

## ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Якубцевич Р. Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Количество пациентов в отделениях реанимации, имеющих инвазивные микозы, в последние годы увеличилось. Это связано с внедрением инвазивных методов лечения, с иммуносупрессивной терапией, трансплантацией органов, а также с успехами в диагностике инфекций.

*Цель.* Проведен анализ литературы с целью изучения современных подходов к этиотропной и патогенетической терапии инвазивных микозов среди пациентов реанимационных отделений.

*Материал и методы.* Проанализирован 31 литературный источник.

*Результаты.* Получены современные сведения о методах клинической и лабораторной диагностики и фармакологических агентах для лечения инвазивных микозов.

*Выводы.* Один из приоритетов в борьбе с инвазивными микозами среди пациентов отделений интенсивной терапии – своевременная диагностика грибковой инфекции с профилактической терапией или таргетным воздействием на установленный источник инвазивного микоза.

**Ключевые слова:** инвазивный микоз, кандидоз, грибковый сепсис, эхинокандины.

*Для цитирования:* Якубцевич, Р. Э. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии / Р. Э. Якубцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 1. С. 50-56. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-1-50-56>.

### Этиологические аспекты

В последние годы важной проблемой отделений интенсивной терапии (ОИТ) стали микозы, т. е. заболевания, обусловленные микроскопическими грибами [1, 2]. Широкое распространение новых медицинских технологий (преимущественно инвазивных), цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных микозов [2, 3]. Их число у пациентов ОИТ прогрессивно увеличивается, заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и довольно большой смертностью [4].

Среди пациентов ОИТ наиболее распространенными возбудителями инвазивных микозов являются грибы рода *Candida* [5]. Частота инвазивного кандидоза у пациентов ОИТ достигает 10%, летальность при инвазивном кандидозе – 10-47% [1]. Грибы *Candida* – это сопутствующие организмы, которые населяют желудочно-кишечный тракт, а иногда и кожу. Кандидоз является следствием активизации эндогенных грибов. Причиной большинства инфекций выступают *S. albicans*, однако *S. glabrata* и другие не-*albicans* виды все более вовлекаются в течение фунгемии [6]. *S. glabrata* часто менее чувствительна к флуконазолу, чем другие виды. *S. krusei* резистентна к флуконазолу, а частота ее резистентности к вориконазолу и амфотерицину варьирует. *S. krusei* чаще всего восприимчива к эхинокандинам. Однако некоторые данные свидетельствуют о тревожных показателях устойчивости к каспофунгину у *Candida glabrata* (33,6%) и *Candida krusei* (67%) [7].

В последние годы появились научные публикации, указывающие на новый, смертельно опасный вид кандиды – *Candida auris* [8, 9, 10].

С 2009 г. пациенты, инфицированные *Candida auris*, были зарегистрированы практически в каждой точке Земли. Данные обзора А. Warriss (2018 г.) из Великобритании свидетельствуют, что более чем в 15 тыс. образцов *Candida* с четырех континентов не выявлены *Candida auris* ранее 2009 г. [8]. В этой связи одна из версий объясняет причину возникновения этого грибка после применения противогрибковых средств с улучшенным профилем токсичности, что способствовало более широкому их назначению для эмпирического и профилактического применения. Большинство инфекций, вызванных видами *Candida* у детей, обусловлены *Candida albicans* и *Candida parapsilosis*. *Candida glabrata* и *Candida krusei* наиболее часто поражают взрослую популяцию [5]. На этом фоне *Candida auris* выглядит абсолютным исключением, так как описанные случаи демонстрируют этот вид грибковой инфекции как у новорожденных и детей, так и у взрослых. Данные обзора показали, что, несмотря на массивную противогрибковую терапию и комбинированное применение 2-3 препаратов, летальность у детей достигала 30%, у взрослых приводила к гибели почти 60% пациентов. Установлено, что *Candida auris* в 93% случаев устойчива к флуконазолу, в 54% – к вориконазолу, в 35% – к амфотерицину В и в 7% – к эхинокандинам. 41% образцов были устойчивы к двум и более классам противогрибковых средств [8]. В Индии выявлены 2 образца, устойчивые ко всем трем классам противогрибковых средств.

