоохранения, а также разработку и внедрение в практику новых антифунгальных препаратов, показатели смертности при ИК и микотическом перитоните существенно не улучшились. В связи с этим авторы данного исследования посчитали необходимым дополнительно привлечь внимание к проблеме и обобщить актуальные вопросы, лежащие в основе ведения взрослых пациентов с микотическим перитонитом, вызванным *Candida spp.*

Цель исследования – провести оценку факторов риска, этиологии, клинических проявлений и результатов лечения интраабдоминального кандидоза в стационарах России.

Материалы и методы

На базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Микологического референс-центра и НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина создан регистр больных ИК. В настоящее время в регистре приведено более 150 различных показателей, которые учитывали при наблюдении за пациентами. Данные показатели включали информацию об истории развития заболевания, анамнез жизни пациентов, наличие и отсутствие возможных факторов риска для разви-

тия ИК, результаты инструментального и лабораторного обследования, а также данные о проводимой антимикотической терапии, хирургическом лечении и выживаемости больных.

По данным регистра в период 2020–2023 гг. микотический перитонит, вызванный *Candida spp.*, диагностировали у 42 пациентов из многопрофильных учреждений здравоохранения России. Для постановки диагноза кандидозного перитонита использовали критерии EORTC/MSG (2020 г.) [3, 4], основанные на выявлении возбудителя в интраабдоминальной жидкости. В процессе наблюдения за пациентами использовали общие клинические лабораторные тесты, инструментальные и микробиологические исследования. Для проведения статистического анализа применяли непараметрические методы обработки данных, оценку выживаемости методом Каплана-Маера.

В статье также описаны клинические случаи кандидозного перитонита, развившегося на фоне перфорации кишечника, осложненные абдоминальным сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности.

Авторы провели анализ данных научной литературы в базах PubMed (на июнь 2023 г.), ClinicalKey (на июнь 2023 г.) и eLIBRARY.RU (на июнь 2023 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Candida spp.*, *candidosis*, *candidiasis*, *peritonitis*, *invasive candidiasis*, *mycotic peritonitis*.

Описание клинического случая №1

Больной Л., 43 года, 10.05.2023 г. поступил в тяжелом состоянии в хирургическое ОРИТ Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ). Пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в области послеоперационных ран, сухость во рту, дискомфорт от зондов и дренажей, а также повышение температуры тела до 38,5°C.

При объективном осмотре состояние тяжелое, стабильное. Температура тела 36,6°C. Сознание ясное, адекватное. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности. Дыхание самостоятельное. Над легочными полями дыхание жесткое, проводится во все отделы. Гемодинамика стабильная. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов не выслушивали. Артериальное давление (АД) – 125/75 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100/мин. Живот не вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы сомнительные. Тяжесть соматического состояния по шкале SOFA – 3 балла.

Анамнез заболевания: 08.05.2023 г. в результате несчастного случая получил проникающее ранение в живот. Был экстренно госпитализирован в центральную районную больницу по месту жительства, где было выполнено ушивание множественных отверстий в тонкой кишке, интубация кишки зондом Эббота и первич-

ная хирургическая обработка раны. Переведен в ЛОКБ 10.05.2023 г.

При поступлении в клиническом анализе крови: лейкоциты – $9,09 \times 10^9/\text{л}$ (сегментоядерные 66%, палочкоядерные 8%), эритроциты – $3,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 99 г/л, тромбоциты – $176 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 34 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 45 Е/л, билирубин – 39,8 мкмоль/л, глюкоза – 6,16 ммоль/л, общий белок – 45 г/л (гипопротеинемия), амилаза – 31 Е/л, С-реактивный белок (СРБ) – 231,29 мг/л, прокальцитонин-тест – 4,19 нг/мл (норма 0–0,5).

По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости: многочисленные мелкие включения металлической плотности в структуре внутрибрюшной клетчатки, клетчатке малого таза и в подкожно-жировой клетчатке таза. Пневмоперитонеум, небольшое количество жидкости подпеченочно. Ателектазы в нижних долях обоих легких, минимальный двухсторонний гидроторакс.

С учетом ухудшения состояния больного в динамике (нарастание клинических и лабораторных признаков интоксикации), принято решение об экстренном оперативном вмешательстве. 10.05.2023 г. выполнена релапаротомия, резекция тонкой кишки с анастомозом «бок в бок», санация, дренирование брюшной полости.

В условиях ОРИТ больной получал антибактериальную (ванкомицин 1 г/сут, меропенем 1 г/сут), а также инфузионную, анальгетическую, спазмолитическую терапию. Сохранялись признаки интоксикации, подъемы температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$. При осмотре 12.05.2023 г. перитонеальные симптомы отрицательные, по зондам умеренное количество застойного отделяемого без патологических примесей. По дренажам умеренное количество серозно-геморрагического отделяемого. Послеоперационная рана без признаков инфицирования. В клиническом анализе крови отмечали увеличение уровня лейкоцитов до $9,89 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево (палочкоядерные 12%, сегментоядерные 69%), лимфоциты составили 11%. В биохимическом анализе крови увеличение уровня амилазы до 128 Ед/л. Проведена релапаротомия с целью ревизии анастомоза, а также смена центрального венозного катетера (ЦВК) и дренажей.

