

## ДИСКУССИЯ

Игорь Владимирович Нехаев<sup>1</sup>, Алексей Олегович Приходченко<sup>2</sup>,  
Софья Валерьевна Ломидзе<sup>3</sup>, Александр Викторович Сытов<sup>4</sup>

### ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ В ОНКОХИРУРГИИ

<sup>1</sup> Д. м. н., заведующий, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Врач, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>4</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение реанимации  
и интенсивной терапии № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН,  
Приходченко Алексей Олегович; e-mail: evpatii2004@mail.ru

В течение последних 20 лет наблюдаются изменения в видовом разнообразии дрожжевых грибов и увеличение количества инфекционных осложнений, вызванных ими. Летальность при инвазивных микозах остается высокой. При кандидемии умирают около 40% больных, и это в тех случаях, когда системные противогрибковые препараты назначаются вовремя. Позиция флуконазола как препарата выбора при системных микозах на данный момент вызывает сомнения, несмотря на наличие лабораторных данных о чувствительности грибов рода *Candida*, полученных *in vitro*. Применение препаратов из группы эхинокандинов — единственный оптимальный способ профилактики и лечения системных микозов.

**Ключевые слова:** системные микозы, флуконазол, онкохирургия, эхинокандины.

В течение последних 20 лет отмечается увеличение частоты развития у онкохирургических больных инфекционных осложнений, вызванных в том числе грибами рода *Candida* [1; 2]. Грибы рода *Candida* являются 4-й по частоте причиной инфекций кровотока в США, превосходя по этому показателю грамотрицательные бактерии [3]. В Европе, по разным данным, микозы, вызванные грибами рода *Candida*, занимают 6—10-е место среди причин ангиогенных инфекций [4—7]. В экономически развитых странах из года в год наблюдается тенденция к увеличению числа системных микозов. Например, в Англии и Уэльсе число зарегистрированных случаев ан-

гиогенных инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, за 15 лет увеличилось в 4 раза (см. рисунок) [8—10].

В связи со сложностями клинической и лабораторной диагностики системных микозов повсеместно наблюдается неоправданное увеличение частоты назначения системной антимикотической терапии в качестве профилактической и лечебной меры, что ведет к увеличению резистентности к флуконазолу штаммов грибов. В терапевтической практике флуконазол назначается после любого курса антибиотиков, в том числе *ex juvantibus* в гинекологии, без исследования мазков и посевов из влагалища. На отечественном рынке представлено огромное количество дженериков флуконазола, ведется активная промоция в аптеках и на телевидении, что также в конечном итоге способствует увеличению резистентности грибов рода *Candida*.

