

УДК 616.992.282.23-085.282.84

Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных *Candida* spp. в отделениях интенсивной терапии

П. Муноз, А. Бурилло, Э. Боуза

Кафедра клинической микробиологии и инфекционных болезней, многопрофильный госпиталь "Gregorio Marañon", Мадрид, Испания

Переведена и печатается с разрешения авторов и редакции "International Journal of Antimicrobial Agents" 2000; 15:83-90.

Инвазивный кандидоз является жизнеугрожающим микозом для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ). В связи с трудностями диагностики данной инфекции часто специфическая терапия начинается с опозданием или не проводится. Факторами риска развития кандидоза являются применение антибактериальных препаратов, использование центральных сосудистых катетеров, повторные желудочно-кишечные перфорации, операции при остром панкреатите или спленэктомия, почечная недостаточность или гемодиализ. Терапию инфекций, вы-

званных *Candida* spp. у находящихся в ОИТ пациентов, рекомендуется назначать при эндотальмите или хориоретините, предположительно вызванных *Candida* spp., при симптомах инфекции и наличии факторов риска развития инвазивного кандидоза, особенно при колонизации двух и более анатомических областей.

Выделение грибов рода *Candida* из любой анатомической области является фактором риска, однако в настоящее время недостаточно данных, позволяющих установить прогностическое значение конкретного изолята для возникновения инфекции. Необходи-

мо учитывать область, из которой был взят клинический материал, количество положительных культур, степень колонизации и вид грибов. Противогрибковая терапия должна назначаться при выделении *Candida* spp. из крови или других в норме стерильных жидкостей организма, абсцессов или ожоговых ран, а также при индексе колонизации >0,5 или уточненном индексе колонизации >0,4, а также при выделении *Candida tropicalis*.

Ключевые слова: противогрибковая терапия, *Candida* spp., отделение интенсивной терапии.

Criteria Used When Initiating Antifungal Therapy Against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit

Patricia Munoz, Almudena Burillo, Emilio Bouza

Department of the Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General "Gregorio Marañon", Madrid, Spain

Translated and reprinted with permission from "International Journal of Antimicrobial Agents" 2000; 15:83-90.

Invasive candidiasis is a life threatening complication for

Контактный адрес:
Patricia Munoz
Тел.: +34-91-5868453
Факс: +34-91-5044906
Эл. почта: pmunoz@micro.hggm.es

intensive care unit (ICU) patients. The infection is difficult to recognise so that treatment may be delayed or even not given. Risk factors for candidiasis include the use of antimicrobial agents, central intravascular devices

(mainly Hickmann catheters), recurrent gastrointestinal perforations, surgery for acute pancreatitis or splenectomy and renal dysfunction or haemodialysis. Therapy against *Candida* spp. is recommended in ICU

patients with endophthalmitis or chorioretinitis possibly caused by *Candida* spp., in symptomatic patients with risk factors for invasive candidiasis especially if two or more anatomical sites are colonised and for asymptomatic high-risk surgical patients (with recent abdominal surgery or recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages).

The isolation of *Candida* from

any site poses an increased risk but there are a few microbiological data that might help to establish the predictive value of a particular isolate. These include the site of isolation, the number of culture positive, noncontiguous sites, the density of colonisation and the species isolated. Antifungals should be started when *Candida* spp. are recovered from blood cultures or from

usually sterile body fluids, abscesses or wounds in burns patients. They should also be considered in patients with a colonisation index $> 0,5$ or a corrected colonization index $> 0,4$ or when the isolate is identified as *Candida tropicalis*.

Key words: antifungal therapy, *Candida* spp., intensive care unit.

1. Введение

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, являются угрожающими для жизни пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Диссеминированный кандидоз в настоящее время является заболеванием, поражающим не только пациентов с иммуносупрессией, например после трансплантации, или пациентов с нейтропенией, но и пациентов в ОИТ.

За последние 10 лет число случаев диссеминированного кандидоза увеличилось, летальность при этом остается на уровне 50–88% [1–3].

Несмотря на клиническую значимость проблемы возможности диагностики и лечения инфекций, вызванных *Candida* spp.,

недостаточны. Клинические проявления диссеминированного кандидоза могут быть совершенно нетипичными для данной инфекции, а культуры крови положительными менее чем у половины пациентов. Это свидетельствует о трудностях определения критериев начала противогрибковой терапии у пациентов, находящихся в ОИТ.