В последующем пациент продолжал получать ванкомицин, меропенем, инфузионную терапию, но лихорадка сохранялась до $38,8^\circ\text{C}$. При посеве содержимого брюшной полости, взятого интраоперационно 12.05.2023 г., получен рост (15.05.2023 г.) *Acinetobacter baumannii* (резистентный к амикацину, имипенему, левофлоксацину, меропенему) и *Candida dubliniensis*. Проведена смена антибактериальной терапии с учетом чувствительности (меропенем отменен, назначен цефоперазон/сульбактам 2/2 г/сут, ванкомицин продолжен в дозе 2 г/сут).

15.05.2023 г. пациент был консультирован сотрудником кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Диагностирован микотический перитонит (возбудитель

C. dubliniensis). Рекомендовано: смена дренажей, антифунгальная терапия эхинокандином, замена ЦВК, многократные посевы крови (не менее 60 мл) и отделяемого из брюшной полости для выявления микромицетов, КТ органов брюшной и грудной полостей в динамике, эхокардиография (ЭхоКГ). К основной терапии добавлен микафунгин в дозе 100 мг/сут в/в капельно.

В этот же день проведена релапаротомия с целью ревизии анастомоза, санация брюшной полости, смена дренажей. В посевах отделяемого из брюшной полости от 16.05.2023 г. – *C. dubliniensis*. Культура была передана в Микологический референс-центр (НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина) для определения чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам. По результатам теста культура была чувствительна ко всем классам антимикотиков (полиенам, триазолам, эхинокандинам). При посеве крови на стерильность 16.05.2023 г. бактерии и микромицеты не обнаружены.

На фоне проводимой антимикотической терапии состояние пациента в динамике улучшилось. Нормализовалась температура тела. В клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз до $23,25 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные 8%, сегментоядерные 77%). Уровень СРБ снизился до 60,86 мг/л. Очередная релапаротомия проведена 17.05.2023 г. с целью ревизии органов брюшной полости (анастомоз состоятелен, кишечник не вздут), также проведена некрэктомия раны передней брюшной стенки, смена дренажей. При последующих посевах крови и отделяемого из брюшной полости от 20.05.2023 г. и 22.05.2023 г. бактерии и грибы не обнаружены. В клиническом анализе крови снижение уровня лейкоцитов до $9,75 \times 10^9/\text{л}$, снижение СРБ до 58 мг/л. Пациент переведен в хирургическое отделение. Антимикотическая терапия продолжена до 03.06.2023 г. (14 дней от первого отрицательного посева отделяемого из брюшной полости). Пациент выписан 05.06.2023 г. под амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства.

На момент выписки из стационара: состояние пациента удовлетворительное, жалоб активно не предъявляет, температура тела в пределах нормы, гемодинамика стабильная; дыхание самостоятельное, проводится во все отделы, хрипов нет. При пальпации живот мягкий, не вздут, безболезненный. Послеоперационная рана чистая. Клинические и биохимические показатели крови в пределах условной нормы.

Описание клинического случая №2

Больной Ч., 69 лет, 13.07.2023 г. поступил в тяжелом состоянии в ОРИТ. Сбор жалоб затруднен в связи с явлениями энцефалопатии и тяжестью состояния пациента.

Общее состояние тяжелое, заторможен, в пространстве и времени ориентирован. Пациент гиперстенического телосложения, вес – 126 кг, рост – 189 см, индекс массы тела – 35,3 (ожирение II степени). Кожные

покровы и видимые слизистые чистые, бледные, цианоз губ. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Выраженные отеки голени и стоп. На правой голени (в области послеоперационной раны) дефект кожи около 2 см, с мокнутием, на большом пальце левой стопы поверхностная язва. Тоны сердца глухие, аритмичные, ЧСС 100 уд/мин, АД 100/60 мм рт.ст., пульс 91 уд/мин. Частота дыхательных движений 25/мин, сатурация (при дыхании увлажненным O₂) – 95%. Над легочными полями рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах с обеих сторон дыхание ослабленное. Язык обложен белым налетом, живот увеличен в объеме, болезненный при пальпации, преимущественно в эпи- и гипогастрии.

Анамнез заболевания был получен на предыдущем этапе лечения. Известно, что с 31.01.2023 г. пациент находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении, с диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных сосудов, гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (целевой уровень АД менее 139/80 мм рт.ст.), хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, III функциональный класс. В ходе обследования было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. В апреле 2023 г. выполнена стернотомия, множественное маммарно-коронарное шунтирование в системе внутренних грудных артерий передней межжелудочковой ветви и огибающей артерии. Выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства.

В июле 2023 г. госпитализирован с диагнозом инфицированная рана правой голени, прогрессирование нарушения сердечного ритма, прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Значимое ухудшение самочувствия пациент отмечал около недели до госпитализации, когда стала прогрессировать одышка, появились отеки нижних конечностей, значимое снижение диуреза, частый и жидкий стул. Давность нарушений сердечного ритма неизвестна, сам пациент аритмию не ощущал. В приемном отделении на электрокардиограмме выраженная тахисистолия. Гипотензия до 60 и 20 мм рт.ст., нарастание явлений декомпенсации хронической сердечной недостаточности, в связи с чем госпитализирован в кардиологическое отделение с переводом в ОРИТ. Получал антиаритмики, симптоматическую и антибактериальную терапию по поводу инфицированной раны правой голени. 13.07.2023 г. переведен в хирургическое ОРИТ ЛОКБ в связи с нарастанием абдоминальной симптоматики.

