

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Минск БелМАПО
2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**
Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2014

УДК 616.992.282–036.22–02–092(075.9)

ББК 55.17я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 06 июня 2014 г.

Автор:

зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии профессор д.м.н. *Г.В. Илюкевич*

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ

заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации органов и тканей к.м.н., доцент А.М. Дзядзько.

Илюкевич Г.В.

И 49

Кандидозная инфекция у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Часть I. Эпидемиология, этиология и патогенез: учеб-метод. пособие /Г.В. Илюкевич. – Минск: БелМАПО, 2014. – 24с.

ISBN 978-985-499-790-2

В пособии для врачей освещены вопросы, касающиеся грибковой инфекции - актуальной проблемой современной медицины. Описаны факторы риска развития грибковой инфекции и основные направления клинико-лабораторной диагностики кандидоза у пациентов ОИТР. Приведены данные по методам и критериям диагностики кандидозных поражений отдельных органов и систем с описанием вероятных возбудителей. Подробно описаны критерии клинико-лабораторных исследований для ранней постановки диагноза кандидозной инфекции у пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, инфекционистов, врачей лабораторной диагностики и студентов медицинских вузов.

УДК 616.992.282–036.22–02–092(075.9)

ББК 55.17я73

ISBN 978-985-499-790-2

ISBN 978-985-499-789-6

© Илюкевич Г.В., 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

Грибковая инфекция является актуальной проблемой современной медицины. В последнее десятилетие значительно возрос интерес медицинской общественности к микозам, что обусловлено значительным увеличением частоты их возникновения, полиэтиологичностью форм, особой тяжестью течения, появлением все более возрастающего числа штаммов патогенных грибов, резистентных к ранее широко применявшимся препаратам для лечения, высокой летальностью. В последнее десятилетие отмечено повсеместное увеличение их распространенности, и если раньше инфекция, вызванная грибковой флорой, поражала в основном пациентов с иммуносупрессией или нейтропенией, то в настоящее время все чаще стала встречаться в общесоматических и, особенно в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), в подавляющем большинстве случаев как нозокомиальная. Все это обуславливает необходимость наличия высокоэффективных и безопасных антимикотиков с возможностью применения у различных категорий пациентов. Увеличение количества грибковой инфекции связано с воздействием на организм неблагоприятных экологических факторов, внедрением новых диагностических и лечебных технологий (нередко агрессивных) в хирургию и интенсивную терапию, а также инвазивных методик многокомпонентного мониторинга, возрастанием числа трансплантаций органов, длительным проведением антибактериальной и цитостатической терапии, увеличением количества пациентов с иммуносупрессивными состояниями. Высокие показатели летальности связаны, прежде всего, с тем, что у данных пациентов далеко не всегда можно поставить ранний диагноз или хотя бы заподозрить наличие патологического процесса.

Сводные литературные данные о высоком риске развития инвазивных грибковых инфекций на фоне предрасполагающих условий и факторов представлены в табл 1.

Таблица 1 – Риск развития инвазивных грибковых инфекций

Предрасполагающие условия и факторы	Риск развития грибковой инфекции
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТСК)	+ + +
Злокачественные заболевания (острый лейкоз, другие онкогематологические заболевания, солидные новообразования)	+ +
Трансплантация паренхиматозных органов	+ +
Интенсивная терапия и реанимация	+ +/+ + +
Сопутствующие заболевания легких/интенсивная терапия и реанимация	+ +
Общая хирургия (особенно в хирургии желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы)	+ +

+ + + - очень высокий риск, ++ - высокий риск

Несмотря на неуклонный рост частоты встречаемости инвазивного кандидоза (ИК) среди пациентов ОИТР, наблюдается недооценка роли грибковой инфекции врачами различных специальностей, в том числе и реаниматологами, хотя последняя связана с высокими показателями смертности. К данному диагнозу обращаются лишь тогда, когда все лечебно-диагностические мероприятия исчерпаны, а состояние пациента не улучшается или даже прогрессивно ухудшается.

Следует отметить, что на сегодняшний день диагностика грибковых инфекций нередко является сложной проблемой. Клинико-лабораторные признаки микозов часто неспецифичны, особенно на фоне иммуносупрессии. Нередко лабораторная диагностика не возможна или затруднена, признаки заболевания выявляются слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. В связи с этим, для эффективного лечения микозов врачи должны не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь планировать диагностические мероприятия и правильно оценивать полученные результаты.

Сегодня в арсенале клинициста имеется достаточно обширный класс разнообразных и эффективных антимикотических препаратов, резистент-

ность к которым большинства кандид остается достаточно низкой. Однако за последние несколько лет ситуация существенно изменилась в связи с ростом вторичной резистентности грибов и внутрибольничным распространением резистентных штаммов.

Противогрибковая терапия, как правило, носит эмпирический характер, что делает необходимым проведение локального мониторинга распространенности, видового состава и резистентности возбудителей грибковой инфекции. Объективные данные такого мониторинга служат основой для адекватной политики противогрибковой терапии, своевременного создания и/или пересмотра формуляра противогрибковых препаратов, выбора режимов профилактики и эмпирической противогрибковой терапии у пациентов ОИТР.

Возбудителями микозов являются различные дрожжеподобные (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*) и плесневые грибы (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Mucor spp.*). Сегодня инфекция, вызванная *Candida spp.*, – один из наиболее серьезных и частых оппортунистических микозов у пациентов лечебных учреждений с проявлениями от поверхностного кандидоза с поражением кожи, слизистых оболочек и ногтей до инвазивного поражения различных органов и тканей с различной степенью тяжести (рис.1).