Инвазивный кандидоз может протекать в форме кандидемии, инвазивного кандидоза внутренних органов и диссеминированного кандидоза [6, 11]. Кандидемия имеет место примерно у 35-50% пациентов. Эта разновидность заболевания чаще протекает бессимптомно и может сопровождаться хронической почечной недостаточностью. Поражение внутренних органов при

кандидозе может проявляться в виде следующих вариантов [5]:

- Кандидозный перитонит. Поражение брюшины происходит при кандидозном перитоните у 10-15% всех пациентов с инвазивным кандидозом [1]. Клинически характерными симптомами могут быть гипертермия на фоне продолжающейся массивной антибиотикотерапии, повышенные маркеры воспаления.

- Кандидоз ЦНС. Данная форма наблюдается у недоношенных детей и детей с низкой массой тела. У взрослых этот тип поражения встречается у потребляющих инъекционные наркотики.

- Кандидозный эндофтальмит. Данный тип поражения присущ 5-8% пациентов с инвазивным кандидозом. При кандидозном поражении глаз пациенты отмечают такие симптомы, как: покраснение и зуд, ощущение чего-то постороннего в глазах, отделение гноя, своеобразный налет, нарушение зрения, слезотечение и помутнение в глазах.

- Кандидозный эндокардит. Встречается при диссеминированном кандидозе.

Менее частая форма инвазивного микоза – инвазивный аспергиллез, вызываемый грибом вида *Aspergillus fumigatus*, который встречается чаще всего у иммунокомпрометированных пациентов [12]. Интенсивность этой формы микоза у пациентов ОИТ приближается к 5,2%. Аспергиллы имеют частичную устойчивость к амфотерицину, однако хорошо восприимчивы к вориконазолу. У большого числа пациентов диагностируют поверхностное поражение дыхательных путей *Aspergillus spp.* и придаточных пазух носа еще даже до возникновения признаков паразитарного заболевания. Смертность при данной патологии у пациентов ОИТ приближается к 90% [11, 12].

### **Факторы риска**

К основным факторам риска следует отнести: длительное пребывание в ОИТ, распространенную (два локуса и более) поверхностную колонизацию *Candida spp.*, применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, длительное (более 5 дней) стояние центрального венозного катетера, тяжесть состояния пациента, перфорацию или хирургическое лечение ЖКТ, инфицированный панкреонекроз, полное парентеральное питание, искусственную вентиляцию лёгких, почечно-заместительную терапию, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет и выраженную нейтропению [11].

### **Клинические проявления**

Клинические проявления кандидемии и острого диссеминированного кандидоза существенно не различаются [6]. Клинические признаки неспецифичны и включают повышение температуры тела более 38°C. В ряде случаев могут развиваться острая дыхательная недостаточность и инфекционно-токсический шок, признаки поражения разных органов [13]. При остром диссеминированном кандидозе возможно поражение всех органов и тканей организма, однако наиболее часто в патологический процесс вовле-

каются лёгкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка. Поражение органов зрения может проявляться кандидозным эндофтальмитом, хориоретинитом [14]. Поражение почек обычно сопровождается развитием микроабсцессов. Поражение кожи и подкожной клетчатки характеризуется появлением папулезной сыпи или развитием подкожных абсцессов. Остеомиелит, артрит обычно возникает в результате гематогенной диссеминации, а также вследствие прямой имплантации возбудителя.

### **Лабораторная диагностика**

В настоящее время основными методами лабораторной диагностики грибковой инфекции у пациентов ОИТ являются следующие [13]:

- Посев крови на грибковую культуру. Кровь необходимо отобрать объемом 40-60 мл. Чувствительность метода может быть увеличена использованием ёмкости для культуры грибов [15]. Важно осуществить посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, который зачастую может стать источником грибкового сепсиса.