Из анамнеза жизни выяснено, что у пациента ранее были диагностированы: распространенный остеохондроз позвоночника, сахарный диабет 2 типа (гликированный гемоглобин более 7%), стеатоз печени, ожирение 1 степени, дислипидемия, хронический гастрит, киста правой почки, аденоэктомия от 02.2022 г.

При обследовании в хирургическом ОРИТ в клиническом анализе крови: лейкоциты – $27,54 \times 10^9/\text{л}$ (сегментоядерные 66%, палочкоядерные 8%), эритро-

циты – $4,36 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 116 г/л, тромбоциты – $395 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: АЛТ, АСТ, билирубин – в пределах нормы, глюкоза – 12,5 ммоль/л, мочевины – 42,92 ммоль/л, креатинин – 493 мкмоль/л, тропонин – 72,16 нг/мл, креатинкиназа-МВ – 16,1 Ед/л.

По результатам КТ органов брюшной полости: многочисленные растянутые газом петли тонкой кишки, КТ-картина кишечной непроходимости, КТ-признаки колита восходящей ободочной кишки, асцит, диффузные изменения поджелудочной железы. На элетрокардиограмме ритм синусовый, ЧСС 82 уд/мин. Ограниченное нарушение внутрижелудочковой проводимости. Атрио-вентрикулярная блокада 1 степени. Нарушение реполяризации переднеперегородочной области. По данным ЭхоКГ миокард утолщен, нарушений сократимости нет. С учетом прогрессии острой почечной недостаточности пациенту провели сеанс гемодиализа.

На основании обследования диагностирован псевдомембранозный антибиотико-ассоциированный язвенно-некротический клостридиальный колит, тотальное поражение, тяжелое течение, перитонит. Проведено хирургическое лечение. Интраоперационно – обширный некроз стенки средней трети сигмовидной кишки в области сливных язвенно-некротических дефектов слизистых, разлитой серозно-фибринозный диффузный перитонит. Проведена санация, дренирование брюшной полости, обструктивная резекция сигмовидной кишки.

В послеоперационном периоде состояние пациента крайне тяжелое, сознание угнетено, не лихорадил. Проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Тяжесть соматического состояния по шкале APACHE II – 13 баллов, SOFA – 9 баллов. Живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный в области послеоперационной раны. Перистальтика вялая. Сукровичное отделяемое по дренажам.

В клиническом анализе крови на следующие сутки после операции (14.07.2023 г.): лейкоциты – $10 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные 12%, лимфоциты 7%), эритроциты – $3,48 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 89 г/л, тромбоциты – $312 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 5 Ед/л, АСТ – 12 Ед/л, билирубин – 13 мкмоль/л, глюкоза – 8,5 ммоль/л, мочевины – 37 ммоль/л, креатинин – 239 мкмоль/л, общий белок – 57 г/л, СРБ – 296 мг/л.

Проводили антибиотикотерапию (меропенем, тигециклин), инфузионную терапию (коррекция водно-электролитного баланса), ИВЛ, вазопрессорную поддержку.

С целью санации брюшной полости 14.07.2023 г. выполнена релапаротомия, в процессе операции принято решение о тотальной колэктомии.

Пациент был консультирован сотрудником кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. С учетом наличия факторов риска развития ИК: перфорации кишечника, релапаротомии, длительного пребывания в ОРИТ, наличия ЦВК, лимфоцитопении и тяжелого коморбидного фона (сахарный диабет 2 типа), высева *Candida parapsilosis* из ране-

вого отделяемого правой голени и *Candida glabrata* из бронхоальвеолярного лаважа от 14.07.2023 г., а также в связи с нарастанием симптомов генерализованного и локального воспаления, пациенту была рекомендована эмпирическая антимикотическая терапия – препарат выбора эхинокандин. К проводимой терапии добавлен микафунгин в дозе 100 мг/сут в/в капельно.

При повторных посевах крови и дистального отдела ЦВК – роста бактерий и грибов не обнаружено.

В образцах содержимого брюшной полости, взятых интраоперационно 14.07.2023 г., получен рост *Candida albicans* – 1 КОЕ, *C. glabrata* – 8 КОЕ, а также *Klebsiella pneumoniae* (результат от 16.07.2023 г.). При определении чувствительности *C. glabrata* к антимикотическим препаратам выявлена резистентность микромицета к флуконазолу.

Таким образом был диагностирован микотический перитонит (возбудители *C. albicans*, *C. glabrata*). При повторной консультации врачом-специалистом было рекомендовано: смена дренажей и ЦВК, продолжение антифунгальной терапии микафунгином 200 мг/сут, многократные посевы крови (не менее 60 мл) и отделяемого из брюшной полости для выявления грибов с определением чувствительности культуры микромицетов, контрольное КТ исследование органов брюшной и грудной полости, ЭхоКГ.

С целью санации органов брюшной полости 18.07.2023 г. и 29.07.2023 г. выполнена релапаротомия.

При повторных посевах отделяемого из дренажей грибы не выделяли. Но были высеяны неоднократно *K. pneumoniae* резистентные ко всем основным классам антибиотиков. 20.07.2023 г. из крови выделен *Staphylococcus epidermidis*. К терапии добавлен ванкомицин, метронидазол.