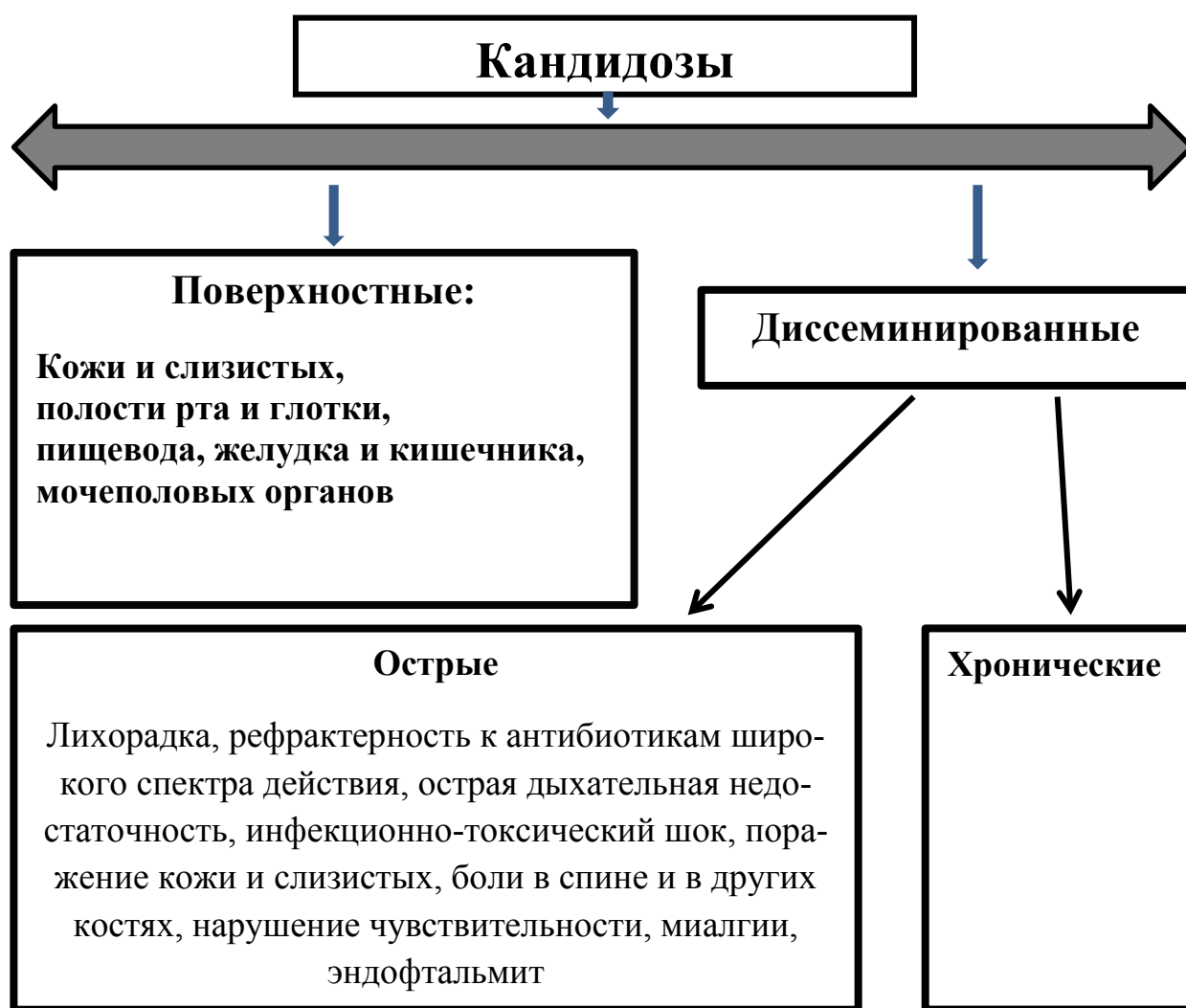


Рисунок 1 – Виды кандидозной инфекции

В последние годы наблюдается тенденция увеличения числа поверхностных кандидозов в связи с ростом ВИЧ-инфекции и широким применением антибиотиков, глюкокортикостероидов и других иммуносупрессоров. Сам

по себе поверхностный кандидоз не является тяжелой инфекцией, но он в ряде случаев может иметь рецидивирующее течение и стать резервуаром возбудителя инвазивного кандидоза у пациентов ОИТР с наличием факторов риска и высокой летальностью.

Согласно данным международного проспективного исследования распространенности инфекций в ОРИТ (EPIC II), включающего 14 414 пациентов из 1265 ОРИТ в 75 странах (667 ОРИТ – Западная Европа, 97-Восточная Европа, 210-Центральная и Южная Америка, 137-Азия, 83-Северная Америка, 54 – Океания и 17-Африка), у **51%** пациентов в ОИТР имелись инфекции, из них около **19%** составляли грибковые инфекции (*Candida* spp. - 17%, *Aspergillus* spp. - 1,4%) [1] (рис.2).