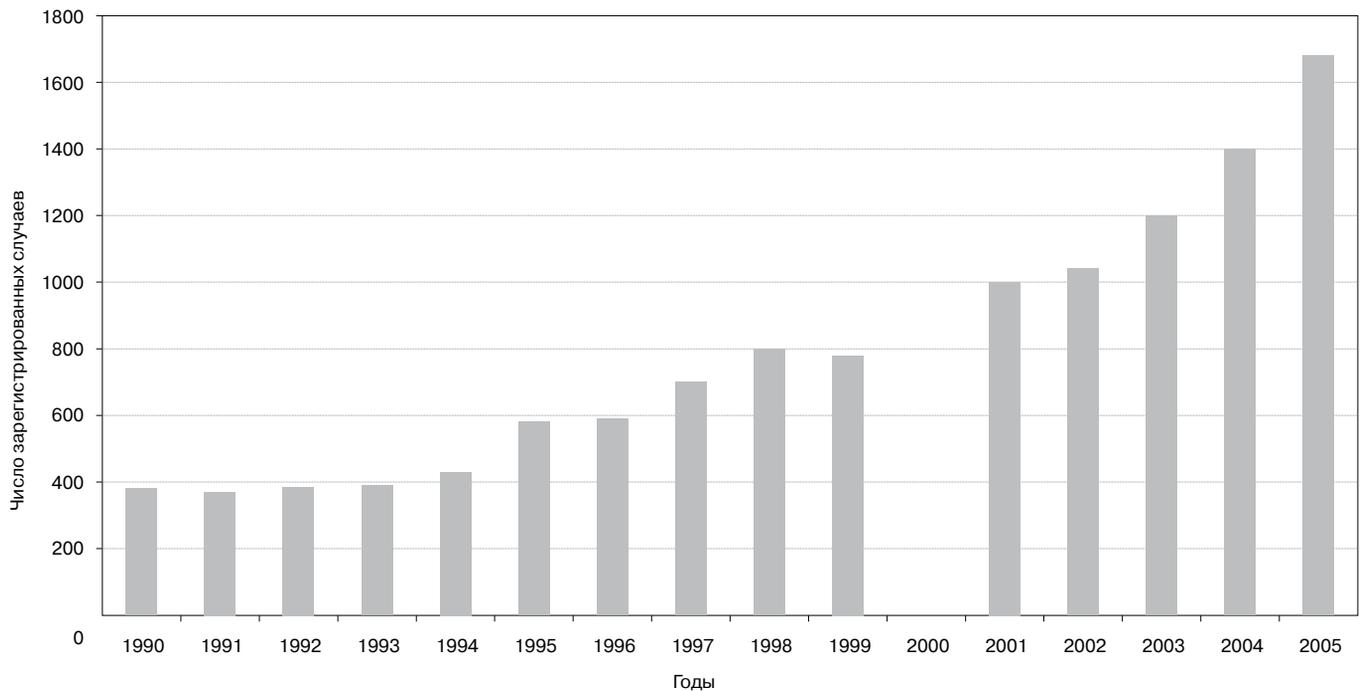


Рисунок. Системные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, в Англии и Уэльсе в 1990–2005 гг. [8–10].

По разным данным, в настоящее время количество инфекций, вызванных *Candida albicans*, примерно равно количеству инфекций, обусловленных *Candida non-albicans*, среди ангиогенных инфекций в США, Европе и Австралии (табл. 1) [11–13].

Смертность от инфекций, вызванных штаммами группы *C. non-albicans*, суммарно гораздо выше, чем от инфекций, вызванных *C. albicans*, учитывая исходную высокую резистентность *C. non-albicans*. По данным O. Leroу и соавт., нечувствительные к флуконазолу грибы рода *Candida* составляют 38,3% [14]. В большом европейском исследовании в течение 10,5 года *in vitro* получены следующие данные: среди 197 619 исследованных штаммов *Candida spp.* нечувствительными к флуконазолу были 30%, из них 3% — к вориконазолу (табл. 2) [15].

Несмотря на благополучие в отношении чувствительности *Candida spp. in vitro*, следует учитывать особенности противогрибкового иммунитета. Благодаря характерным чертам структуры, антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность. Они практически не индуцируют антителообразование (титры специфических антител остаются низкими), но стимулируют клеточное звено иммунитета, что подразумевает заверченный фагоцитоз, в котором должен участвовать «здоровый» функциональный нейтрофил (с нормальным фагоцитарным индексом). У пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеется вторичный иммунодефицит, т. е. обусловленный одной из трех причин: 1) незрелостью нейтрофилов, несмотря на нейтрофилия; 2) нейтропенией; 3) нарушением функции нейтрофилов. В этой ситуации показано использование препаратов, к которым в 100% случаев чувствительны грибы рода *Candida in vivo*, ввиду отсутствия четких прогностических правил в отношении эффективности противогрибковой терапии.

Таким образом, деление грибов рода *Candida* на *C. albicans* и *C. non-albicans* с выделением видов *non-albicans*, учитывая резистентность к стандартной противогрибковой терапии и тех, и других видов, не имеет прикладного значения. По нашему мнению, следует классифицировать грибы рода *Candida* по чувствительности к флуконазолу, т. е. *Candida fluco-S* и *C. fluco-R*. Например, в Италии, по данным M. Bassetti, частота высеваения *C. fluco-R* составляет 16,4%. Если к этой цифре прибавить грибы рода *Candida*, чувствительные *in vitro* и нечувствительные *in vivo* (ввиду сниженного иммунитета пациентов ОРИТ), то можно сделать вывод, что необходимо переосмыслить и структурировать современные подходы к лечению системных микозов.