Состояние пациента в динамике с некоторым улучшением. Нормализовалась температура тела. В клиническом анализе крови снизился уровень лейкоцитоза до $10,8 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СРБ снизился до 37 мг/л. По данным КТ от 23.07.2023 г. – двусторонний гидроторакс, КТ-картина воспалительных изменений в нижних долях с двух сторон. Состояние после субтотальной колэктомии. Циркулярное утолщение стенок прямой кишки с положительной динамикой.

Однако 29.07.2023 г. состояние пациента внезапно ухудшилось. Нарастали признаки септического шока и полиорганной недостаточности. 31.07.2023 г., несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, пациент умер. Общий период антимикотической терапии составил 17 дней.

Результаты

В группе больных микотическим перитонитом ($n = 42$), вызванным *Candida* spp., средний возраст пациентов составил 56 лет ($\pm 14,6$, 19–84 года). Преимущественно заболевание развивалось у мужчин – 55%. Кандидозный перитонит обычно возникает у паци-

ентов, длительно находящихся в лечебных учреждениях. Продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов была от 2 до 110 дней (медиана $23 \pm 19,2$).

Все факторы, влияющие на развитие инфекции, были разделены на критерии, связанные с риском развития ИК и, непосредственно, с развитием перитонита. Среди общих факторов риска ИК выделяли: применение антибиотиков широкого спектра действия (100%), использование сосудистых катетеров (95%), сопутствующий сепсис (69%), бактериемию (50%), гемодиализ (36%), применение иммуносупрессивной терапии (21%), ИВЛ (21%), системные глюкокортикостероиды (19%). Среди факторов, которые непосредственно связаны с развитием перитонита, наиболее часто отмечали: полное парентеральное питание (81%), повторные операции на органах брюшной полости (69%), повторные перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (43%), онкопатологию ЖКТ (36%), инфицированный панкреонекроз (26%).

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале динамической оценки органной недостаточности SOFA, среднее число баллов соответствовало 5 ± 3 . Основным клиническим проявлением микотического перитонита была лихорадка, резистентная к применению антибактериальных препаратов широкого спектра действия, продолжительностью 96 ч. и более – 86%. Признаки полиорганной недостаточности зафиксировали у 69% больных, печеночная недостаточность была диагностирована у 17%, почечная – у 14%.

Основным возбудителем кандидозного перитонита является *C. albicans* (50%), реже выявляли *C. glabrata* (14%) *C. parapsilosis* (7%), *Candida krusei*, (5%), *Candida tropicalis* (1%), *Candida famata* (1%).

Согласно современным рекомендациям, на основании высокой смертности больных ИК в условиях ОРИТ, необходимо профилактическое или эмпирическое назначение антимикотических препаратов в группах высокого риска [2, 6]. По данным нашего регистра у 45% пациентов применяли антифунгальную профилактику (всем больным назначали флуконазол). Эмпирическую терапию получали 52% пациентов (соотношение эхинокандинов и триазолов 1:2,5). После получения микробиологического подтверждения диагноза антимикотическая терапия была назначена 3% пациентов (эхинокандин). Выживаемость пациентов на 30-е сутки составила 66%.

Обсуждение

Внутрибрюшная инфекция (перитонит) является одной из основных причин тяжелого состояния пациентов, находящихся в хирургических ОРИТ. По данным литературы более чем у 70% пациентов с диагнозом «перитонит» развивается септический шок [12]. Микотический перитонит составляет 3–6% всех эпизодов перитонита [13].

Согласно опубликованным данным кандидозный перитонит развивается у 40% пациентов после повторного хирургического вмешательства на органах брюшной по-

лости в результате перфорации ЖКТ или при некротизирующем панкреатите [14], а также у 1–12% больных находящихся на перитонеальном диализе [15]. Согласно данным нашего регистра повторные перфорации органов ЖКТ выявляли у 43%. Больных, получающих процедуры перитонеального диализа, в исследуемой когорте не было.

Известно, что на развитие ИК влияет увеличение числа локусов организма пациента, колонизированных *Candida spp.* [16]. *Candida spp.* – это комменсалы кишечника [17]. Грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микробиоты ЖКТ и, при определенных условиях, могут проникать внутрь слизистой оболочки, распространяться и вызвать инфекционный процесс [18]. Факторы, влияющие на степень обсемененности и колонизации *Candida spp.* различных локусов слизистых оболочек ЖКТ, зависят от сопутствующей (коморбидной) патологии, которая приводит к снижению активности местных факторов защиты. В 2018 г. Pramod J. и соавт. показали, что сахарный диабет значительно увеличивает риск развития кандидозного перитонита (26,1% против 7,1% $p = 0,003$) [9]. Также, недостаток питания (кахексия и недоедание) может привести к развитию язвенных дефектов и перфорации полых органов [19]. К изменению микробиоты кишечника и увеличению обсемененности *Candida spp.* ЖКТ приводит нерациональное использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия, различные инвазивные диагностические процедуры [13]. В наблюдаемой нами когорте пациентов все получали антибиотики широкого спектра действия.