- Определение 1,3-b-D глюкана. Данный маркер – основной компонент клеточной стенки у разных грибов [16]. Недостатком этого теста является неспособность дифференцировать разные виды грибов, так как 1,3-b-D-глюкан – компонент клеточной стенки грибов разных родов: *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Saccharomyces*. Кроме того, ложноположительные результаты могут иметь место у пациентов, контактирующих с другими источниками 1,3-b-D-глюкана, такими как диализные мембраны, фильтры, губки, применяющиеся в хирургии, некоторые лекарственные препараты.

- Определение маннана, галактоманнана и антиманнанных антител (как в крови, так и в ликворе). Маннан – основной компонент клеточной стенки *C. albicans*, составляет до 70% от сухого вещества клетки, является одним из основных антигенов *Candida*, который циркулирует в крови при инфекции. При сочетанном определении Mп-антигена и Mп-антител их чувствительность составляет 83%, специфичность – 86%. Антиген аспергилл – галактоманнан – обнаруживается в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа за несколько дней до появления клинико-рентгенологических признаков болезни [17]. В ряде европейских стран галактоманнанный тест применяется у пациентов с гемобластозами с целью обнаружения инвазивного роста грибов на доклиническом этапе.

- Определение D-арабинитола. Данный маркер является пятиуглеродным спиртом, продуцируемым разными видами грибов рода *Candida*, кроме *C. krusei* и *C. glabrata* [18]. Выявляется двумя методами: газовой хроматографии и ферментативным. Некоторые исследования показали, что D-арабинитол в образце крови можно определить раньше, чем сами грибы.

- Полимеразно-цепная реакция (ПЦР). Позволяет определить специфические области ДНК

*C. albicans*, а также других грибов, в частности *Aspergillus spp.* [19]. Чувствительность ПЦР достигает 100%, специфичность – 98%. Положительная ПЦР позволяет в среднем на 4 дня раньше, чем рутинные микробиологические методы обследования, установить диагноз диссеминированного кандидоза или легочного аспергиллёза.

Для определения риска развития инвазивного кандидоза у пациентов ОИТ и необходимости включения в комплекс интенсивной терапии противогрибковой терапии предложена шкала Candida Score (табл. 1) [20, 21].

**Таблица 1.** – Шкала Candida score для определения риска развития инвазивного кандидоза

**Table 1.** – Candida score for determining the risk of invasive candidiasis

Фактор риска	Балл
Мультифокальная колонизация	1
Полное парентеральное питание	1
Послеоперационный период	1
Клиника тяжелого сепсиса	2

*Примечание:* при сумме  $\geq 3$  баллов можно говорить о высоком риске развития инвазивного кандидоза, что требует назначения профилактической терапии

**Лечение.** Перед началом лечения инвазивного кандидоза [22, 23] следует помнить следующее:

- противогрибковая терапия должна носить целенаправленный характер;

- необходимо проведение замены всех сосудистых катетеров, эндотрахеальной трубки и любых видов дренажей с момента постановки диагноза инвазивного кандидоза;

- проведение офтальмологического осмотра необходимо во всех случаях кандидемии.

Средства, используемые в терапии кандидозной инфекции в зависимости от видовой специфики возбудителя, представлены в таблице 2 [22, 23, 24].

**Таблица 2.** – Этиотропная терапия кандидозной инфекции

**Table 2.** – Etiotropic therapy of candidiasis infection

Возбудитель	Препарат первой линии
<i>C. albicans</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i>	Флуконазол, вориконазол
<i>C. parapsilosis</i>	Флуконазол, вориконазол Липосомальный амфотерицин В (АмВ) Эхинокандины
<i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. inconspicula</i> , <i>C. norvegensis</i>	Эхинокандины

Флуконазол – один из наиболее часто используемых противогрибковых средств. Имеет превосходную биодоступность при приеме внутрь и хорошо переносится пациентами [23, 24]. Флу-

коназол весьма эффективен для лечения кандидемии, так как устойчивость *C. albicans* к этому препарату составляет приблизительно 1% [25]. При кандидемии, инвазивном кандидозе ударная эффективная доза составляет 800 мг в первый день, затем по 400 мг/сутки. Длительность терапии зависит от клинического эффекта. Флуконазол хорошо проникает в разные биологические ткани, включая ликвор. Это средство не обладает нефротоксическим действием. Единственный встречающийся побочный эффект – гепатотоксичность. Однако широкое применение данного препарата для профилактики в настоящее время привело к повышению резистентности, что уменьшило эффективность терапии.