2. Значение диссеминированного кандидоза в отделениях интенсивной терапии: частота, стоимость и летальность

2.1. Частота

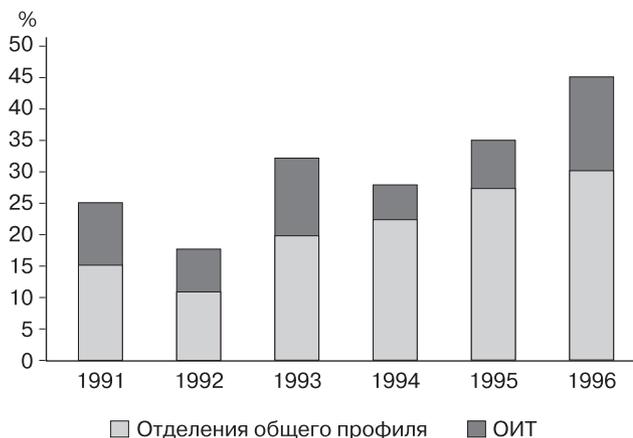
Несмотря на увеличение количества случаев (см. рисунок), диссеминированный кандидоз, в

настоящее время не является частой инфекцией в ОИТ. Так, по данным нашего исследования, в ОИТ у 40% пациентов наблюдались симптомы инфекции. И отмечен только один случай (4%), обусловленный *Candida* spp. (неопубликованные данные). Доля пациентов ОИТ, колонизированных *Candida* spp., составляет от 2,5–6% [4, 5] до 17% в исследовании ЕРПС [6].

Частота выявления кандидемии у пациентов ОИТ невелика и варьирует в пределах от 0,16 до 0,5% [1, 7, 8]. Бесспорно, что действительная частота инвазивных кандидозов значительно выше. Несмотря на то что диссеминированный кандидоз у пациентов, находящихся в ОИТ, развивается нечасто, его доля среди всех нозокомиальных микозов остается высокой. Так, в исследовании Cisterna на диссеминированный кандидоз приходилось 20,4% всех случаев грибковой инфекции [9], в исследовании Abi-Said et al. – 21% [10], Wenzel – 45% [2], а в нашей больнице – 29% (неопубликованные данные).

2.2. Летальность и экономическое значение

Другой важный аспект оценки значимости данного заболевания – уровень летальности. При диссеминированном кандидозе риск смерти увеличивался в 2,9



Динамика частоты встречаемости фунгемии в многопрофильном госпитале "Gregorio Marañon" в 1991–1996 гг. в зависимости от профиля отделений

раза [11]. Летальность, напрямую связанная с кандидозом, составляет 22–38% [1, 2, 11, 12]. Несмотря на прогресс в медицине, в последние 10 лет летальность при диссеминированном кандидозе не снизилась. Она остается особенно высокой у пациентов с тяжелым течением заболеваний и высокими баллами по шкале АРАСНЕ [1, 3, 13–15] или с нейтропенией.

Диссеминированный кандидоз значительно повышает затраты на лечение, так как пребывание пациента в больнице увеличивается в среднем на 30 дней [11].

3. Терапевтическая эффективность

Одна из важнейших проблем, связанных с тяжелыми инфекциями, вызванными *Candida* spp., заключается в том, что адекватная терапия назначается своевременно только 15–40% пациентов [14]. Во многих случаях летальный исход наступает до назначения специфического лечения. Только имея клинические и микробиологические данные, необходимые для назначения соответствующей своевременной противогрибковой терапии, можно снизить летальность при диссеминированном кандидозе у пациентов в ОИТ.

По меньшей мере в трех исследованиях было доказано, что раннее назначение противогрибковой терапии позволяет снизить летальность от системного кандидоза. В исследовании Nolla-Salas et al. [1] при назначении адекватной терапии пациентам с кандидемией в первые 48 ч летальность составила 40%, в то время как у пациентов, у которых лечение было начато в более поздний период, – 78%. В исследовании Fraser et al. пациентам, относящимся к группе с низкой степенью риска развития фунге-

мии, своевременного лечения не назначалось. У таких пациентов с первоначально хорошим прогнозом летальность составила 63% [3]. Наконец, Stolman et al. сообщили, что летальность нелеченных пациентов составила 77%, в то время как в группе, получавшей лечение, – только 30% [12].

Проспективное сравнительное определение оптимальных сроков начала противогрибковой терапии пока не проводилось. Мы понимаем, что в рассмотренных исследованиях противогрибковая терапия не была назначена в связи с клинической ситуацией. Тем не менее считаем, что приведенные данные достаточно наглядны и будут способствовать выявлению пациентов, которые выиграют в случае своевременного начала противогрибковой терапии.