К основным патогенетическим механизмам развития кандидозного перитонита относят состояния, связанные с нарушением естественных защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ, так как нарушается целостность естественных барьеров и происходит прямое загрязнение стерильных пространств брюшной полости микроорганизмами, в том числе *Candida spp.* [20]. В исследовании EUCANDICU авторы изучили факторы, влияющие на развитие заболевания у пациентов, поступивших в ОРИТ. Выяснили, что независимыми факторами риска являются рецидивирующая желудочно-кишечная перфорация (ОШ 13,90; 95% ДИ 2,65–72,82, $p = 0,002$), несостоятельность анастомоза (ОШ 6,61; 95% ДИ 1,98–21,99, $p = 0,002$), абдоминальное дренирование (ОШ 6,58; 95% ДИ 1,73–25,06, $p = 0,006$) [21]. Аналогично этим наблюдениям мы выявили высокий процент повторных операций на органах брюшной полости (69%) и повторных перфораций ЖКТ (43%) у пациентов.

Другим фактором риска развития микотической инфекции является длительное пребывание в ОРИТ, сопряженное с тяжестью состояния пациента и требующее интенсивной терапии, а значит применение внутрисосудистых и мочевыводящих катетеров, хирургических дренажей. Доказано, что длительное использование инвазивных устройств, приводит к формированию биопленки, в структуру которой могут входить *Candida*

spp. [22]. Кроме того, пациентам ОРИТ часто требуется полное парентеральное питание, приводящее к снижению мезентериального кровотока и трофики слизистой оболочки кишечника, что способствует инвазии грибов рода *Candida* внутрь тканей [23]. Среди наблюдаемых нами пациентов 81% получали полное парентеральное питание. Дополнительно к нарушению питания слизистой ЖКТ приводит снижение локального кровотока вследствие массивной кровопотери и геморрагического шока, что так же может способствовать инвазии микромицетов в ткани [24]. Спонтанный грибковый перитонит встречается гораздо реже и может быть осложнением прогрессирующего цирроза печени [25] и панкреонекроза [26].

Многие авторы указывают на взаимосвязь между применением антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия и ИК [27–29]. Так исследование EUCANDICU указывает, что применение антибактериальной терапии широкого спектра действия в течение 7 дней и более является независимым фактором риска *Candida*-перитонита (ОШ 3,78; 95% ДИ 1,32–10,52, $p = 0,01$). Сходные данные получены Bassetti M. и соавт. в 2022 г. [21]. В нашем исследовании все пациенты получали антибактериальные препараты широкого спектра действия более 7 дней.

Стоит также учитывать, что пациенты могут иметь и другие критерии иммунокомпрометированного больного: применение системных глюкокортикостероидов более 3 недель, иммуносупрессоров, биологической терапии [30], что также является факторами риска развития ИК и микотического перитонита.

Клинические признаки перитонита различной этиологии неспецифичны и представлены болевым синдромом с симптомами раздражения брюшины. В группе пациентов хирургического профиля, у которых зафиксировано устойчивое к антибактериальным препаратам широкого спектра действия повышение температуры тела, также стоит проводить дифференциальную диагностику с микотическим перитонитом [31]. Ряд авторов указывают на то, что у пациентов с кандидозным перитонитом чаще диагностируют шок, нестабильность гемодинамики, они чаще нуждаются в инотропной поддержке и ИВЛ [31].

Диагностика ИК, в том числе кандидозного перитонита, основана на выявлении у пациентов факторов риска, клинических проявлений системного и локального воспаления, а также на данных микологического обследования [6]. Основной метод лабораторной диагностики кандидозного перитонита – выделение культуры возбудителя из интраабдоминальной жидкости, полученной интраоперационно или при выполнении чрезкожной пункции, а также при посеве аспирата дренажной жидкости. В то же время часть авторов сообщают, что чувствительность культурального метода диагностики составляет лишь 70% [6, 32]. Наиболее частыми возбудителями кандидозного перитонита являются: *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (панее *C. glabrata*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *Pichia kudriavzevii* (панее *C. krusei*) – до 90% всех возбудителей. В послед-

ние годы увеличивается частота выделения культур не-*albicans* видов из содержимого брюшной полости, которые могут иметь дозозависимую чувствительность или резистентность к антимикотикам [33, 34]. Так и в нашем исследовании мы наблюдали, что *S. albicans* является причиной кандидозного перитонита только у 50% пациентов, достаточно часто выявляли *S. glabrata* (14%), *S. parapsilosis* (7%), что соответствует данным литературы. При выделении культуры возбудителей из интраабдоминальной жидкости необходимо провести дополнительные диагностические исследования для выявления/исключения наличия инфекции кровотока и диссеминации микромицетов в другие органы или ткани. Применяют многократные посеы крови из ЦВК и периферических вен, повторные посеы отделяемого из дренажей, органов брюшной полости и магнитно-резонансную томографию (МРТ) центральной нервной системы, ЭхоКГ для визуализации наиболее частых очагов диссеминации [35].