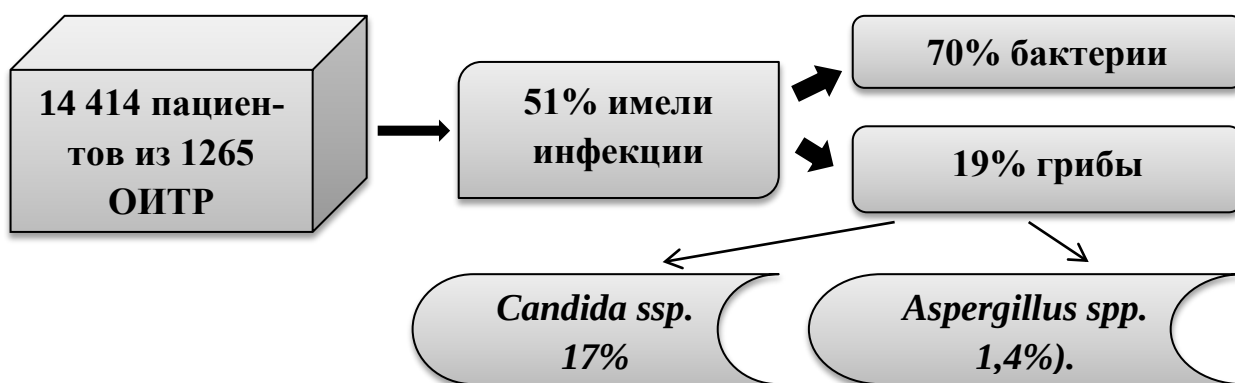


Рисунок 2 – Распространенность и виды инфекций у пациентов ОИТР

В исследовании, включающем 24179 случаев документированной госпитальной инфекции кровотока у пациентов в 49 госпиталях США, кандидемия в условиях ОИТР составила 10,1% от инфекций кровотока по сравнению с 7,9% в общесоматических отделениях [2]. Это число явно занижено, так как минимум у 4% пациентов, умерших в ОИТР, обнаруживаются признаки ИК при аутопсии [4]. Развитие данной инфекции сопряжено с увеличением продолжительности госпитализации в общесоматических отделениях и в ОИТР на 12,7 и 15,5 дней соответственно, а так же с общим увеличением стоимости лечения (до 40 тыс. долларов США) [5, 6].

Встречаемость кандидемии в общей популяции пациентов в ОИТР составляет приблизительно 2 случая на 1000 госпитализаций или 5-10/10 000 пациентов-дней, в ряде регионах и отдельных специализированных стационарах эта цифра выше [7,8]. Частота отдельных форм ИК может достигать 1-2% всех госпитализированных в ОИТР [9].

Кандидоз – самая распространенная грибковая инфекция. Спектр заболеваний, вызванных *Candida spp.*, включает и относительно безобидный поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтей, кандидемию и инвазивный кандидоз с достаточно высокой летальностью. В настоящее время известно около 200 видов грибов рода *Candida*, впервые описанного ученым-ботаником С.Беркутом в 1923 году. Из этого многочисленного самостоятельного рода 20 представителей способны быть патогенными источника инфекции у человека. Возбудители кандидоза распространены повсеместно, ряд из них являются обитателями организма человека: при посеве слизистых полости рта выделяются у 25% здоровых лиц, из желудка - у 20%, из желчи – у 50%, из кишечника – до 85%, в крови – в норме отсутствуют. Эти условно-патогенные микроорганизмы являются одноклеточными эукариотами, которые имеют более высокий уровень клеточной организации по сравнению с бактериями. Относительно крупные размеры (около 10 мкм) и содержание хитина в клеточной стенке с одной стороны, делают их устойчивыми к инактивирующему действию иммунной системы организма, а с другой стороны – способность продуцировать различные ферменты является мощным фактором агрессии, позволяющей проникать грибам в эпителиальные клетки и распространяться в тканях. Возбудители кандидоза обладают удивительными характеристиками, включая способность к существованию в виде единичных клеток, псевдогиф и гифальных форм.

По результатам исследования ENVIN (2008 г.), инфекции в ОИТР Испании, вызванные *Candida*, занимают 6 место по частоте после *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* (коагулазонегативных и золотистых) и *Acinetobacter spp.* [10] (рис.3).

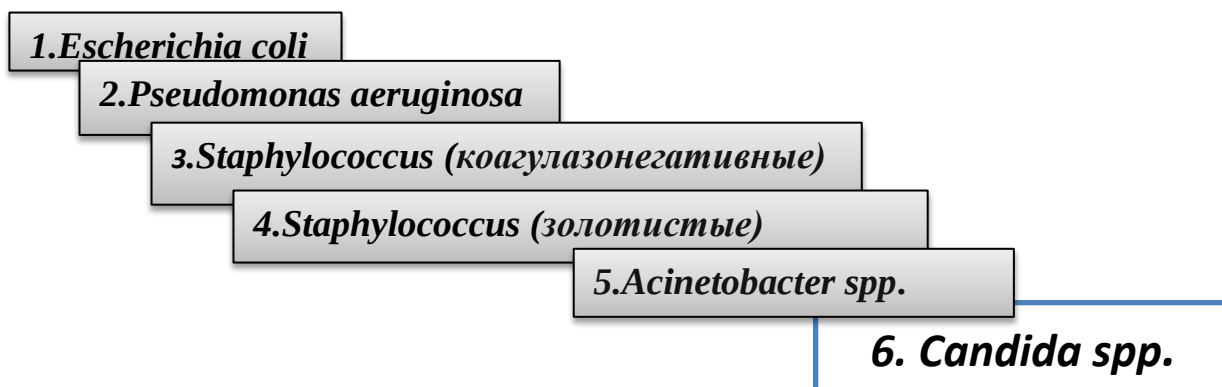


Рисунок 3 – Этиология инфекций в ОИТР

За последние десятилетия ИК стал одним из наиболее значимых проблем нозокомиальных инфекций в ОИТР и по разным данным, пациенты этих отделений составляют от одной трети до половины всех случаев ИК и кандидемии [11, 12].

По данным Национального комитета США по контролю за внутрибольничными инфекциями (NNIS), за 10 лет в США частота кандидемии возросла в 5 раз, нозокомиальных микозов в 2,5 раза [13]. В настоящее время *Candida spp.* занимает четвертое место по частоте среди возбудителей нозокомиальных инфекций кровотока в ОИТР [2, 14], хотя в некоторых странах этот показатель ниже [15, 16]. С 2000 г. наблюдается рост частоты кандидемий [17, 18], подобный рост отмечался в 80-90-х годах прошлого столетия [19].