4. Клинические критерии назначения противогрибковой терапии в ОИТ

Клинические состояния, при которых пациенту в ОИТ необходимо назначить противогрибковую терапию, неспецифичны и должны рассматриваться с учетом микробиологических данных.

С клинической точки зрения, заболевание у пациента может протекать бессимптомно или могут наблюдаться одно или несколько проявлений кандидозной инфекции. Следующие симптомы можно наблюдать чаще других:

- лихорадка (выше 38,5°C) или гипотермия (ниже 36°C);
- длительная гипотензия, не обусловленная другими причинами (систолическое давление ниже 80 мм рт. ст. более 2 ч), не поддающаяся восстановлению объема крови;
- отсутствие положительной динамики при адекватной антибактериальной терапии;

– полиорганная недостаточность или ДВС-синдром.

В случае выявления эндофталмита у пациента следует заподозрить диссеминированный кандидоз и начать лечение. Это осложнение встречается у 9–22% больных с кандидемией, как правило, вызванной *Candida albicans*. Принимая во внимание особенности пациентов ОИТ и недостаточное количество указанных выше клинических симптомов, очень важно выявить у них факторы риска развития диссеминированного кандидоза.

4.1. Факторы риска развития диссеминированного кандидоза

В группы риска развития госпитальной инфекции, вызванной *Candida* spp., относятся новорожденные, пациенты с онкологическими заболеваниями, после операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности на поджелудочной железе, пациенты ожоговых отделений и пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга. У этих больных наряду с другими пациентами ОИТ имеются различные факторы, повышающие риск развития кандидозной инфекции, о чем подробнее будет сказано ниже. Нельзя забывать, что в 5,6% случаев кандидемия развивается без видимых предрасполагающих причин [3]. В табл. 1 представлены некоторые факторы, повышающие риск развития диссеминированного кандидоза.

Важно отметить, что при наличии двух или более факторов риска вероятность возникновения инфекции увеличивается экспоненциально. Например, в одном исследовании у пациента, который получал 8 антибактериальных препаратов и у которого была выделена *Candida* spp. из операционной раны и катетера,

Таблица 1. Факторы риска развития диссеминированного кандидоза

| Фактор риска | Самостоятельный (да/нет) | Литературный источник |
|---|---|---------------------------|
| Предшествующая антибактериальная терапия (множественная или длительная) | Да (отношение шансов для каждого антибиотика 1,7) | [1, 3, 8, 9, 12, 14–17] |
| Катетеризация мочевого пузыря | Нет | [1, 9, 15, 16] |
| Назогастральный зонд | Нет | [1, 16] |
| Центральный сосудистый катетер (артериальный/венозный) | Да (для катетера Хикмана отношение шансов 7,2) | [1, 3, 8, 9, 12, 14–17] |
| Полное парентеральное питание | Нет | [1, 3, 9, 12, 14, 16, 17] |
| Искусственная вентиляция легких | Нет | [1, 3, 8, 15] |
| Предшествующее хирургическое вмешательство | Нет | [1, 3, 9, 14, 16] |
| Повторные перфорации ЖКТ, операции по поводу острого панкреатита или спленэктомия | Да | [18] |
| Продолжительность пребывания в ОИТ | Нет | [3, 9] |
| Почечная недостаточность, гемодиализ | Да (для гемодиализа отношение шансов 18,13) | [3, 12, 14, 15, 17] |
| Предшествующая бактериемия | Нет | [18] |
| Выделение <i>Candida</i> spp. (не из крови) | Да (отношение шансов 10,4) | [3, 9] |
| Терапия кортикостероидами | Нет | [3, 12, 14, 15, 17] |
| Лучевая терапия | Нет | [3, 4] |
| Иммуносупрессия, травма, ожоги, гиповолемический шок, неоплазии, иммуносупрессивная терапия, недоношенность | Нет | [2, 15, 17] |
| Сахарный диабет | Нет | [12] |
| Диарея или выраженный мукозит | Нет | [14, 19] |

вероятность развития кандидемии была в 832 раза больше, чем у пациента, не получавшего антибактериальной терапии, у которого *Candida* spp. не выделена [2].

Все эти факторы риска достаточно часто встречаются у пациентов ОИТ. В одном из исследований, проведенных в нашем центре, у 85% пациентов ОИТ были установлены центральные сосудистые катетеры, у 39% – назогастральный зонд, 49% получали антимикробную терапию, 47% перенесли операцию, 34% находились на искусственной вентиляции легких и у 34% выявлена иммуносупрессия (неопубликованные данные).

Учитывая клинические проявления и особенности пациентов ОИТ, их можно разделить на 4 категории: А, В, С, D.