Существуют серологические методы диагностики ИК. Выявление в сыворотке крови грибковых биомаркеров (1,3-β-D-глюкана, маннана и антиманнанных антител) является быстрым способом диагностики ИК, тем самым способствуя раннему началу противогрибковой терапии. 1,3-β-D-глюкан является компонентом клеточной стенки грибов, и его присутствие в сыворотке крови является критерием диагностики ИК [36]. Низкие уровни 1,3-β-D-глюкана потенциально исключают заболевание, так как тест обладает высокой чувствительностью. Повышенный уровень 1,3-β-D-глюкана в сыворотке крови свидетельствует о фунгемии у пациентов со злокачественными новообразованиями или в ОРИТ. Аналогичным образом, уровни мониторинга 1,3-β-D-глюкана могут быть использованы для оценки ответа на лечение. Уровень 1,3-β-D-глюкана в сочетании с клиническими и микробиологическими результатами является хорошим инструментом скрининга из-за высокой чувствительности и специфичности. На фоне антимикотического лечения снижение уровня 1,3-β-D-глюкана в сыворотке крови, наряду с положительной динамикой клинической картины и повторными отрицательными посевами перитониальной жидкости, является диагностически полезным методом контроля течения инвазивного микоза и эффективности антимикотического лечения [37].

Специфические микологические тесты (серологические и др.) для выявления кандидозного перитонита не всегда доступны в медицинских учреждениях, это

обуславливает необходимость создания и применения различных прогностических правил, в основе которых лежит оценка вероятности развития ИК у тяжелых пациентов в ОРИТ [38, 39].

Терапевтические подходы

Согласно современным рекомендациям, с учетом высокого риска смертности больных с инвазивными микозами в ОРИТ, антимикотические препараты назначают в виде профилактической, эмпирической, упреждающей или целенаправленной терапии [39, 40]. Характеристика видов терапевтического лечения представлена в Таблице 1.

Профилактическое назначение антимикотиков осуществляется пациентам с диагностированными перфорациями ЖКТ, несостоятельностью анастомозов ЖКТ, инфицированным панкреонекрозом. Также подобный подход к назначению антимикотических препаратов используют, если у пациента выявляют сочетание нескольких факторов риска ИК: нахождение в ОРИТ более 3 дней, наличие сосудистого катетера, ИВЛ, применение антибактериальной терапии широкого спектра действия, полного парентерального питания, гемодиализа, системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессоров [39, 41, 42].

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики является флуконазол, нагрузочная доза 800 мг (12 мг/кг), затем 400 мг (6 мг/кг) в день (слабая рекомендация; доказательства умеренного качества). Альтернативой является применение эхинокандина (каспофунгин 70 мг в первый день (нагрузочная доза), затем 50 мг в день; анидулафунгин 200 мг нагрузочная доза, а затем 100 мг в день; или микафунгин 100 мг в день) (слабая рекомендация; доказательства низкого качества) [39]. Использование малых доз флуконазола, а также других азолов (кетоназола, итраконазола) или полиенов (нистатина и пр.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida spp.* [35].

В ОРИТ у пациентов с лихорадкой более 72 ч. и более, без ответа на антибактериальную терапию, рекомендовано эмпирическое назначение антимикотических препаратов. Согласно международным рекомендациям, для эмпирического назначения одобрены эхинокандины и липосомальный амфотерицин В [2, 5, 21]. Если при обследовании не было обнаружено признаков инвазивного микоза, то длительность эмпирической терапии

Таблица 1. Разновидности терапевтических подходов

Вид терапии	Диагноз	Факторы риска	Клинические признаки	Биомаркеры	Микробиологическое подтверждение
Профилактическая	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Эмпирическая	Возможен	Да	Да	Нет	Нет
Упреждающая	Вероятен	Да	Да/нет	Да	Нет
Целенаправленная	Установлен	Да/нет	Да/нет	Да/нет	Да

должна составлять не менее 7 дней после нормализации температуры тела, гемодинамики и/или завершения периода нейтропении (увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$) [1].

При подтверждении диагноза кандидозного перитонита и выявлении возбудителя из содержимого брюшной полости назначают целенаправленную антимикотическую терапию. Эхинокандины являются препаратами первой линии для лечения ИК, в том числе кандидозного перитонита. Возможно применение липосомального амфотерицина В, как альтернативной терапии. Триазолы следует использовать при гемодинамической стабильности пациента и отсутствии предшествующего применения [39, 43]. При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В России 73–76% изолятов *Candida* spp., выделенных в хирургических ОРИТ, чувствительны к флуконазолу, а 81–83% – к вориконазолу. Кроме того, при выборе препарата необходимо учитывать вид возбудителя, выделенного из других локусов и нестерильных субстратов, например, вид *C. glabrata* обладает дозозависимой чувствительностью, а вид *C. krusei* резистентен к флуконазолу [44]. Лечение прекращают через 14 суток после получения отрицательных посевов отделяемого из брюшной полости и нивелирования признаков локального и системного воспаления [35].

Перитонит, вызванный *Candida* spp., считается тяжелым заболеванием и рассматривается как независимый фактор риска летальности [45]. К факторам, влияющим на выживаемость пациентов с *Candida*-перитонитом, авторы относят позднее обращение за медицинской помощью от начала клинических симптомов перитонита, позднее проведение хирургической санации [46]. Так Pratom J. и соавт. в своем исследовании, в которое были включены 407 пациентов с перфорацией кишечника (у 37,6% был диагностирован грибковый перитонит), указывают на то, что уровень летальности после оперативного вмешательства спустя 72 ч. с момента по-

явления симптомов, был близок к 50%. В то же время практически 100% выживаемость наблюдали у пациентов, которым было проведено оперативное вмешательство в течение первых 24 ч. [45]. В отдельных группах больных смертность, непосредственной причиной которой является кандидозный перитонит, достигает 80% [11]. В наблюдаемой когорте пациентов выживаемость на 30-е сутки составила 66%.