Причиной роста числа грибковой инфекции являются [20, 21]:

- ❖ массивная терапия антибиотиками широкого спектра,
- ❖ широкое использование центральных венозных катетеров,
- ❖ предшествующие вмешательства на органах брюшной полости,
- ❖ парентеральное питание,
- ❖ проведение заместительной терапии у пациентов с острой почечной недостаточностью,
- ❖ длительное (более 7 суток) нахождение в ОИТР и все это на фоне иммуносупрессии или нейтропении.

Нельзя не признать и тот факт, что усовершенствование и внедрение в клиническую практику новых методов интенсивной терапии, поддерживающих жизнь пациентов в критическом состоянии, привело к расширению показаний и увеличению объема хирургической помощи у новорожденных и «возрастных» категориях, т.е. увеличило долю пациентов с факторами риска развития грибковых инфекций [22]. Столь широкое распространение кандидозной инфекции и темпы ее роста явились основанием для выделения *кандидемии* в самостоятельную нозологическую форму [2, 23, 24].

За последние десятилетие среди всех зарегистрированных случаев грибковых инфекций в лечебных учреждениях всё большую долю занимает кандидемия и инвазивный кандидоз [2]. У пациентов ОИТР грибковая инфекция преимущественно протекает в виде **кандидемии** (определяется как, по крайней мере, однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной при лихорадке более 38 °С или других признаках системной воспалительной реакции) и **острого диссеминированного кандидоза (ОДК)** (устанавливается при сочетании кандидемии с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей, включая подкожную клетчатку, или при выявлении *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций) [3].

По данным некоторых исследований, 6-11% всех госпитальных инфекций кровотока вызваны *Candida spp.* [2, 5]. Эти инфекции приводят к значительному увеличению осложнений течения основного заболевания и летальности, особенно у пациентов ОИТР [25]. Считается, что совокупные показатели смертности от инвазивного кандидоза составляют данной категории пациентов 40-75%, а атрибутивная летальность - 40% [26]. Многие авторитетные клиники оценивают относительную летальность от данного вида инфекции в 15% - 25% для взрослых и 10%-15% для новорождённых и детей [27, 28], что выше летальности от инфекций, вызванных микробной флорой. Так, в известном уже нам исследовании, выполненном в 49 ОИТР США, леталь-

ность при инфекциях, причиной которых явились *Candida spp*, составила 39,2%, *Pseudomonas aeruginosa* – 38,2%, *Acinetobacter baumannii* – 34,0%, *Enterococci* – 33,9% и *Klebsiella* – 27,6% [2] (рис.4).

Летальность, %

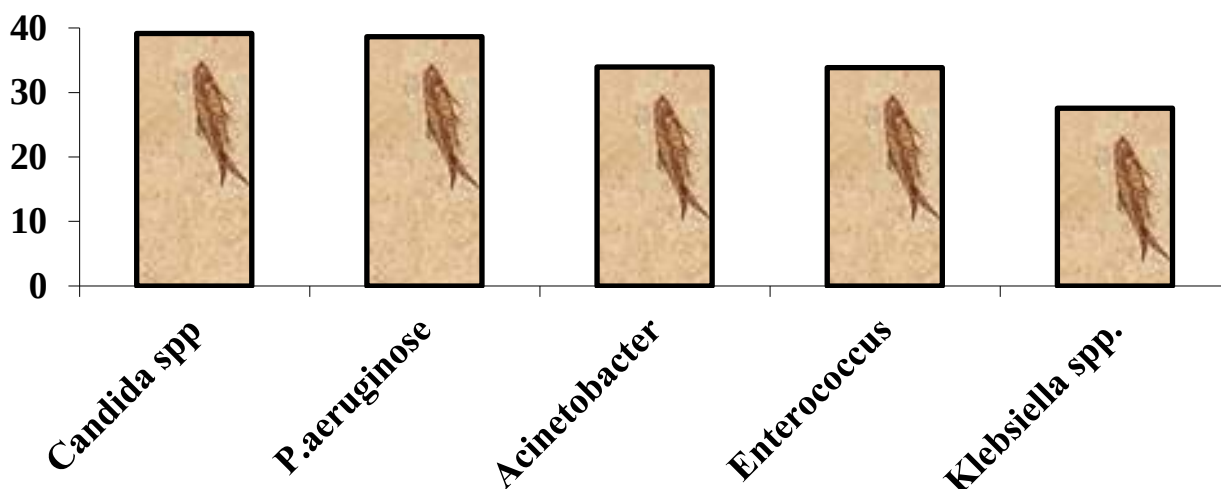


Рисунок 4 – Летальность у пациентов ОИТР в зависимости от вида возбудителя инфекции

Наиболее распространенным возбудителем кандидемии и ОДК является *Candida albicans* (60-70% случаев), в оставшемся проценте случаев – *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и др. В последние годы прослеживается тенденция к росту кандидемий, вызванных *non-albicans* видами кандид–*C.lusitaniae*, *C.quilliermondii*, *C.rugosa*, *C.kefyr* и пр, частота которых в отдельных стационарах может достигать 50-60% [29, 30]. Несмотря на увеличение доли *non-albicans* видов *Candida spp*. в 90-х года прошлого века, в настоящее время данные многоцентровых исследований показывают, что продолжает доминировать (до 60%) *Candida albicans* как возбудитель кандидемии у пациентов ОИТР [31, 32, 33].

Клинико-эпидемические данные, полученные от 250 пациентов с инвазивным кандидозом, находившихся в стационарах Санкт-Петербурга (Клименко Н.Н.), (более 50% пациентов, включенных в данное исследование, находились в ОИТР) свидетельствуют о том, что наиболее частым возбудителем ИК была *Candida albicans*, хотя частота ее выделения составила всего 31%.