4.1.1. Категория А

Без клинических симптомов и факторов риска развития диссе-

минированного кандидоза. Этим пациентам не требуется назначать противогрибковую терапию.

4.1.2. Категория В

К этой категории относятся пациенты без очевидных клинических симптомов поражения микозом, но имеющие факторы риска развития диссеминированного кандидоза. Для пациентов этой группы необходимо рассмотреть вопрос о проведении профилактики микоза или его лечения. Примером может быть пациент с некротическим или геморрагическим панкреатитом, требующим нескольких оперативных вмешательств, находящийся на парентеральном питании и длительно получающий антибактериальные препараты широкого спектра действия, с установленными центральными катетерами и не отвечающий на антибактериальную терапию лихорадкой.

Вопросы лечения этой катего-

рии пациентов представляются противоречивыми. Они были рассмотрены на Согласительной конференции [20], в ходе которой половина экспертов высказались за назначение противогрибковой терапии пациентам этой категории ввиду высокой летальности (40%) при диссеминированном кандидозе, сопровождающемся кандидемией. Целесообразность культурального исследования в данном случае не обсуждалась. Мы считаем, что у этой категории пациентов необходимо активно изучать возможность колонизации *Candida* spp., а назначение противогрибковой терапии оправданно в некоторых случаях.

Eggiman et al. провели рандомизированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности внутривенного применения флуконазола для профи-

лактики интраабдоминальной кандидозной инфекции [21]. Пациентам, перенесшим интраабдоминальные хирургические вмешательства с последующей перфорацией ЖКТ или несостоятельностью анастомозов (хирургическое вмешательство с высокой степенью риска развития кандидоза), назначали флуконазол по 400 мг в сутки до разрешения хирургической симптоматики.

Профилактическое применение флуконазола при хорошей безопасности и переносимости позволило предупредить развитие кандидозного перитонита и колонизацию у пациентов из группы высокого риска ($p=0,02$ для каждого случая). Более того, у пациентов, получавших флуконазол, сократилось время пребывания в стационаре.

Однако, по мнению Rex и Sobel [22], результаты этого исследования не могут быть перенесены на всю популяцию, так как степень риска различается у хирургических пациентов. Для назначения флуконазола с профилактической целью недостаточно данных о предшествовавшем интраабдоминальном хирургическом вмешательстве и положительного результата микробиологического исследования на *Candida* spp. Кроме того, повышается вероятность появления штаммов, резистентных к флуконазолу.

4.1.3. Категория С

Пациенты с симптомами инфекции, но без факторов риска развития кандидоза (очень нетипичная ситуация для ОИТ). В этом случае мы не рекомендуем назначать противогрибковую терапию эмпирически, за исключением пациентов, находящихся в критическом состоянии. Желательно до назначения терапии уточнить диагноз.

4.1.4. Категория D

Пациенты с симптомами инфекции и наличием факторов риска развития диссеминированного кандидоза. Мы считаем, что в этой группе оправданно раннее назначение эмпирической противогрибковой терапии, желательное после взятия всех образцов для исследования.

На Согласительной конференции 10 из 20 исследователей высказались за назначение эмпирической противогрибковой терапии пациентам с симптомами инфекции и двумя и более факторами риска развития инвазивного кандидоза; 18 из 20 считали назначение терапии оправданным, если образцы *Candida* spp. были получены из мокроты или мочи [20].

5. Микробиологические критерии начала противогрибковой терапии

Серологическое описание рода *Candida* не является целью данной статьи. Остановимся лишь на правилах выделения *Candida* spp. из клинического материала.

Выделение *Candida* spp. может указывать либо на инфекцию (если выделена из стерильной жидкости), либо только на колонизацию. Последний вариант часто встречается в ОИТ [4, 9], и на это необходимо обращать внимание, так как колонизация является предрасполагающим фактором развития инфекции. Подсчитано, что у 22–38% госпитализированных в ОИТ пациентов, колонизированных *Candida* spp., в дальнейшем развивается тяжелое течение микоза [23, 24].

Следующие микробиологические данные могут помочь оценить диагностическую значимость конкретного изолята:

- 1) область, из которой был выделен штамм *Candida* spp.;
- 2) количество удаленных от

первичного очага областей, из которых была выделена культура *Candida* spp.;

3) степень колонизации;

4) вид, к которому относится выделенная *Candida* spp.