Лечение кандидозного перитонита должно быть комплексным. Кроме раннего ведения антимикотической терапии необходим контроль над источником инфекции: адекватный дренаж инфицированных полостей/абсцессов; удаление инфицированных некротических тканей и хирургическое вмешательство для коррекции перфорации кишечника, приводящей к продолжающемуся микробному загрязнению. Авторы указывают, что контроль над источником кандидозного перитонита является независимым фактором, улучшающим 30-дневную выживаемость пациентов (ОШ = 0,09, 95% ДИ 0,03–0,26; $p < 0,001$) [47].

Выводы

Микотический перитонит, вызванный *Candida* spp., увеличивает продолжительность лечения и снижает показатели выживаемости пациентов в хирургических ОРИТ. Для улучшения выживаемости пациентов необходимо проведение адекватной антимикотической профилактики и эмпирической терапии. В тоже время, избыточное назначение антифунгальных препаратов у пациентов без значимых факторов риска, таких как повторные перфорации ЖКТ, несостоятельность анастомозов ЖКТ, инфицированного панкреонекроза, приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida* spp. Ранняя диагностика с использованием иммунологических методов и своевременная эмпирическая терапия эхинокандинами снижают риск развития заболевания и увеличивают показатели выживаемости пациентов.

Литература

1. McCarty T.P., Pappas P.G. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30:103-124. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.013
2. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. J Fungi (Basel). 2017;3:57. DOI: 10.3390/jof3040057
3. Wisplinghoff H., Ebbers J., Geurtz L., Stefanik D., Major Y., Edmond M.B., et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. Int J Antimicrob Agents. 2014;43:78-81. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.005
4. Koehler P., Stecher M., Cornely O.A., Koehler D., Vehreschild M.J.G.T., Bohliuset J., et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019;25:1200-1212. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.024
5. Bassetti M., Giacobbe D.R., Vena A., Trucchi C., Ansaldi F., Antonelli M., et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. Crit Care. 2019;23:219. DOI: 10.1186/s13054-019-2497-3
6. Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M., Larionova V.B., Tyrenko V.V., Talipova L.I., et al. Results of a prospective multicenter study of anidulafungin – ERA. Problemy meditsinskoj mikologii. 2018;20(3):21-25. Russian. (Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Ларионова В.Б., Тыренко В.В., Талипова Л.И. и соавт. Результаты проспективного многоцентрового исследования

- применения анидулафунгина – ЭРА. Проблемы медицинской микологии. 2018;20(3):21-25.)
7. Barantsevich N., Barantsevich E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(6):718. DOI: 10.3390/antibiotics11060718
 8. Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(5):e01909-17. DOI: 10.1128/JCM.01909-17
 9. Pramod J., Vijayakumar C., Srinivasan K., Maroju N.K., Raj Kumar N., Balasubramaniyan G. Clinical significance of *Candida* in an intraoperative peritoneal specimen with perforation peritonitis: an institutional perspective. *Cureus.* 2018;10(3):e2275. DOI: 10.7759/cureus.2275
 10. Shankar M., Uwamahoro N., Backman E., Holmberg S., Niemiec M.J., Roth J., et al. Immune resolution dilemma: host antimicrobial factor S100A8/A9 modulates inflammatory collateral tissue damage during disseminated fungal peritonitis. *Front Immunol.* 2022;12:553911. DOI: 10.3389/fimmu.2021.553911
 11. Fiore M., Leone S. Spontaneous fungal peritonitis: epidemiology, current evidence and future prospective. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7742-7747. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7742
 12. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M., Gitlin M., Crouser E. epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889-1897. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003342
 13. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int.* 2009;29(Suppl. 2):161-165. PMID: 19270208.
 14. Cheng S., Clancy C.J., Hartman D.J., Hao B., Nguyen M.H. *Candida glabrata* intra-abdominal candidiasis is characterized by persistence within the peritoneal cavity and abscesses. *Infect Immun.* 2014;82(7):3015-3022. DOI: 10.1128/IAI.00062-14
 15. Juarez V. D., Cano E. K., Toledo R. S., et al. Fungal peritonitis associated with peritoneal dialysis due to non-*albicans* *Candida*: a case series. *Cureus.* 2022;14(12):e32658. DOI: 10.7759/cureus.32658
 16. Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment.* – М.: Ви Джи Групп 2017. 336 p. Russian. (Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. – М.: Ви Джи Групп 2017. 336 с.)
 17. Schulze J., Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(51-52):837-842. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0837
 18. Johnson D.W., Cobb J.P. *Candida* infection and colonization in critically ill surgical patients. *Virulence.* 2010;1(5):355-356. DOI: 10.4161/viru.1.5.13254
 19. Carneiro H.A., Mavrakis A., Mylonakis E. *Candida* peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg.* 2011;35(12):2650-2609. DOI: 10.1007/s00268-011-1305-2
 20. Sandven P., Qvist H., Skovlund E., Giercksky K.E.; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002;30:541-547. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00008
 21. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R., Trucchi C., Ansaldo F., Antonelli M., et. al.; from the Study Group for Infections in Critically Ill Patients (ESGCIIP) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Risk factors for intra-abdominal candidiasis in intensive care units: results from EUCANDICU study. *Infect Dis Ther.* 2022;11(2):827-840. DOI: 10.1007/s40121-021-00585-6
 22. Munoz P., Agnelli C., Guinea J., Vena A., Álvarez-Uría A., Marcos-Zambrano L.J., et al. Is biofilm production a prognostic marker in adults with candidaemia? *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(9):1010-1015. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.022
 23. Leiderman I.N., Yaroshetskii A.I., Kokarev E.A., Mazurok V.A. Parenteral nutrition: questions and answers. Guidelines for doctors. – SPb.: Onli-Press 2016. 192 p. Russian. (Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. Парентеральное питание: Вопросы и ответы: Руководство для врачей. – СПб.: Онли-Пресс 2016. 192 с.)
 24. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et. al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
 25. Hwang S.Y., Yu S.J., Lee J.H., Kim J.S., Yoon J.W., Kim Y.J., et al. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(2):259-264. DOI: 10.1007/s10096-013-1953-2
 26. Varda B., Alani M., Ahmed S. A rare case of spontaneous fungal peritonitis caused by *Candida lusitanae* in a patient with necrotizing pancreatitis. *Cureus.* 2023;15(6):e40237. DOI: 10.7759/cureus.40237
 27. Jensen J.U., Hein L., Lundgren B., Bestle M.H., Mohr T., Andersen M.H., et al. Invasive *Candida* infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime. *Crit Care Med.* 2015;43(3):594-602. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000746
 28. Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., Coffin S.E., Bell L.M., Walsh T.J., et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):38-45. DOI: 10.1086/655698
 29. Dudoignon E., Alanio A., Anstey J., Depret F., Coutrot M., Fratani A., et al. Outcome and potentially modifiable risk factors for candidemia in critically ill burns patients: a matched cohort study. *Mycoses.* 2019;62(3):237-246. DOI: 10.1111/myc.12872
 30. Seagle E., Brendan R.J., Lockhart S.R., Georgacopoulos O., Nunnally N.S., Roland J., et. al. The landscape of candidemia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Clin Infect Dis.* 2022;74(5):802-811. DOI: 10.1093/cid/ciab562