На втором месте по частоте встречаемости находилась *C.parapsilosis* с частотой выделения 24%, затем шли *C. tropicalis* и *C.glabrata* с частотой выделения по 11%. В 8% случаев отмечались 2 и более возбудителя.

В исследовании, проведенном во Франции [34] и включающем 107 пациентов, были полученные следующие данные: частота выделения *C.albicans* составила 57%, *C.glabrata* – 16,7%, *C.parapsilosis* – 7,5%, *C.krusei* – 5,2%, *C.tropicalis* – 4,9%. В исследовании ARTEMIS Disk, проведенном в России с 2003 до 2007 года, включающем 10711 пациентов, наиболее часто выделяемыми видами грибов рода *Candida* были: *C. albicans* (76,2%), *C.glabrata* (5,6%), *C.krusei* (3,4%), *C.parapsilosis* (3,1%) [35]. В проспективном исследовании Европейского микологического общества, включающем 2089 случаев документированной кандидемии в 106 центрах 7 стран Европы, в 61% случаев этиологическим моментом явилась *Candida albicans*, в 12% - *Candida glabrata*, в 13%- *Candida parapsilosis*, в 6% - *Candida tropicalis* [36] (рис. 5).

%

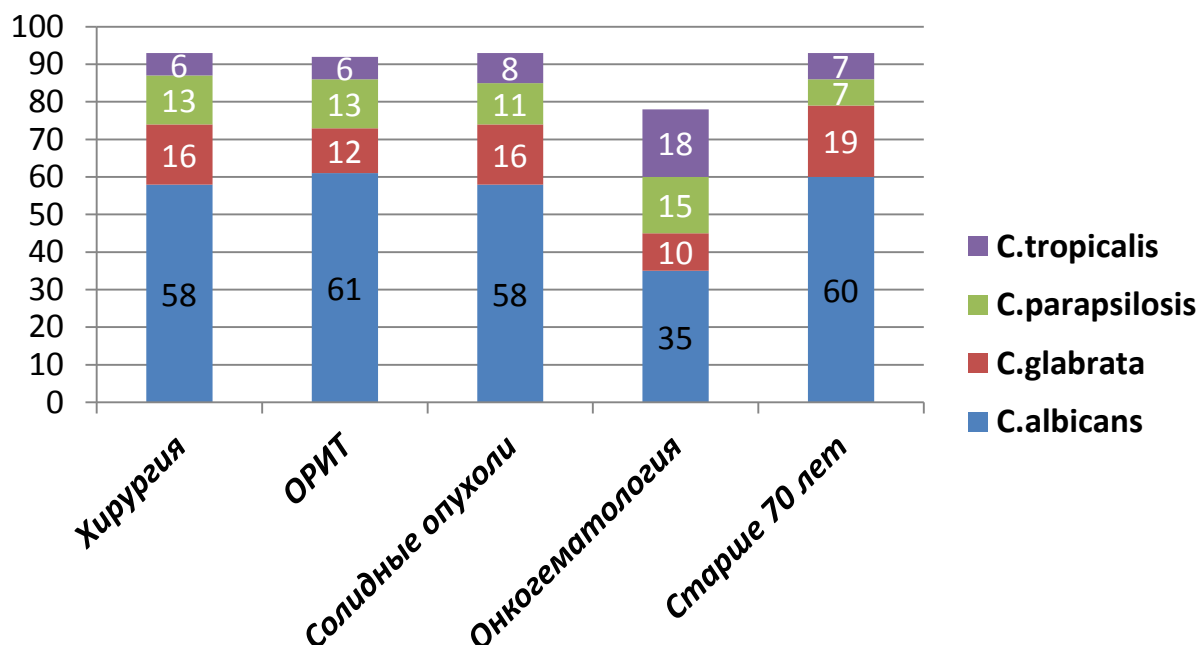


Рисунок 5 – Этиология кандидемий

Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз составляют 75-90% всех случаев инвазивного кандидоза. Они наиболее часто развиваются у

пациентов в ОИТР хирургического профиля, гематологических и онкологических пациентов, недоношенных новорожденных, а также у пациентов с распространенными (>40% поверхности тела) глубокими ожогами. И хотя ОДК развивается нечасто, но его доля среди всех микозов остается высокой. Так, по данным различных исследований, на ОДК приходится от 21 до 45% случаев [37, 38].

Спектр кандидемии и ОДК широко варьирует в различных лечебных учреждениях и зависит от контингента пациентов, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр.

Источник возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенный, поскольку *Candida spp.* – естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека, возможно и внутрибольничное заражение при нарушении правил асептики.

C.albicans – наиболее частый (15-60%) возбудитель микотической инфекции в ОИТР, однако в последнее десятилетие отмечается уменьшение ее доли среди возбудителей инвазивного кандидоза в ОИТР и возрастает количество патогенных non-albicans разновидностей. Большинство изолятов *C.albicans* чувствительны к применяемым в настоящее время антимикотикам.

C.glabrata – второй по значимости (5-25%) возбудитель инвазивного кандидоза. Относительно редко выявляется у новорожденных и детей, часто – у возрастных пациентов, и у пациентов с патологией ЖКТ, а также получавших ранее антимикотики. Кандидемия и ОДК, обусловленные *C.glabrata*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Увеличение заболеваемости от ***C.parapsilosis*** отмечается у пациентов, подвергшихся эндопротезированию сосудов и клапанов сердца, длительному использованию внутривенных катетеров; достаточно часто выявляется у новорожденных. Чаше других кандид обнаруживается на руках медперсонала, медицинском оборудовании и пр. Общая и атрибутивная летальность при кандидемии и ОДК, обусловленных *C.parapsilosis*, относительно не высокие.