5.1. Анатомическая область выделения

Выделение *Candida* spp. может быть расценено как клинически значимая инфекция или просто колонизация в зависимости от области, из которой она выделена. В 1996 г. в ОИТ нашего госпиталя штаммы *Candida* spp. были выделены: из дыхательных путей – у 53% больных, из крови – у 11%, из мочи – у 10%, из других образцов – у 26% (неопубликованные данные). В исследовании Jarvis [25], посвященном нозокомиальным микозам, *Candida* spp. были выделены: из мочевыводящих путей (МВП) – у 46% больных, из легких – у 10%, из крови – у 9%, из хирургических ран – у 7%, из другого материала – у 19%.

Cornwell et al. [5] доказали, что, независимо от вида образца, процент пациентов, у которых после выявления положительной культуры развилась системная инфекция, был одинаковым. Авторы утверждают, что колонизация той или иной анатомической области (АО) *Candida* spp. не имеет преимущественного значения для дальнейшего развития системной инфекции, а частота выделения культуры *Candida* spp. из любой АО коррелирует с увеличением уровня летальности.

5.1.1. Кровь

Выделение культуры *Candida* spp. из крови однозначно является показанием к назначению противогрибковой терапии. Вероятность наличия диссеминированного кандидоза, несомненно, выше у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии и подвержен-

ных действию большого количества факторов риска. Назначение им противогрибковой терапии является жизненно важным. Несмотря на это многие врачи неохотно назначают противогрибковые препараты при бессимптомной фунгемии. Как уже было сказано, по нашему мнению, которое разделяет большинство врачей, всем пациентам с кандидемией необходимо назначать специфическую терапию [3, 8, 12, 26].

Это утверждение основывается на следующих данных:

- без лечения летальность при кандидемии возрастает до 63% [3, 26];

- по данным патологоанатомических исследований, у 50% пациентов, умерших от кандидемии, имеются органые изменения, которые не были замечены до смерти [3];

- раннее назначение противогрибковой терапии повышает выживаемость больных [1];

- существуют менее токсичные, чем амфотерицин В, препараты, обладающие такой же эффективностью [23];

- без специфической терапии в дальнейшем повышается риск развития таких осложнений, как остеомиелит, эндокардит, эндофталмит [27].

5.1.2. Стерильные жидкости и ожоговые раны

Выделение *Candida* spp. из стерильных жидкостей организма, таких, как спинномозговая и синовиальная, или из абсцессов и ожоговых ран в большинстве случаев является признаком наличия инфекции и показанием к назначению системной противогрибковой терапии [28].

5.1.3. Перитонеальная жидкость

У пациентов с интраабдоминальными абсцессами или перитонитом выделение *Candida* spp.

из перитонеальной жидкости, полученной путем аспирации или во время операции, должно рассматриваться как признак перфорации кишечника, и в этом случае пациенту должна назначаться противогрибковая терапия [12, 18, 21].

К клиническим ситуациям с повышенным риском развития перитонита, вызванного *Candida* spp., относятся онкологические заболевания, перфорации ЖКТ, лечение которых не было начато в первые 24 ч, повторные перфорации и несостоятельность анастомозов. К перечисленному можно добавить экстренные повторные вмешательства на ЖКТ, иммуносупрессию, цирроз печени, панкреатит и перитонеальный диализ [20].

Генерализация кандидозного перитонита возможна, однако встречается редко [1, 29]. В недавних проведенных исследованиях *Candida* spp. была выделена из перитонеальной жидкости у 23 из 100 пациентов, которым требовалось повторное хирургическое вмешательство по поводу послеоперационного перитонита [30].

У 74% больных первая операция выполнена по поводу гастродуоденальной патологии или патологии желчного пузыря. В 78% случаев в материале, полученном во время операции, обнаружены несколько микроорганизмов, у остальных 22% *Candida albicans* выделена в чистой культуре.

Перед операцией никому из пациентов противогрибковая терапия не проводилась. В 6 случаях выздоровление наступило без специфической противогрибковой терапии, однако у остальных 17 пациентов такая терапия была необходима (у одного из них развивалась кандидемия). Противогрибковая терапия была назначена в среднем через 2 дня после повторного хирургического вмешательства, когда стали извест-

ны результаты микробиологического исследования материала, полученного во время операции.

Летальность пациентов с кандидозной инфекцией была значительно выше и составила 61% по сравнению с 32%.

Авторы предлагают включать противогрибковый препарат в комплекс эмпирической терапии при послеоперационном перитоните. Такое лечение необходимо начинать сразу после повторного хирургического вмешательства, не ожидая результатов микробиологического исследования материала, полученного во время операции. В случае если операция проводилась на верхнем отделе ЖКТ, такую терапию следует назначать немедленно. Рекомендуется также удалить или сменить дренажи [20].