Вориконазол стал средством выбора для лечения инвазивного аспергиллёза. Он обладает также широким спектром противогрибкового действия и активен в отношении *Candida spp.* (включая штаммы *Candida krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *Candida glabrata* и *Candida albicans*), проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus spp.*, а также патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* или *Fusarium*, которые в ограниченной степени чувствительны к противогрибковым средствам [24, 26]. Дозы зависят от показаний и массы тела пациента. Внутривенно насыщающая доза составляет 6 мг/кг каждые 12 ч, поддерживающая доза (после первых 24 ч) – 3-4 мг/кг каждые 12 часов.

Эхинокандины являются ингибиторами синтеза  $\beta$ -(1, 3)-глюкана и обладают быстрой фунгицидной активностью против большинства разновидностей *Candida*, включая *C. glabrata* и *C. krusei* (виды с частичной или полной резистентностью к флуконазолу), и фунгистатическим действием против *Aspergillus* [27]. Таким образом, эхинокандины – средства выбора в случаях, когда любой из двух названных штаммов подозревается в качестве причинного агента [26]. Однако они не оказывают действия против *Zygomycetes*, *Fusarium* или *Cryptococcus* [28].

К основным представителям относят следующие:

- Каспофунгин – полусинтетический водорастворимый липопептид, получаемый при ферментации продуктов жизнедеятельности гриба *Glarea lozoyensis*. Каспофунгин проявляет фунгицидную активность против *Candida spp.*, включая резистентные (*C. krusei*) и со сниженной чувствительностью (*C. glabrata*) к азолам или резистентные к амфотерицину В (*C. lusitaniae*) штаммы [29]. Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что связано с низким содержанием в стенке этого микроорганизма 1,3- $\beta$ -D-глюкана, его труднодоступностью для препарата в связи с наличием полисахаридной капсулы и низким уровнем подавления активности фермента 1,3- $\beta$ -D-глюкан-синтетазы. Каспофунгин рекомендуется для эмпирической терапии до момента идентификации причинного агента [26]. После внутривенной инфузии высокие концентрации наблюдаются в плазме, лёг-

ких, печени, селезенке, кишечнике. Побочные эффекты препарата – сыпь и гепатит. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и применяемой схемы терапии. Разовая доза составляет 50-70 мг. Вводят внутривенно путем медленной инфузии (более 1 часа) 1 раз в сутки. При умеренной печеночной недостаточности (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) требуется коррекция режима дозирования.

- Анидулафунгин. По спектру активности схож с каспофунгином. Обладает высокой активностью *in vitro* в отношении *Candida spp.*, включая штаммы, резистентные к флуконазолу, менее активен против *C. famata* и *C. parapsilosis* [29]. В отношении *Aspergillus spp.* анидулафунгин более активен, чем амфотерицин В. В первый день лечения должна быть назначена ударная доза – 200 мг однократно с последующим назначением по 100 мг ежедневно. У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени коррективы дозы не требуются. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая тех, кто находится на диализе, корректировка дозы не требуется [25]. Анидулафунгин может назначаться независимо от времени проведения гемодиализа.

- Микафунгин – синтетическое средство, получаемое при химической переработке продуктов жизнедеятельности гриба *Coleophoma empedri*. Обладает широким спектром активности *in vitro*, который включает *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, в том числе резистентные к азолам и амфотерицину В штаммы [29]. Активен в отношении *Aspergillus spp.*, хотя и не оказывает на них фунгицидного действия. Как и все эхинокандины, микафунгин не активен против *Cryptococcus*, *Fusarium* и *Trichosporon spp.* [30] При массе пациента менее 40 кг расчетная дозировка препарата составляет 2 мг/кг/сут, при массе более 100 кг – 100 мг/сут. При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/сут для пациентов с массой тела >40 кг или до 4 мг/сут для пациентов с массой тела ≤40 кг.