31. Li W.S., Lee C.H., Liu J.W. Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with *Candida* species isolated from their peritoneal fluid. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(3):370-376. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.07.004
32. Claessen J.J.M., van den Berg F.F., Boermeester M.A. The challenge of postoperative peritonitis due to anastomotic leakage. In: *Infections in surgery: prevention and management*; 2021. 143 p. DOI: 10.1007/978-3-030-62116-2_13
33. Nguyen T.K., Nguyen H.H., Nguyen C.L., Luong T.H., Dinh L.D., Le V.D., et al. Case report: candidiasis of gastrojejunostomosis after pancreaticoduodenectomy: preliminary experience from two cases. *Front Oncol.* 2022;12:888927. DOI: 10.3389/fonc.2022.888927
34. Lagunes L., Borgatta B., Martín-Gomez M.T., Rey-Pérez A., Antonelli M., Righi E., et al. Predictors of choice of initial antifungal treatment in intraabdominal candidiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):719-724. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.005
35. Klimko N.N. Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. 2nd edition expanded and revised. M.: Farmtek 2015. 96 p. Russian. (Климко Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек 2015. 96 с.)
36. Worasilchai N., Leelahavanichkul A., Kanjanabuch T., Thongbor N., Lorvinitnun P., Sukhontasing K., et al. (1→3)-β-d-glucan and galactomannan testing for the diagnosis of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients, a pilot study. *Med Mycol.* 2015;53:338-436. DOI: 10.1093/mmy/myv007
37. Hou T.Y., Wang S.H., Liang S.X., Jiang W.X., Luo D.D., Huang D.H. The screening performance of serum 1,3-beta-d-glucan in patients with invasive fungal diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2015;10:e0131602. DOI: 10.1371/journal.pone.0131602
38. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O., et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039
39. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
40. Mellinshoff S.C., Hoenigl M., Koehler P., Kumar A., Lagrou K., Lass-Flörl C., et al. EQUAL *Candida* Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical *Candida* Management. *Mycoses.* 2018;61(5):326-330. DOI: 10.1111/myc.12746
41. 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. DOI: 10.1097/0000658-199412000-00008
42. Hall A., Poole L., Renton B., Wozniak A., Fisher M., Neal T., et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care.* 2013;17:49. DOI: 10.1186/cc12569
43. Bassetti M., Marchetti M., Chakrabarti A., Colizza S., Garnacho-Montero J., Kett D.H., et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2092-2106. DOI:10.1007/s00134-013-3109-3
44. Van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., Besselink M.G., Ahmed Ali U., Schrijver A.M., et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1254-1263. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.073
45. Montravers P., Dupont H., Gauzit R., Veber B., Auboyer C., Blin P., Hennequin C., Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006;34(3):646-652. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2
46. Arveen S., Jagdish S., Kadambari D. Perforated peptic ulcer in South India: an institutional perspective. *World J Surg.* 2009;33:1600-1604. DOI: 10.1007/s00268-009-0056-9
47. Yan T., Li S.L., Ou H.L., Zhu S.N., Huang L., Wang D.X. Appropriate source control and antifungal therapy are associated with improved survival in critically ill surgical patients with intra-abdominal candidiasis. *World J Surg.* 2020;44(5):1459-1469. DOI: 10.1007/s00268-020-05380-x