Выделение *Candida* spp. из образцов перитонеальной жидкости, полученной через дренаж, менее вероятно, чем при заборе жидкости методом парацентеза [27], хотя в исследовании Eggimann et al. [21] это не было подтверждено.

5.1.4. Другие образцы

В табл. 2 представлены другие образцы клинического материала, из которых могут быть выделены *Candida* spp.

5.2. Количество колонизированных анатомических областей

В некоторых исследованиях колонизация грибами рода *Candida* двух или более удаленных АО была ассоциирована с более высоким риском развития диссеминированного кандидоза и высокой летальностью, иногда даже в сравнении с фунгемией [4, 5, 12].

Фунгемия может быть признаком полиорганной недостаточности. Ее наличие зависит от основного заболевания [12]. По-

Таблица 2. Другой клинический материал, из которых могут быть выделены *Candida spp.*

| Материал | Клинические проявления, относящиеся к инфекции | Частота | Что делать в случае, если культура оказалась положительной | Лечение |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| Моча [5, 14, 19, 30–35] | Колонизация мочевого катетера, инфекция слизистой оболочки мочевого пузыря, инфекция почечной паренхимы, интраперитонеальная инфекция или системная инфекция (в 90% случаев при системной кандидозной инфекции поражаются почки) | У 1–20% госпитализированных пациентов и у 20–46% пациентов в ОИТ выявляется бактериурия; 4–10% кандидемий возникают вследствие инфекций МВП; у 54% колонизированных пациентов в ОИТ возможно разовьется системная инфекция | Для подтверждения кандидурии: удалить (заменить) катетер и повторить культуральное исследование; в случае повторного положительного результата следует заподозрить инфекцию нижних МВП; исследовать осадок мочи на наличие «кандидозных» цилиндров (что свидетельствует о грибковой инвазии), провести исследование крови на стерильность, офтальмоскопию, УЗИ и КТ органов брюшной полости, начать противогрибковую терапию | Заменить катетер; доза и продолжительность противогрибковой терапии зависят от заключительного диагноза и состояния пациента; раннее начало противогрибковой терапии кандидурии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, приводит к снижению частоты диссеминированного кандидоза; всегда перед проведением инвазивных процедур |
| Катетер [1, 12-15, 20, 35–37] | Колонизация, фунгемия, гнойный тромбоз флебит | Катетеры являются источником фунгемии в 20–30% случаев; различий частоты случаев в зависимости от вида катетера или продолжительности катетеризации не описано | В случае фунгемии рекомендуется удалить все катетеры, что будет способствовать выздоровлению и снижению летальности; назначение противогрибковых препаратов | Выделение <i>Candida spp.</i> из катетера у пациента без фунгемии не является показанием к назначению противогрибковых препаратов. Всегда рекомендуется удалять катетер в случае: инфекции мягких тканей в области введения катетера или флебита, клинически подтвержденного сепсиса, при эндоваскулите, эндокардите, метастатическом поражении органов, продолжающейся фунгемии через 5 дней после лечения, фунгемии, вызванной <i>C. parapsilosis</i> |
| Дыхательные пути [3, 12, 38] | Анатомическая область выделения не имеет большого клинического значения, как правило, отражает колонизацию, а не первичную пневмонию, вызванную <i>Candida spp.</i> (встречается очень редко) | Анатомическая область, которая легче всего колонизируется у пациентов ОИТ | Выделение <i>Candida spp.</i> из материала дыхательных путей не требует назначения противогрибковой терапии, если нет других факторов риска | Колонизация нескольких удаленных друг от друга анатомических областей является важным прогностическим признаком развития кандидемии. В этом случае пациентам, находящимся в критическом состоянии, необходимо назначить противогрибковую терапию |

этому у каждого пациента с подозрением на кандидоз или подтвержденного вллиянию нескольких факторов риска развития грибковой инфекции рекомендуется осуществлять забор материала из дыхательных путей, дренажей, хирургических ран, крови, мочи, желудочного сока и с кожи вокруг каждого сосудистого катетера.

Важность выявления “множественной” колонизации объясняется тем, что, как правило, такая колонизация приводит к генерализации инфекции, вызванной *Candida spp.* [39]. Выявление колонизации *Candida spp.* двух или более удаленных АО у пациентов ОИТ является показанием к назначению противогрибковой терапии.

5.3. Степень колонизации

Значение степени колонизации оценено только в работе Pittet et al. [15]. Исследовались серийные культуры, полученные от хирургических больных и новорожденных в ОИТ. Каждые 2 или 3 нед. производили забор материала для количественного исследования из зева и трахеи или желудка, а в случае клинической необходимости – и из других АО.