- Амфотерицин В обладает более широким спектром противогрибковой активности по сравнению со многими другими антимикотическими

средствами [31]. Однако его использование связано с многочисленными побочными эффектами, в том числе с почечной недостаточностью, что может привести к увеличению летальности пациентов. В отличие от обычного амфотерицина В, липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, чем обычный, практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен), обладает более выраженными кумулятивными свойствами [27]. Его период полувыведения в среднем составляет 4-6 дней. Нежелательные реакции (анемия, лихорадка, озноб, гипотензия) по сравнению со стандартным препаратом возникают реже [25]. Дозу устанавливают индивидуально, из расчета 250 ЕД/кг. До начала введения предварительно вводят 100 ЕД/кг (для определения индивидуальной переносимости), при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов дозу увеличивают до расчетной.

Средства выбора при инфекции *Candida auris* являются эхинокандины, поскольку резистентность к ним наиболее низкая (до 10%) [8]. Относительно высокой эффективностью обладает микафунгин по сравнению с флуконазолом и амфотерицином [9]. Для стартовой терапии кандидоза у детей рекомендуется применять микафунгин и каспофунгин, ожидая результатов тестирования на устойчивость. Эхинокандины ограниченно проникают в спинномозговую жидкость и мочу, поэтому при лечении инфекции *Candida auris* центральной нервной системы или почек следует применять другие противогрибковые средства. Важной причиной, по которой следует сообщать о выявлении *Candida albicans* в условиях интенсивной терапии, является предотвращение дальнейшей передачи инфекции и применение надлежащих мер профилактики.

### Выводы

Приоритетное направление в борьбе с инвазивными микозами среди пациентов ОИТ – своевременная диагностика грибковой инфекции с последующей профилактической терапией или таргетным воздействием на установленный источник инвазивного микоза с помощью современного арсенала медицинских препаратов, наиболее эффективными и безопасными из которых являются эхинокандины.

### Литература

1. Ostrosky-Zeichner, L. Invasive fungal infections in the intensive care unit / L. Ostrosky-Zeichner, M. Al-Obaidi // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 475-487. – doi: 10.1016/j.idc.2017.05.005.
2. Cuenca-Estrella, M. Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU / M. Cuenca-Estrella, D. H. Kett, J. Wauters // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 9-15. – doi: 10.1093/jac/dkz038.
3. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges / P. Josy [et al.] // *J. Chemother.* – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 64-73. – doi: 10.1080/1120009X.2018.1557799.
4. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critical-

- ly ill patients: a retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China / Z. Xiao [et al.] // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2019. – Vol. 8, № 89. – P. 1-7. – doi: 10.1186/s13756-019-0534-2.
5. Quindos, G. Epidemiology of invasive mycoses: a landscape in continuous change / G. Quindos // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2018. – Vol. 35, № 4. – P. 171-178. – doi: 10.1016/j.riam.2018.07.002.
6. Arendrup, M. C. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology / M. C. Arendrup // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60, № 11. – P. 1-32.
7. The epidemiology and susceptibility of candidemia in Jerusalem, Israel / S. Israel [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9, № 352. – P. 1-7. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00352.