#### ФАКТОРЫ РИСКА

Грибковым инфекциям более других подвержены пожилые пациенты; пациенты с фебрильной нейтропенией; пациенты, получающие цитостатическую или иммуносупрессивную терапию (в том числе по поводу трансплантации органов); больные со сниженным иммунитетом. Пребывание в ОРИТ более 4 дней также является фактором риска развития системных микозов. У всех больных, находящихся в ОРИТ, имеются центральный венозный катетер и мочевого катетер, у тяжелых пациентов проводится мониторинг центральной гемодинамики (катетер Свана—Ганса, технология PICCO<sub>2</sub>), используется канюляция артерий. Большой объем хирургического вмешательства, дренирование плевральной и брюшной полостей и, соответственно, длительное полное парентеральное питание и исходный недостаточный трофологический статус больных (вплоть до кахексии) способствуют развитию системного микоза. К факторам риска относятся также сахарный диабет, хроническая почечная

Таблица 1

## Число случаев кандидемии в США, Европе и Австралии

Вид <i>Candida</i>	Число случаев кандидемии, %		
	США (исследование NEMIS; 1993–1995)	Европа (исследование ЕСММ, 1997–1999)	Австралия (2001–2004)
<i>C. albicans</i>	48	56,4	47,3
<i>C. glabrata</i>	24	13,6	15,4
<i>C. tropicalis</i>	19	7,2	5,1
<i>C. parapsilosis</i>	7	13,3	19,9
<i>C. lusitanae</i>	2	0,7	1,0
<i>C. krusei</i>	–	1,9	4,3
<i>C. guilliermondii</i>	–	1,4	0,7
<i>C. dubliniensis</i>	–	–	1,9

недостаточность, особенно при диализе, и длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Ввиду большого количества инфекционных осложнений в ОРИТ приходится использовать массивную антибиотикотерапию, в том числе антибиотики резерва [16–19].

### ДИАГНОСТИКА

Основным методом определения *Candida* spp. по-прежнему остается микробиологическая диагностика. К сожалению, в условиях интенсивной терапии она исключительно ретроспективно подтверждает диагноз. Чтобы обеспечить наиболее раннюю постановку диагноза и повысить выживаемость пациентов с системным кандидозом, наряду с микробиологической диагностикой возможно использование новых некультуральных методик, к которым относятся следующие:

- определение галактоманнана (специфичен только для аспергиллеза);
- (1,3)- $\beta$ -D-глюкан (тест для исключения диагноза, не зарегистрирован в Российской Федерации);
- ПЦР-диагностика (отсутствуют стандартизованные тест-системы);
- определение антител к ростковым трубкам *C. albicans* (CAGTA — *C. albicans* germ tube antibodies);
- выявление маннана и антиманнанных антител (только грибы рода *Candida*) [20].

Эти методики не имеют достаточной чувствительности и специфичности для подтверждения или опровержения диагноза. К тому же для их применения требуются большие экономические затраты и отдельная лаборатория, работающая исключительно на ОРИТ.

Таким образом, на данный момент диагностика основывается на клинической картине, определении тяжести состояния больного (шкалы SOFA, APACHE) и на ретроспективном подтверждении диагноза микробиологическим методом.

Существует несколько мнений о начале антимикотической терапии или смене антимикотика. По опыту ОРИТ № 1 ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, смена флуконазола на эхинокандины должна производиться в следующих случаях:

- отсутствие динамики состояния пациента при максимальной хирургической санации очага инфекции и адекватной антибиотикотерапии;
- отсутствие положительной динамики уровня прокальцитонина на 3-и сутки (снижение более чем на 30%);
- оценка по шкале APACHE более 16 баллов;
- оценка по шкале SOFA более 6 баллов;
- наличие дыхательной недостаточности (острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром);
- наличие 5 факторов риска или более (нахождение в ОРИТ более 4 дней; наличие центрального венозного катетера, мочевого катетера, канюляция артерий; большой объем хирургического вмешательства; полное парентеральное питание; кахексия; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; ИВЛ; массивная антибиотикотерапия).