Результаты культурального исследования классифицирова-

лись по степени роста (количество колоний на чашке) как *слабая*, *средняя* и *интенсивная*, что соответствует приблизительно 10^3 , 10^4 , 10^5 мм³/мл. В исследование включались пациенты, у которых *Candida* spp. выделялась из 3 и более образцов, взятых из одной или разных АО в течение по меньшей мере двух последовательных дней скрининга.

Индекс колонизации (ИК) определяли для каждого пациента ежедневно. Согласно определению, ИК – это разность между числом разных АО, за исключением крови, колонизированных *Candida* spp., и общим количеством областей, из которых были взяты образцы культур. При подсчете ИК учитывались только штаммы *Candida* spp. с одинаковым электрофоретическим кариотипом (идентичные штаммы).

Также использовался *уточненный индекс колонизации* (УИК) *Candida* spp., который является модификацией ИК. Этот индекс отражает степень колонизации *Candida* spp. в каждой области. Значение УИК получается путем умножения ИК на разность между количеством АО, отражающим интенсивный рост, и общим числом АО, из которых были выделены *Candida* spp.

Дальнейшее клиническое наблюдение показало, что в полуколичественных исследованиях колонизированных пациентов, у которых впоследствии развилась инфекция, прогрессивно увеличивался рост *Candida* spp. УИК значительно различался у колонизированных и инфицированных пациентов ($p < 0,001$). Пограничное значение считали для каждого индекса с тем, чтобы точно определить, когда пациента можно считать инфицированным. Полученные значения были следующими: ИК $< 0,5$ и УИК $> 0,4$.

Положительная и отрицательная прогностическая цен-

ность для предложенных пограничных значений была следующей: колонизация двух или более разных областей – 44 и 100%, ИК – 0,5 – 66 и 100%, УИК – 0,4 – 100 и 100% соответственно. У всех колонизированных пациентов пограничное значение было достигнуто до развития инфекционного процесса.

Пограничное значение ИК достигалось в среднем за 6 дней (от 2 до 21 дня) до развития инфекции. Эти результаты позволяют использовать предложенные индексы в качестве маркеров для своевременного начала противогрибковой терапии.

По данным Pittet et al. [15], факторами прогнозирования риска развития инфекции, вызванной *Candida* spp., были длительность предшествующей антибактериальной терапии до колонизации, значение по шкале АРАСНЕ II и индексы колонизации.

Так как необходимость вычисления данных индексов является дополнительной нагрузкой на микробиологическую лабораторию, клиническая ценность этих предложений должна быть подтверждена в будущих исследованиях.

5.4. Выделенный вид *Candida* spp.

За последнее десятилетие возросло значение инфекций, вызванных не только *C. albicans*, но и другими видами *Candida* spp. Для выбора специфической противогрибковой терапии и определения источника ин-

фекции важно знать видовую принадлежность микроорганизма.

Клинически важно знать, что некоторые “не-*albicans*” виды *Candida* spp. резистентны к азолам. У пациентов, колонизированных этими видами, или в тех стационарах, где эти виды широко распространены, препаратом выбора следует считать амфотерицин В. В случае выделения штаммов *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* или *Candida lusitanae* рекомендовано назначать более высокие дозы флуконазола (600–800 мг/сут) до получения результатов определения чувствительности.

Источником фунгемии, вызванной *C. parapsilosis*, чаще всего являются сосудистые катетеры, которые в этом случае должны быть немедленно удалены. С другой стороны, выделение *C. tropicalis* позволяет предположить наличие у пациента инвазивного диссеминированного кандидоза, требующего начала эмпирической терапии.

У 80–100% пациентов, колонизированных *C. tropicalis*, может развиваться инвазивная инфекция [40]. Прогностические критерии развития диссеминированного кандидоза у пациентов при выделении различных типов *Candida* spp. описаны Mensa [40] (табл. 3). Поэтому необходимо идентифицировать вид грибов, выделенных из клинического материала [25, 28].

В заключение еще раз приводим условия, при которых противогрибковая терапия должна

Таблица 3. Положительное прогностическое значение выделения *C. albicans* и *C. tropicalis* из различного материала, % [40]

| Материал | <i>C. albicans</i> | <i>C. tropicalis</i> |
|-------------|--------------------|----------------------|
| Фекалии | 10 | 70 |
| Зев/мокрота | 10 | 60 |
| Моча | 14 | 75 |

быть назначена каждому пациенту в ОИТ:

- эндофтальмит, вызванный грибами рода *Candida*;
- симптомы инфекции при наличии факторов риска развития инвазивного кандидоза, особенно если колонизированы две или более АО;

– пациенты с хирургической патологией и высокой степенью риска (перенесшие недавно операции на органах брюшной полости, с повторными желудочно-кишечными перфорациями или с недостаточностью анастомозов) без симптомов инфекции;

– при выделении *Candida* spp. из крови, стерильных жидкостей организма, абсцессов или ожоговых ран;

- пациентам с ИК > 0,5 или УИК > 0,4;
- при выделении *C. tropicalis*.

Литература

1. Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C., et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
2. Wenzel R.P. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1531-4.
3. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., Storfer S., Medoff G., Dunagan W.C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
4. Leon Regidor M.A., Ayuso Gatell A., Diaz Boladeras R., et al. Candidiasis in an intensive care unit. *Rev Clin Esp* 1993;193:49-54.
5. Cornwell E.E., Belzberg H., Berne T.V., et al. The pattern of fungal infections in critically ill surgical patients. *Am Surg* 1995;61:847-50.
6. EPIC Study Group. The EPIC study-preliminary results. *Host* 1992;9:12-3.
7. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of the Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC), Valles J., Leon C., Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
8. Voss A., Ie Noble J.L.M.L., Verduyn Lunel F.M., Foudraine N.A., Meis J.F.G.M. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997;25:10-3.
9. Cisterna Cancer R., Ezpeleta Baquedano C., Basaras Ibarzabal M. – пациенты с хирургической патологией и высокой степенью риска (перенесшие недавно операции на органах брюшной полости, с повторными желудочно-кишечными перфорациями или с недостаточностью анастомозов) без симптомов инфекции;
10. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O., Raad I., Pinzowski H., Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
11. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
12. Slotman G.J., Saphiro R., Moffa S.M. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994;60:107-13.
13. Uzun O., Anaissie E.J. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S95-S101.
14. Leon-Gil C., Leon-Regidor M.A., Nolla-Salas J., Sanchez-Jimenez M.A. Fungal infection in patients admitted to the intensive care unit. *Rev Clin Esp* 1997; 197:17-28.
15. Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk G., Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;6:751-8.
16. Munoz P., Bouza E. Candidiasis in intensive care units. *Rev Iberoam Micol* 1993;2:S85-S92.
17. Wright W.L., Wenzel R.P. Nosocomial *Candida*. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:411-25.
18. Calandra T., Bille J., Schneider R., Mosimann F., Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2(8677): 1437-40.
19. Nolla J. Candidiasis in the intensive care unit. In: Castel A., Tort-Martorell E.Q., Jr, editors. *Infections in the Critically Ill Patient*, 1st edn. Barcelona: Springer Iberica; 1997.p.106-18.
20. Conference Participants, Edwards J.E. Jr. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
21. Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal Candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
22. Rex J.H., Sobel J.D. Preventing intraabdominal Candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1033-4.
23. Bennett J.E., Sugar A.M. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331: 1325-30.
24. Munoz P. Candidiasis in high-risk units. A pending problem (editorial). *Rev Clin Esp* 1993;193:47-8.
25. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
26. Editorial response. Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin Infect Dis* 1992;15:422-3.
27. Edwards J.E. Jr. *Candida* species. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995.p.2289-306.
28. Pfaller M.A. Nosocomial Candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S89-94.

29. Schrank J.H., Dooley D.P. Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:182-7.
30. Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmonts J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
31. Umenai T., Ishida N. The significance of candiduria. *J Am Med Assoc* 1979;241:582-4.
32. Huang C. Funguria might not be so benign. *Clin Infect Dis* 1997;24:1284-5.
33. Fisher J.F., Newman C.L., Sobel J.D. Yeasts in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:183-9.
34. Nassoura Z., Ivatury R.R., Simon R.J., Jabbour N., Stahl W.M. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole. *J Trauma* 1993;35:290-5.
35. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994;20:522-8.
36. Nguyen M.H., Peacock J.E. Jr., Tanner D.C., et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155: 2429-35.
37. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:994-6.
38. Graybill J.R. Can we agree on the treatment of Candidiasis? (Editorial response). *Clin Infect Dis* 1997; 25:60-2.
39. Giamarellou H., Antoniadou A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:558-64.
40. Mensa Pueyo J. Clinical presentation of fungal infections in a hospital. Conf. proc. of the 4th Meeting of the Spanish Nosocomial Infection Study Group of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (SEIMC). Bilbao 18th March 1997.