C.tropicalis составляет 5-15% возбудителей инвазивного кандидоза, чаще выявляется у онкопациентов и после трансплантации стволовых клеток.

C.krusei составляют 3-7% возбудителей инвазивного кандидоза, чаще выявляются у ранее получавших антимикотики. Общая и атрибутивная летальность при кандидемии и ОДК, обусловленных *C.krusei*, отличаются высокой летальностью.

Изоляты *Candida* spp. отличаются различной чувствительностью к антимикотикам [35] (табл.2).

Таблица 2 – Чувствительность основных возбудителей кандидоза к антимикотикам

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Каспофунгин	Анидулафунгин
<i>C.albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C.glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч	Ч
<i>C.kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C.krusei</i>	Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч	Ч
<i>C.lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч	Ч
<i>C.parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C.tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч	Ч

Ч –чувствительность>75% изолятов, Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность >5% изолятов, Р – резистентность >5% изолятов

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России к флуконазолу *in vitro* чувствительно большинство штаммов *C.albicans* (96%), *C.kefyr* (96%) и *C.lusitaniae* (98%), ниже показатели у *C.parapsilosis* (87%) и *C.tropicalis* (82%), еще ниже у *C.glabrata* (40% изолятов), практически все штаммы (91%) *C.krusei* устойчивы к флуконазолу. Суммарно к флуконазолу чувствительны 76 % *Candida* spp., выде-

ленных у пациентов хирургических реанимаций и 90% изолятов, выделенных у пациентов терапевтических реанимаций.

По результатам того же исследования к вориконазолу *in vitro* чувствительны: *C.albicans* (96%), *C. guilliermondii* (93%), *C.kefyr* (98%), *C.lusitaniae* (98%) и *C.parapsilosis* (97%). Ниже чувствительность у *C.glabrata* (74%), *C.krusei* (88%), *C.tropicalis* (85%). Очень низкая активность вориконазола против резистентных к флюконазолу *C.albicans* (6%), *C.tropicalis* (11%) и *C.glabrata* (15%). К амфотерицину В *in vitro* чувствительны *C.albicans*, *C.kefyr*, *C.tropicalis* и *C.parapsilosis*, могут быть устойчивы *C.glabrata*, *C. guilliermondii*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*. Каспофунгин активен против большинства грибов рода *Candida spp.* Анидулафунгин активен в отношении *Candida spp.*, включая *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C.lusitaniae*. Действие анидулафунгина не зависит от устойчивости к другим классам антигрибковых средств.

По данным Borg-von Zepelin M et al. [39] самая высокая летальность (50,1%) выявлена при инвазивном микозе, вызванном *Candida glabrata*, при *Candida tropicalis* она составила 43,1%, при *Candida albicans* – 36,6% и при *Candida parapsilosis* – 27,9% (рис. 6).

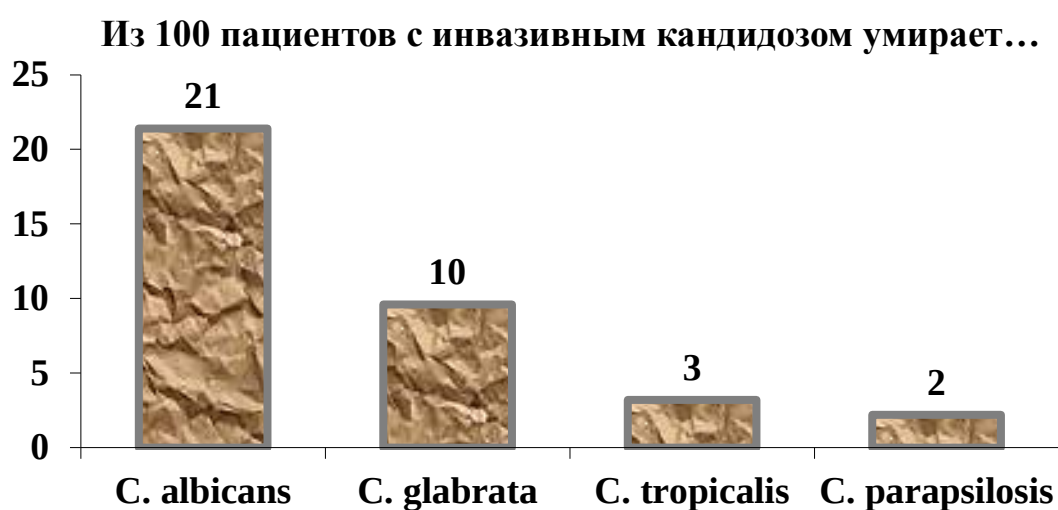


Рисунок 6 - Смертность при инвазивных *Candida* инфекций в зависимости от вида *Candida*

Morrel et al. (2005 г.) [40] при анализе 157 случаев кандидемии установили зависимость уровня летальности от вида *Candida* spp. Так, она составила 50% при *Candida tropicalis*, 40% - при *Candida glabrata*, 28,6% - при *Candida albicans* и 24% при *Candida parapsilosis*.

Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Candida*, связаны с высокими показателями смертности, в том числе и у пациентов ОИТР. В последние годы прослеживается тенденция увеличения количества заболеваний, вызванных не-*albicans* видами *Candida*, достигающих почти 50% в структуре возбудителей и имеющих более плохой прогноз, чем в случаях, вызванных *C.albicans* [30, 41].

Вид возбудителя влияет на вероятность развития резистентности к антимикотикам и эффективность лечения ими, а также в конечном итоге и на летальность. В связи с этим в практической работе определение вида возбудителя и чувствительность к антимикотикам следует проводить у пациентов со всеми вариантами инвазивного кандидоза, т.е. при выявлении *Candida* spp. в любом в стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии. Знание критериев диагностики позволяет отличить кандидоз от поверхностной колонизации, при которой применение антимикотиков обычно не только бесполезно, но и вредно, поскольку ведет к селекции резистентных штаммов грибов.