8. Warris, A. Candida auris, what do paediatricians need to know? / A. Warris // Arch. Dis. Child. – 2017. – Vol. 103, № 9. – P. 891-894. – doi: 10.1136/archdischild-2017-313960.
9. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris / A. Cortegiani [et al.] // J. Intens. Care. – 2018. – Vol. 6, № 69. – P. 1-13. – doi: 10.1186/s40560-018-0342-4.
10. Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen / K. Forsberg [et al.] // Med. Mycol. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 1-12. – doi: 10.1093/mmy/nyy054.
11. Инвазивный кандидоз в отделениях интенсивной терапии / Н. А. Карпун [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, № 9. – С. 22-25.
12. Ramirez, P. Invasive aspergillosis in critically ill patients / P. Ramirez, J. Garnacho-Montero // Rev. Iberoam. Micol. – 2018. – Vol. 35, № 4. – P. 210-216. – doi: 10.1016/j.riam.2018.07.001.
13. Clancy, C. J. Diagnosing invasive candidiasis / C. J. Clancy, M. H. Nguyen // J. Clin. Microbiol. – 2018. – Vol. 56, № 5. – P. 1909-1917. – doi: 10.1128/JCM.01909-17.
14. Clancy, C. J. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care / C. J. Clancy, M. H. Nguyen // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, № 9. – P. 1284-1292. – doi: 10.1093/cid/cit006.
15. Garcia, J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis / J. Garcia, J. Peman // Rev. Iberoam. Micol. – 2018. – Vol. 35, № 4. – P. 179-185. – doi: 10.1016/j.riam.2018.05.003.
16. Detection of (1,3)- $\beta$ -d-glucan for the diagnosis of invasive fungal infection in liver transplant recipients / E. Levesque [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 862. – doi: 10.3390/ijms18040862.
17. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients / K. de Heer [et al.] // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2019. – Iss. 5. – Art. nr. CD012399. – doi: 10.1002/14651858.CD012399.pub2.
18. Christensson, B. Arabinitol ratio in urine for early diagnosis of Candidiasis infection / B. Christensson, L. Larsson // Lakartidningen. – 2008. – Vol. 105, № 48-49. – P. 3537-3538.
19. Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions / Leon C. [et al.] // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20, № 149. – P. 1-14. – doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.
20. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with candida colonization / C. Leon [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 3. – P. 730-737. – doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
21. The utility of the Candida score in patients with sepsis / R. Umberger [et al.] // Dimens. Crit. Care Nurs. – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 92-98. – doi: 10.1097/DCC.000000000000163.
22. Веселов, А. В. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы / А. В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 4-18.
23. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay (EPICO 3.0.) / E. Maseda [et al.] // Rev. Iberoam. Micol. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 196-205. – doi: 10.1016/j.riam.2016.02.003.
24. Choosing the right antifungal agent in ICU patients / J. Chatelon [et al.] // Adv. Ther. – 2019. – Vol. 36, № 12. – P. 3308-3320. – doi: 10.1007/s12325-019-01115-0.
25. Веселов, А. В. Антимикотики для системного применения: ключевые аспекты для клинициста / А. В. Веселов // Фарматека. – 2015. – № 16. – С. 96-103.
26. Веселов, А. В. Обзор рекомендаций по терапии и профилактике инвазивного кандидоза у детей и новорожденных / А. В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 92-100.
27. Echinocandins vs. amphotericin B against invasive candidiasis in children and neonates: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. H. Chen [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2019. – Vol. 53, № 6. – P. 789-794. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.019.
28. Hemodynamic changes in surgical intensive care unit patients undergoing echinocandin treatment [Electronic resource] / C. Koch [et al.] // Int. J. Clin. Pharm. – 2019. – P. 1-8. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00939-8>.
29. Kofla, G. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidiasis: review of the literature / G. Kofla, M. Ruhnke // Eur. J. Med. Res. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 159-166. – doi: 10.1186/2047-783x-16-4-159.
30. Use of micafungin for the prevention and treatment of invasive fungal infections in everyday pediatric care in France: results of the MYRIADE study / G. Leverger [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2019. – Vol. 38, № 7. – P. 716-721. – doi: 10.1097/INF.0000000000002353.
31. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis / S. Keane [et al.] // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2018. – Vol. 16, № 11. – P. 839-847. – doi: 10.1080/14787210.2018.1528872.

### References

1. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2017;31(3):475-487. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.005.
2. Cuenca-Estrella M, Kett DH, Wauters J. Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019;74(Suppl 2):9-15. doi: 10.1093/jac/dkz038.
3. Jose P, Alvarez-Lerma F, Maseda E, Olaechea P, Peman J, Soriano C, Zaragoza R. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges. *J. Chemother.* 2019;31(2):64-73. doi: 10.1080/1120009X.2018.1557799.
4. Xiao Z, Wang Q, Zhu F, An Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: a retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8(89):1-7. doi: 10.1186/s13756-019-0534-2.
5. Quindos G. Epidemiology of invasive mycoses: a landscape in continuous change. *Rev. Iberoam. Micol.* 2018;35(4):171-178. doi: 10.1016/j.riam.2018.07.002. (Spanish).
6. Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan. Med. J.* 2013;60(11):1-32.
7. Israel S, Amit S, Israel A, Livneh A, Nir-Paz R, Korem M. The epidemiology and susceptibility of candidemia in Jerusalem, Israel. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9(352):1-7. doi: 10.3389/fcimb.2019.00352.