Частота высеивания грибов рода *Candida* в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН составила 16,6%, в ассоциации с бактериями — 74,1%, в монокультуре — 25,9%. Таким образом, дезскалационная терапия у онкологических больных в ОРИТ должна включать не только антибактериальные препараты широкого спектра действия, в том числе частое применение антибиотиков резерва ввиду резистентности штаммов бактерий, но и антимикотики.

Частота высеивания грибов рода *Candida* из разных биологических сред оказалась различной: мокрота — 32,9%, жидкость, получаемая при бронхоскопии, — 15,8%, отделяемое из брюшной полости — 12,9%, моча — 12,1%, плевральная жидкость — 9,8%, желчь — 6,2%, раневое

Таблица 2

**Чувствительность *Candida* spp. in vitro к флуконазолу и вориконазолу, определенная дискодиффузионным методом (2001–2007 гг.)**

Вид <i>Candida</i>	Флуконазол			Вориконазол		
	количество выделенных штаммов	чувствительные, %	нечувствительные, %	количество выделенных штаммов	чувствительные, %	нечувствительные, %
<i>Candida albicans</i>	128 625	98	1,4	125 965	98,5	1,2
<i>C. glabrata</i>	23 305	68,7	15,7	22 968	82,9	10
<i>C. tropicalis</i>	15 546	91	4,1	15 198	89,5	5,4
<i>C. parapsilosis</i>	12 788	93,2	3,6	12 453	97	1,8
<i>C. krusei</i>	5079	8,6	78,3	5005	83,2	7,6
<i>C. guilliermondii</i>	1410	73,5	11,4	1375	90,5	5,7
<i>C. lusitaniae</i>	1233	92,1	5,4	1215	96,7	2
<i>C. kefyr</i>	1044	96,5	2,7	1032	98,7	0,9
<i>C. inconspicua</i>	566	22,6	53,2	563	90,6	3,9
<i>C. famata</i>	622	79,1	10,3	606	90,3	5
<i>C. rugosa</i>	603	49,9	41,8	580	69,3	21,2
<i>C. dubliniensis</i>	21	96,1	2,6	308	98,4	1
<i>C. norvegensis</i>	248	41,9	40,7	247	91,5	4
<i>C. lipolytica</i>	13	66,2	28,5	128	77,3	14,1
<i>C. sake</i>	87	85,1	11,5	87	92	6,9
<i>C. pelliculosa</i>	87	89,7	6,9	86	94,2	4,7
<i>C. apicola</i>	57	98,2	1,8	57	98,2	1,8
<i>C. zeylanoides</i>	70	67,1	24,3	67	85,1	6
<i>C. valida</i>	21	23,8	61,9	22	81,8	13,6
<i>C. intermedia</i>	24	95,8	4,2	25	100	0
<i>C. pulcherrima</i>	14	100	0	14	100	0
<i>C. haemulonii</i>	9	88,9	11,1	9	88,9	11,1
<i>C. stellatoidea</i>	7	85,7	0	7	85,7	14,3
<i>C. utilis</i>	7	83,3	0	7	100	0
<i>C. humicola</i>	7	50	50	6	50	33,3
<i>C. lambica</i>	5	0	80	5	40	20
<i>C. ciferrii</i>	2	50	50	2	50	0
<i>C. colliculosa</i>	2	100	0	2	100	0
<i>C. holmii</i>	1	100	0	1	100	0
<i>C. marina</i>	1	0	0	1	100	0
<i>C. sphaerica</i>	1	100	0	1	100	0
<i>Candida</i> spp.	9744	86,2	8,9	9577	93,6	4,1

отделяемое — 6,9%, кровь — 3,4%. Низкая частота высева грибов из крови и появление их роста в исходно стерильных средах подтверждают гематогенный путь диссеминации и еще раз подчеркивают, что диагноз системного микоза должен устанавливаться при наличии роста из 2 биологических сред или более при соответствующей клинической картине и тяжести состояния больного.

### ЛЕЧЕНИЕ

Основным препаратом для лечения и профилактики системных микозов остается флуконазол в стандартных дозах. Существует мнение о том, что доза флуконазола может быть увеличена до 800 мг/сут с учетом резистентности грибов рода *Candida*. Однако эти данные получены в исследованиях, которые проводились на небольшой выборке больных, и их результаты не являются достоверными. Соответственно, не учитывалась частота возникновения побочных реакций и нет уверенности в действенности данной дозы препарата. Поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с адекватной выборкой больных для оценки эффективности применения и безопасности флуконазола в дозе 800 мг/сут. В Российской Федерации зарегистрировано и используется огромное количество дженериков флуконазола. Все имеющиеся доказательные данные об эффективности и безопасности антимикробной терапии сепсиса получены при исследовании оригинальных препаратов. Несомненно, при лечении угрожающих жизни инфекций, к которым относятся сепсис и системный кандидоз, фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

В отсутствие эффекта от флуконазола возможна его замена препаратами из группы полиенов или эхинокандинов. Липосомальный амфотерицин В на данный момент не зарегистрирован в Российской Федерации, другие препараты амфотерицина В оказывают выраженное побочное действие и плохо переносятся больными.

Препараты группы эхинокандинов (микафунгин, каспифунгин, анидулафунгин) неконкурентно ингибируют синтез (1,3)- $\beta$ -D-глюкана — важного компонента клеточной стенки грибов, который отсутствует в клетках млекопитающих. В отличие от флуконазола эхинокандины обладают фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida*. Высокая эффективность и безопасность эхинокандинов доказаны в огромном количестве исследований. Некоторые из этих препаратов разрешены к применению у детей.

У онкологических больных имеется вторичный иммунодефицит (сниженный противoinфекционный иммунитет), их хирургическое лечение сопровождается обширной травмой тканей (спленэктомия, массивные кровопотери, максимальная лимфодиссекция). В послеоперационном периоде таким больным требуются проведение высокоинвазивной интенсивной терапии и применение комбинированной антибиотикотерапии с первых дней лечения в ОРИТ ввиду высокой частоты развития инфекционных осложнений. В основном это пожилые пациенты, перенесшие химиотерапию, которая сопровождается цитопенией.

В современной онкохирургии хирургические вмешательства выполняются даже при прорастании опухоли в соседние органы и ткани и наличии отдаленных, но удалимых метастазов. Это обуславливает необходимость выполнения расширенных или комбинированных хирургических вмешательств. Ввиду анатомических особенностей при несостоятельности анастомоза дальнейшее хирургическое лечение не всегда выполнимо. Один из ярких примеров такой ситуации представлен ниже.

*Больной Б., 55 лет, с диагнозом «рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод, дисфагия II степени» поступил в ОРИТ № 1 после планового хирургического вмешательства в следующем объеме: чреслевральная субтотальная проксимальная резекция желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода, спленэктомия. Индекс массы тела при поступлении 21,1 кг/м<sup>2</sup>. Отмечено стабильное течение послеоперационного периода. На 7-е сутки переведен в профильное отделение. На 12-е сутки в связи с клинической картиной перитонита в экстренном порядке выполнена срединная релапаротомия. При ревизии выявлен флегмонозно измененный червеобразный отросток, расположенный ретроцекально. Другой патологии в брюшной полости не выявлено. Выполнены аппендэктомия, санация и гренирование брюшной полости. По данным гистологического исследования констатирован флегмонозный аппендицит. На 15-е сутки больной переведен в профильное отделение. В качестве антибактериальной терапии с 1-х суток в ОРИТ получал цефоперазон/сульбактам, 8 г/сут. На 21-е сутки больной вновь поступил в ОРИТ № 1 с диагнозом «септический шок на фоне медустинита вследствие несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, синдром полиорганной недостаточности: острая дыхательная недостаточность на фоне острог респираторного дистресс-синдрома и правосторонней пневмонии, парез кишечника, энцефалопатия смешанного генеза». Уровень прокальцитонина 21 нг/мл, оценка по шкале SOFA 6 баллов, по шкале APACHE — 16 баллов. Выполнены посевы всех возможных сред, начата ранняя целенаправленная терапия. По данным посевов (ретроспективно): *Klebsiella pneumoniae* КОЕ 10<sup>6</sup> из мокроты, плеврального дренажа, *S. albicans* КОЕ 10<sup>6</sup> из мочи. Антибактериальная терапия: меропенем, 3 г/сут; ванкомицин, 2 г/сут; флуконазол, 400 мг/сут. Через 3 сут (24-е сутки) вновь выполнены посевы всех возможных сред. Состояние больного остается стабильно тяжелым. Суждения о диагнозе прежние. Число лейкоцитов снизилось с 21,3 тыс. до 17 тыс., наблюдалась постоянная гипертермия 37,7°C. Уровень прокальцитонина 18 нг/мл, оценка по шкале SOFA 6 баллов, по шкале APACHE — 16 баллов. Таким образом, клиническая картина без существенной динамики. Контроль над инфекционным процессом не достигнут (снижение уровня прокальцитонина менее 30%). Антимикотическая терапия заменена: назначен микамин, 100 мг/сут. Ретроспективно по данным посевов *S. albicans* КОЕ 10<sup>6</sup> в моче и мокроте. С 25-х суток состояние больного с положительной динамикой. На 30-е сутки переведен на самостоятельное дыхание, на 31-е сутки посевы стерильны, уровень прокальцитонина 1 нг/мл, на 42-е сутки переведен из ОРИТ. Больному проводилась антимикробная, противоязвенная, инфузи-*

онно-трансфузионная терапия, ИВЛ, было назначено парентеральное питание.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесконтрольное применение антибиотиков среди населения ведет к развитию резистентности возбудителей, с которыми больной поступает в ОРИТ. Большое количество инфекционных осложнений в ОРИТ вынуждает назначать длительно антибиотики широкого спектра действия, в том числе антибиотики резерва. В течение последних 15 лет отмечен рост частоты развития инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Это обуславливает необходимость назначения в качестве деэскалационной терапии как антибактериальных препаратов, так и антимикотиков. В последние годы частота высеивания *C. albicans* практически сравнялась с частотой высеивания *C. non-albicans*. Учитывая последние статистические данные, следует признать, что классификация грибов рода *Candida* по видовой принадлежности не имеет практического значения. Деление грибов рода *Candida* на fluco-R и fluco-S представляется практически более обоснованным.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о варьировании эффективной дозы флуконазола, однако выборка пациентов в них не репрезентативна и эти работы не учитывают вопросы безопасности препарата при увеличении дозы. Флуконазол остается препаратом выбора для лечения и профилактики системных микозов. В отсутствие положительной динамики в клиническом состоянии больного флуконазол следует заменять эхинокандинами.

В последнее время отмечается увеличение количества *C. fluco-R in vitro*, по разным данным, от 16,4 до 38,3%. По нашему мнению, чувствительность грибов рода *Candida in vitro* и *in vivo* различается из-за особенностей иммунитета онкологических больных, находящихся в ОРИТ, что еще больше увеличивает количество *C. fluco-R in vivo*. В таких случаях логичнее применять препараты с фунгицидной, а не с фунгистатической активностью.

Позиция флуконазола как препарата выбора при системных микозах на данный момент вызывает сомнение, несмотря на наличие лабораторных данных о чувствительности грибов рода *Candida in vitro*. Препараты из группы эхинокандинов — единственный оптимальный способ профилактики и лечения системных микозов.

### ВЫВОДЫ

1. Распространенность *Candida fluco-R* растет.
2. Диагностика микозов, вызванных грибами рода *Candida*, основывается только на клинических данных.
3. Назрела необходимость переосмысления принципов профилактики и лечения микозов в интенсивной терапии.
4. Использование эхинокандинов — реальная возможность адекватного лечения системных микозов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J.-L., Anaissie E., Bruining H. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24. — P. 206—216.
2. Грибковые инфекции у больных солидными опухолями и гемобластомами / Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Иванова Л. Ф., Смо-

лянская А. З., Багирова Н. С. // *Инфекции и антимикроб. химиотер.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 92—93.

3. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study / Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. M., Seifert H., Wenzel R. P., Edmond M. B. // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 39, N 3. — P. 309—317.

4. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991—2000 / Marchetti O., Bille J., Fluckiger U., Eggimann P., Ruef C., Garbino J., Calandra T., Glauser M. P., Tauber M. G., Pittet D. // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38. — P. 311—320.

5. Spencer R. C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 15. — P. 281—285.

6. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU / Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C., Martinez-Gonzalez J., Leon-Regidor M. A., Ibanez-Lucia P., Torres-Rodriguez J. M. // *Intensive Care Med.* — 1997. — Vol. 23. — P. 23—30.

7. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998 / Fluit A. C., Jones M. E., Schmitz F. J., Acar J., Gupta R., Verhoef J. // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30. — P. 454—460.

8. Lamagni T. L., Evans B. G., Shigematsu M. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990—1999) // *Epidemiol. Infect.* — 2001. — Vol. 126. — P. 397—414.

9. Health Protection Agency. Voluntary surveillance of candidaemia in England, Wales, and Northern Ireland // *Commun. Dis. Rep. Wkly.* — 2006. — Vol. 16. — P. 5—6.

10. Health Protection Agency. Polymicrobial bacteraemias and candidaemia, England and Wales, 2001 // *Commun. Dis. Rep. Wkly.* — 2002. — Vol. 12, N 51. — P. 5—13.

11. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey / Blumberg H. M., Jarvis W. R., Soucie J. M., Edwards J. E., Patterson J. E., Pfaller M. A., Rangel-Frausto M. S., Rinaldi M. G., Saiman L., Wiblin R. T., Wenzel R. P. // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 177—186.

12. Tortorano A. M., Peman J., Bernhardt H. 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. — P. 317—322.

13. Chen S., Slavin M., Nguyen Q. Active surveillance for candidemia, Australia // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1508—1516.

14. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units / Leroy O., Mira J.-P., Montravers P., Gangneux J.-P., Lortholary O., AmarCand Study Group // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14, N 3. — R98.

15. Results from ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study 1997 to 2007: a 10,5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI Standardized Disk Diffusion / Pfaller M. A., Diekema D. J., Gibbs D. L., Newel V. A., Ellis D., Tullio V., Rodloff A., Fu W., Ling T. A., the Global Antifungal Surveillance Group // *J. Clin. Microbiol.* — 2010. — Vol. 48, N 4. — P. 1366—1377.

16. Pappas G., Rex J. H., Lee J. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 634—643.

17. Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 26. — P. 271—276.

18. Vincent J. L., Anaissie E., Bruining H. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24. — P. 206—216.

19. Wey S. B., Mori M., Pfaller M. A. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2349—2353.

20. Веселов А. В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние проблемы // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 286—304.

Поступила 13.11.2013.

Igor Vladimirovich Nekhayev<sup>1</sup>, Alexey Olegovich Prikhodchenko<sup>2</sup>,  
Sophia Valerievna Lomidze<sup>3</sup>, Alexander Viktorovich Sytov<sup>4</sup>

## INTENSIVE CARE FOR SYSTEMIC MYCOSIS IN CANCER SURGERY

<sup>1</sup> MD, PhD, DSc, Head, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

<sup>2</sup> MD, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

<sup>3</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

<sup>4</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Prikhodchenko Alexey Olegovich, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF;  
e-mail: evpatii2004@mail.ru

Over the last two decades there was a change in fungal species pattern and increase in occurrence of fungal infectious complications. Lethality in invasive mycosis is high. Death rate in patients with candidemia reaches approximately 40% even with timely start of systemic antifungal therapy. Use of fluconazole as the therapy of choice in patients with systemic mycosis is equivocal in spite of *in vitro* laboratory evidence of susceptibility of *Candida* species to this drug. Echinocandines are the only optimal option for prevention and treatment of systemic mycosis.

**Key words:** systemic mycosis, fluconazole, cancer surgery, echinocandines.

---