Грибы рода *Candida* размножаются на любом биологическом субстрате и являются компонентами микробиологического колонизационного спектра желудочно-кишечного тракта, ротоглотки и кожи в норме. Десквамированный плоский эпителий кожи и слизистых оболочек, продукты кожных и слизистых желез являются хорошей питательной средой для жизнедеятельности грибов. В мембране клетки *Candida* образуется фосфолипаза, что способствует токсинообразованию, при этом кандидотоксины подавляют активность лизоцима, комплемента, снижают хемотаксис, миграцию и фагоцитарную способность лимфоцитов человека, угнетают защитное действие лимфо-

цитов, особенно Т-хелперов. Избыточному размножению грибов в местах нормальной их колонизации, главным образом в желудочно-кишечном тракте, способствуют любые факторы, которые угнетают механизм противoinфекционной защиты человека. Защитные механизмы и пути их нарушения при развитии кандидоза представлены на рис. 7.

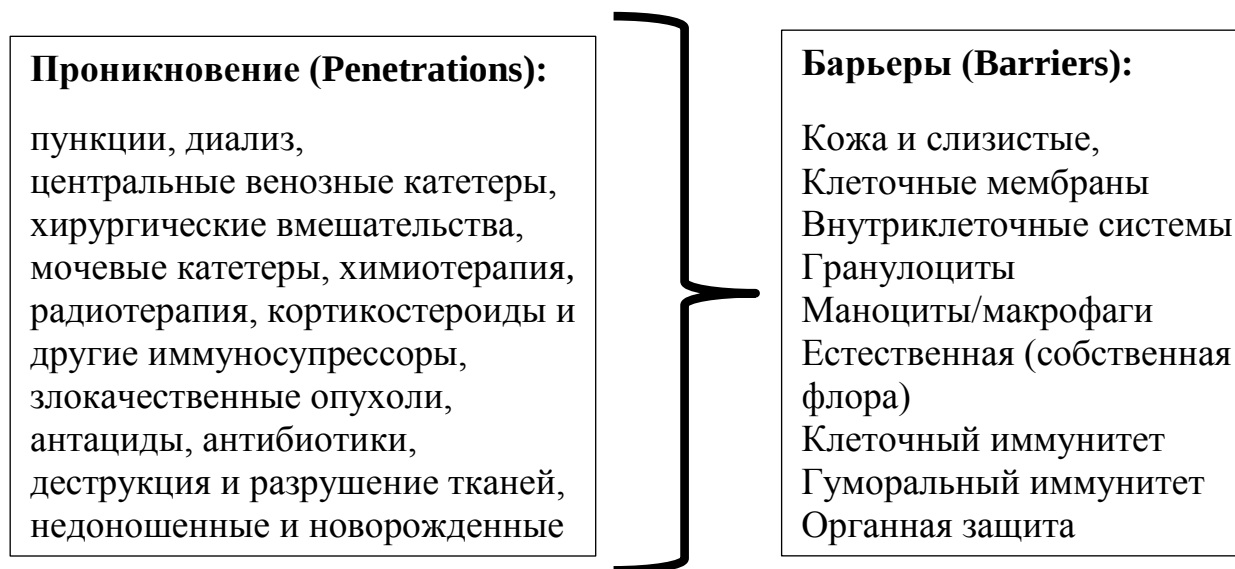


Рис. 7 - Защитные механизмы и пути их нарушения при развитии кандидозной инфекции

Повышение плотности интестинальной колонизации *Candida* предшествует возникновению у пациентов кандидемии. Транслокации *Candida* из желудочно-кишечного тракта способствуют многие факторы, лежащие в основе нарушения функции и структуры клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта – нутритивные и метаболические расстройства, гипоперфузия в спланхническом бассейне, гипопродукция секреторного иммуноглобулина. Интестиногенная транслокация грибов в определенной степени объясняет достаточно высокую частоту выделения *Candida* при инфицированном панкреонекрозе и других гнойно-септических осложнениях деструктивного панкреатита.

Схема патогенеза системного кандидоза может быть представлена в виде последовательных звеньев (рис.8).



Рисунок 8 – Схема патогенеза системного кандидоза

Кроме эндогенной транслокации, возможен и экзогенный путь инфицирования грибами. Источником инфицирования *Candida spp.* которые не входят в состав обычного колонизационного спектра, могут быть руки персонала ОИТР (около 40% здорового персонала ОИТР являются носителем штаммов грибов *Candida* на руках).

Схема развития системного кандидоза у пациентов хирургических ОИТР представлена на рис. 9 [42].



Рисунок 9 – Схема патогенеза системного кандидоза у пациентов хирургических ОИТР

Адекватный выбор терапии кандидозной инфекции у конкретного пациента зависит от клинического сценария, наличия тех или иных факторов риска, эпидемиологических данных, касающихся потенциальных возбудителей и их чувствительности к антимикотическим лекарственным средствам. К сожалению, в республике до настоящего времени отсутствуют официальные данные многоцентровых исследований по изучению распространенности грибковой инфекции, о частоте ее возникновения у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, не проводился мониторинг чувствительности данной флоры к применяемым антимикотикам.

Литература

1. Vincent J.I., Rello S., Marshall S. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. – 2009. – Vol.302. – P.2323-2329.
2. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study // Clin Infect Dis. - 2004, Vol.39. - P. 309-317.
3. Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D. et al. Practice Guidelines for the Treatment of candidiasis // Clin Infect Dis. - 2000, Vol.30. – P. 662-678.
4. Dimopoulos G., Piagnerelli M., Berre J. et al. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? // Intensive Care Med. – 2004, Vol.28. – P. 2080-2085.
5. Rentz A.M., Halpern M.T., Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness // Clin Infect Dis. – 1998, Vol.27. - P. 781-788.
6. Olaechea P.M., Palomar M., Leon-Gil C. et al Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2004, Vol.23. - P. 323-330.
7. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit // Crit Care Med. – 2006, Vol.34. – P. 857-863.
8. Boughnoux M-E., Kac G., Aegerter P. Et al. CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically incidence, molecular diversity, management and outcome // Intensive Care Med. – 2008, Vol.34. – P. 292-299.
9. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients // Lancet Infect Dis. – 2003, Vol.3. – P. 685-702.
10. Mensa J., Pitart C., Marco F. Treatment of critically ill patients with candidemia // Internat J Antimicrob Agents. – 2008. - №32, Suppl.2. - P. 93-97.

11. Marchetti O., Bille J., Fluckiger U. et al. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000 // Clin Infect Dis. – 2004, Vol.38. – P. 311-320.
12. Luzzati r., Allegranzi B., Antozzi L. et al. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital // Clin Microbiol Infect. – 2005, Vol.11. – P. 908-913.
13. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on candida specie's // Clin Infect Dis. – 1995. – Vol.20. – P. 1526-1530.
14. Richards M. J, Edwards J. R., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States // Infection Control Hosp Epidemiol. – 2000, Vol.21. – P. 510-515.
15. Bouza E., Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units // Int J antimicrob Agents. – 2008, Vol.32 (Suppl.2). – P. 87-91.
16. Marriott D.E., Playford E.G., Chen S. et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia // Crit Care. – 2009, Vol.13. – R.115.
17. Asmundsdottir L.R., Erlendsdottir H., Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland // J Clin Microbiol. – 2002, Vol.40. – P. 3489-3492.
18. Arendrup M.C., Fuursted K., Gahrn-Hansen B. et al. Semi national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility // Clin Microbiol Infect. – 2008, Vol.14. – P. 487-494.
19. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989: National-Nosocomial Infections Surveillance System // Am J Med. - 1991, Vol.91. – P. 86-89.
20. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit // J Antimicrob Chemother. – 2008. – Vol.61. – P. 131-134.

21. Pappas P. G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical Practice Guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2009. - Vol.48. - P. 503-535.
22. Попов Д.А., Белобородова Н.В., Седракан А.Р. Послеоперационные кандидемии // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2009. - Т.6, №6. – С. 4-13.
23. Marchetti O., Bille J., Fluckiger U. et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000 // Clin Infect Dis. - 2004, Vol.38. - P. 311-320.
24. Richet H., Roux P., Des Champs C. et al. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics // Clin Microbiol Infect. - 2002, Vol.8. - P. 405-412.
25. Leleu G., Aegerter P., Guidet B. et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study // J Crit Care. – 2002, Vol.17. – P. 168-175.
26. Almirante B., Rodriguez D., Park B.J. et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida blood-stream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain from 2002 to 2003 // J Clin Microbiol. – 2005, Vol.43. – P. 1892-1835.
27. Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K., Vande B.J., Hu J. et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited // Clin Infect Dis. - 2003, Vol.37. -P. 1172-1177.
28. Hadley S., Lee W.W., Ruthazer R. et al. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients // Crit Care Med. - 2002, Vol.30. - P. 1808-1814.
29. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007 : 10.5- year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing // J Clin Microbiol. – 2009, Vol.47. – P.117-123.

30. Pfaller M.A, Castanheira M., Messer S.A., et al. Variation in *Candida* spp. Distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age : report from the SENTRY Antimicrobial surveillance Program (2008-2009) // *Diagn Microbial Infect Dis.* – 2010, Vol. 68. – P. 278-283.

31. Leroy O., Gangneux J.P., Montravers P. et al. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) // *Crit Care Med.* 2009, Vol.37. – P. 1612-1618.

32. Jorda –Marcos R., Alvarez-Lerma F., Jurado M. et al. Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study // *Mycoses.* – 2007, Vol.50. – P. 302-310.

33. Playford E.G., Marriott D., Nguyen Q. et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for nonalbicans *Candida* spp. // *Crit Care Med.* - 2008, Vol.36. – P. 2034-2039.

34. Leroy O., Gangneux J. P., Montravers P. et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) // *Crit care Med.* – 2009, Vol.37. – P. 1612-1618.

35. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и соавт. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Dick в России // *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.* - 2008, №10. – С. 345-354.

36. Tortorano A.M. et al. CMM Working Group on Candidemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2004. – Vol.23 (4). – P. 317-322.

37. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O. et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species // *Clin Infect Dis.* – 1997, Vol.24. – P. 1122-1128.

38. Wenzel R.P. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality // Clin Infect Dis. - 1995, Vol.20. – P. 1531-1534.

39. Borg-von Zepelin M., Kunz L., Ruchel R. et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. To six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005 // J Antimicrob Chemother. – 2007, Vol.60. - P. 424-428.

40. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.N. et al Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality // Antimicrob Agents Chemother. -2005, Vol.49. - P. 3640-3645.

41. Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G., et al. *Candida albicans* versus non- *albicans* intensive care unit- acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome // Anesth Analg. – 2008, Vol.106. – P. 523-529.

42. Гельфанд Б.Р., Лысенко Г.В., Гельфанд Е.Б. Профилактика нозокомиального кандидоза в хирургии и интенсивной терапии: состояние проблемы //Анестезиол. и реаниматол. – 2003. - №2. – С. 39-44.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ
Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.В. Илюкевич

Подписано в печать 13. 06. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,38. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 105.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.