8. Warris A. Candida auris, what do paediatricians need to know? *Arch. Dis. Child.* 2017;103(9):891-894. doi: 10.1136/archdischild-2017-313960.
9. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J. Intens. Care.* 2018;6(69):1-13. doi: 10.1186/s40560-018-0342-4.
10. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow ML, Jackson B, Chiller T, Vallabhaneni S. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med. Mycol.* 2019;57(1):1-12. doi: 10.1093/mmy/myy054.
11. Karpun NA, Burova SA, Evdokimov EA, Chaus NI. Invazivnyj kandidoz v otdelenijah intensivnoj terapii [Invasive candidiasis in the intensive care unit]. *Medicinskij alfavit.* 2014;2(9):22-25. (Russian).
12. Ramirez P, Garnacho-Montero J. Invasive aspergillosis in critically ill patients. *Rev. Iberoam. Micol.* 2018;35(4):210-216. doi: 10.1016/j.riam.2018.07.001. (Spanish).
13. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2018;56(5):1909-1917. doi: 10.1128/JCM.01909-17.
14. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(9):1284-1292. doi: 10.1093/cid/cit006.
15. Garcia J, Peman J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis. *Rev. Iberoam. Micol.* 2018;35(4):179-185. doi: 10.1016/j.riam.2018.05.003. (Spanish).
16. Levesque E, Rizk F, Noorah Z, Ant-Ammar N, Cordonnier-Jourdin C, El Anbassi S, Bonnal C, Azoulay D, Merle JC, Botterel F. Detection of (1,3)- $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4):862. doi: 10.3390/ijms18040862.
17. de Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeftang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Datab. Syst. Rev.* 2019;(5):CD012399. doi: 10.1002/14651858.CD012399.pub2.
18. Christensson B, Larsson L. Arabinitol ratio in urine for early diagnosis of *Candidiasis* infection. *Lakartidningen.* 2008;105(48-49):3537-3538. (Swedish).
19. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, Ubeda A, Parra M, Macias D, Tomas JI, Rezusta A, Rodriguez A, Gomez F, Mazuelos EM. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit. Care.* 2016;20(149):1-14. doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.
20. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit. Care Med.* 2006;34(3):730-737. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
21. Umberger R, Garsee K, Davidson B, Carringer JA, Kuhl D, Muthiah MP. The utility of the *Candida* score in patients with sepsis. *Dimens. Crit. Care Nurs.* 2016;35(2):92-98. doi: 10.1097/DCC.000000000000163.
22. Veselov AV. Jempiricheskaja terapija invazivnogo kandidoza v otdelenijah reanimacii i intensivnoj terapii: sovremennoe sostojanie problemy [Empiric Therapy of Invasive Candidiasis in Intensive Care Units: Current State of Problem]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2011;13(1):4-18. (Russian).
23. Maseda E, Rodriguez AH, Aguilar G, Peman J, Zaragoza R, Ferrer R, Llinares P, Grau S. Recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay (EPICO 3.0.). *Rev. Iberoam. Micol.* 2016;33(4):196-205. doi: 10.1016/j.riam.2016.02.003.
24. Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cassir N, Leone M. Choosing the right antifungal agent in ICU patients. *Adv. Ther.* 2019;36(12):3308-3320. doi: 10.1007/s12325-019-01115-0.
25. Veselov AV. Antimikotiki dlja sistemnogo primeneni-ja: ključevye aspekty dlja klinicista [Antifungal agents for systemic use: key aspects for clinicians]. *Farmateka.* 2015;16:96-103. (Russian).
26. Veselov AV. Obzor rekomendacij po terapii i profilaktike invazivnogo kandidoza u detej i novorozhdennyh [Review of the guidelines for the treatment and prevention of invasive candidiasis in newborns and children]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2017;19(2):92-100. (Russian).
27. Chen YH, Cheng IL, Lai CC, Tang HJ. Echinocandins vs. amphotericin B against invasive candidiasis in children and neonates: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019;53(6):789-794. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.019.
28. Koch C, Schneck E, Arens C, Markmann M, Sander M, Henrich M, Weigand MA, Lichtenstern C. Hemodynamic changes in surgical intensive care unit patients undergoing echinocandin treatment. *Int. J. Clin. Pharm.* [Internet]. 2019 Nov 21:1-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00939-8>.
29. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 2011;16(4):159-166. doi:10.1186/2047-783x-16-4-159.
30. Leverger G, Timsit JF, Milpied N, Gachot B. Use of micafungin for the prevention and treatment of invasive fungal infections in everyday pediatric care in France: results of the MYRIADE study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38(7):716-721. doi: 10.1097/INF.0000000000002353.
31. Keane S, Geoghegan P, Povoja P, Nseir S, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2018;16(11):839-847. doi: 10.1080/14787210.2018.1528872.

## INVASIVE MYCOSES IN INTENSIVE CARE UNITS

*Yakubtsevich R. E.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*Background:* The number of patients of ICU with invasive mycoses has increased in recent years. This is due to the introduction of invasive methods of treatment, immunosuppressive therapy, organ transplantation, as well as success in the treatment of infections.

*Purpose:* The analysis of literature in order to study modern approaches to the etiotropic and pathogenetic therapy of invasive mycoses among patients in the intensive care unit.

*Material and methods:* 31 literature sources were analyzed.

*Results:* Modern information has been obtained on clinical and laboratory diagnostic methods and pharmacological agents for the treatment of invasive mycoses.

*Conclusion:* One of the priorities in the fight against invasive mycoses among patients in intensive care units is timely diagnosis of fungal infection, followed by preventive therapy or targeted exposure to an established source of invasive mycosis.

**Keywords:** Invasive mycosis, candidiasis, fungal sepsis, echinocandins.

**For citation:** Yakubtsevich RE. Invasive mycoses in intensive care units. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(1): 50-56. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-1-50-56>.

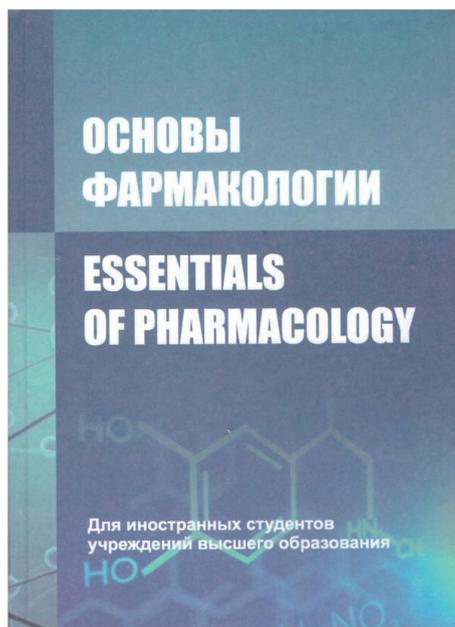
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

Якубцевич Руслан Эдуардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Поступила / Received: 13.12.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 17.01.2020



Основы фармакологии = Essentials of pharmacology : учебное пособие для иностранных студентов учреждений высшего образования по специальностям "Лечебное дело", "Педиатрия" : допущено Министерством образования Республики Беларусь / В. И. Козловский, В. П. Вдовиченко, О. А. Борисенок, В. В. Гончарук. – Минск : Вышэйшая школа, 2019. – 286 с. – ISBN 978-985-06-2768-1.

Учебное пособие представляет собой систематизированную информацию по основным разделам фармакологии: общей фармакологии, нейротропным средствам, средствам, влияющим на функции сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, химиотерапевтическим средствам. В пособии даются основные аспекты фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, их применения в клинике.

Для иностранных студентов учреждений высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия».