

**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,  
связанных с оказанием медицинской помощи (НП НАСКИ)**

Федеральные клинические рекомендации

**Инвазивный кандидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов**

2017 г.

Инвазивный кандидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2017 – 46 с.

Авторский коллектив:

Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Баландина С.Ю., Кузнецова М.В., Варецкая Т.А.

Разработчики:

- ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России,
- ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
- Пермский институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
- ГБУЗ «Пермский краевой центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

В федеральных методических рекомендациях представлены современные аспекты эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, лечения и профилактики инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Приведены рекомендации ВОЗ, данные мета-анализов, а также результаты собственных исследований авторов.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей разных специальностей, включая эпидемиологов, инфекционистов, терапевтов и бактериологов, а также для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских ВУЗов и системы последипломного медицинского образования.

Федеральные клинические рекомендации были рассмотрены на Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи 27-29 сентября 2017 г. и утверждены на заседаниях Общего собрания членов НП «НАСКИ» (Протокол № ) и Профильной комиссии Минздрава России по эпидемиологии (Протокол № ).

## Оглавление

1. Введение	4
2. Методология	5
3. Этиология	9
4. Эпидемиология	12
5. Клиническая характеристика инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов	22
6. Патоморфологические изменения при инвазивном кандидозе	25
7. Патогенетические закономерности ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания	26
8. Лабораторная диагностика	27
9. Лечение	30
10. Профилактика	32
11. Литература	34

## 1. Введение

Оппортунистические инвазивные микозы представляют значительную проблему здравоохранения, в связи с широким распространением и высокой смертностью [19,26,59]. К наиболее уязвимым категориям относятся иммунокомпрометированные больные с высоким риском развития этих инфекций. По данным Покровского В.В., Рахмановой А.Г., Лобзина Ю.В. пораженность микотическими инфекциями ВИЧ-инфицированных больных колеблется от 23,8 до 90,1% [36,38]. Одной из наиболее значимых форм инвазивных микозов является кандидоз.

Кандидоз – самый распространенный оппортунистический микоз, вызываемый грибами рода *Candida spp.* В последние годы во всем мире отмечается увеличение заболеваемости инвазивным кандидозом (ИК). Ежегодно регистрируется около 400000 случаев этого заболевания. По данным Brown G. et al., ежегодная заболеваемость ИК составляет от 2,4 до 29,0 на 100000 населения [59]. У пациентов, имеющих факторы риска, инвазивный кандидоз может возникать как внутрибольничная инфекция [73,74,78,84,88,90,92,100].

Заболевание характеризуется множеством вариантов клинического течения, самыми распространенными из которых являются кандидемия, острый диссеминированный кандидоз и кандидозный перитонит. Летальность среди отдельных групп больных достигает 73%. Своевременное и адекватное применение антимикотиков в значительной степени определяет исход заболевания, однако оно является таковым лишь у 15-40% больных ИК.

Диагностика ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов представляет сложную задачу, так как клинические признаки неспецифичны, а лабораторная диагностика зачастую затруднена. В связи с этим, чрезвычайно важным для своевременной диагностики и успешной терапии ИК является выявление факторов риска, клинических проявлений заболевания и оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований у данной категории больных.

## 2. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных, материалы собственных исследований.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций явились публикации открытого доступа из ресурса Всемирной организации здравоохранения, базы данных MedLine, EuroFlu, ECDC, PubMed, ScinceDirect, eLibrary.

### Методы, используемые для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости и соответствия с рейтинговой схемой (схема прилагается).

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):**

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
<b>A</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>C</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов.

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые отметили доступность в понимании представленного материала и доказательств.

Получены комментарии со стороны врачей-эпидемиологов, инфекционистов, терапевтов и бактериологов в отношении доходчивости изложения материала и оценки важности данных рекомендаций, как рабочего инструмента в повседневной практике.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался, а вносимые в рекомендации изменения регистрировались.

### **Консультация и экспертная оценка:**

Результаты исследований, мнения специалистов и уточнения, вошедшие в данные рекомендации, были представлены на: Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2010, 2015); 6 Всероссийском конгрессе по медицинской микологии с международным участием (Москва, 2014); Всероссийской научно-практической конференции по медицинской микологии – XIII Кашкинские чтения (Санкт-Петербург, 2010); 3 конгрессе евро-азиатского общества по инфекционным болезням с международным участием (Екатеринбург, 2014); Ежегодных Всероссийских научно-практических конференциях с международным

участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2015, 2016)» (Москва, 2015, 2016); Международном научном конгрессе, посвященном 100-летию ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера «Актуальные вопросы медицины – 21 век» (Пермь, 2016); ежегодных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (Пермь, 2013, 2014, 2015); конференции «Об организации работы по раннему выявлению и профилактике ВИЧ-инфекции в Пермском крае» (Пермь, 2015).

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые прокомментировали практическую важность, степень доходчивости и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания экспертов учтены, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.



### 3. Этиология

Грибы рода *Candida* – дрожжевые клетки овальной или эллипсоидной формы, размерами от 1,5 до 15 мкм, имеющие многослойную стенку. В природе их зарегистрировано более 700 видов [50]. Кандидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов способны вызывать 15-20 видов [15,32,50].

Кандиды относятся к несовершенным грибам (не установлено половое размножение). Представители этого рода характеризуются вегетативным размножением путем почкования и способностью образовывать нити псевдомицелия из растущих почкующихся клеток (кроме *C.glabrata*) [15]. Оптимальный рост их наблюдается при  $t\ 37^{\circ}\text{C}$ . Микромицеты являются факультативными анаэробами, чувствительны к высокой температуре, при  $60\text{-}70^{\circ}$  погибают через несколько минут.

Кандиды обладают многочисленными факторами патогенности, которые проявляются в полной мере при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина [51,82].

Ведущими факторами патогенности кандид является их способность вырабатывать ферменты агрессии и защиты (фосфолипазу, протеиназу и др.) [35]. Значимость фосфолипаз и протеиназ связана с тем, что они участвуют в процессе инвазии в ткани хозяина, разрушении клеточных мембран и поверхностных молекул, а также клеток и молекул иммунной системы [17,95,98]. По одним данным, фосфолипазная активность присуща только *C. albicans*, по другим – она резко усилена у этого вида по сравнению с другими [17,21]. Имеются сведения о том, что и протеазы участвуют в процессе адгезии. В частности, они способны воздействовать на поверхность дрожжей, модифицируя их адгезины, или на клетки хозяина, обнажая лиганды [86]. Доказано, что их продукция может облегчить инвазию посредством разрушения кератина и коллагена [87]. Степень адгезии коррелирует с патогенностью грибов, причем наибольшая «активность» в модельных экспериментах отмечена у *C. albicans* [17]. Однако внедрение гриба в ткани внутренней среды и инвазия в сосуды отмечаются лишь в отсутствии или при

неэффективности защитных тканевых и клеточных реакций, ограничивающих рост возбудителя, что наблюдается при ВИЧ-инфекции [20].

В исследовании, проведенном в медицинской организации инфекционного профиля Пермского края для лечения ВИЧ-инфицированных больных фосфолипазная активность (ФЛА) обнаружена у  $54,7 \pm 6,22\%$  изолятов *C.albicans*, из них  $54,3 \pm 11,4\%$  выделено от пациентов,  $45,7 \pm 12,4\%$  - с объектов больничной среды. Зона преципитации вокруг колоний, выделенных с объектов внешней среды, составила в среднем  $1,5 \pm 0,06$  мм (коэффициент вирулентности -  $K_v 2,5 \pm 0,17$ ); у колоний, полученных от пациентов -  $1,6 \pm 0,03$  ( $K_v 2,5 \pm 0,15$ ). Статистически достоверных различий не выявлено ( $t < 2$ ;  $p > 0,05$ ) [44]. Следует заметить, что в работах отечественных ученых приводятся данные о ФЛА *C.albicans* при различных формах вагинального кандидоза у женщин без ВИЧ-инфекции, коэффициент вирулентности у них не превышал 0,9 [22]. ФЛА *C.albicans*, выделенных в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов, значительно выше ( $t > 10$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об их большей патогенности. Кроме того, ФЛА штаммов, выделенных от пациентов с доказанным диагнозом инвазивного кандидоза, превышала таковую у штаммов пациентов без него ( $K_v 2,73 \pm 0,19$  против  $2,28 \pm 0,09$  соответственно;  $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Протеиназная активность (ПА) обнаружена у  $65,6 \pm 5,93\%$  штаммов *C.albicans*. Треть изучаемых штаммов *C.albicans* ( $29,7 \pm 5,71\%$ ) обладала одновременно ФЛ и ПА, из них  $57,9 \pm 11,32\%$  выделено с объектов больничной среды, а  $42,1 \pm 11,33\%$  - от ВИЧ-инфицированных больных. Эти штаммы являются наиболее агрессивными и представляют особую опасность в плане возникновения ИК.

В силу вышеизложенного, определение ферментативной активности кандид при работе с ВИЧ-инфицированными пациентами очень важно для прогнозирования возникновения ИК, его тяжести и исхода.

До 1980-х годов основным видом, вызывающим инвазивные кандидозы являлась *Candida albicans*, имеющая наиболее высокую тропность к человеческой ткани *in vitro* и в эксперименте. *Candida albicans* более вирулентный вид *Candida spp.* Однако с 1990-х гг. отмечается устойчивое увеличение относительной частоты не-*albicans* видов *Candida*, вызывающих диссеминированный кандидоз [2,24,49,102].

По данным мета-анализа J.Perlroth, B.Choif, B.Spellberg, в серии наблюдений, проведенных в США и многих странах Европы, *Candida albicans* вызывала около 50% ИК, а *Candida glabrata* - 15-25%. В Латинской Америке и Испании второй по частоте причиной ИК была *Candida parapsilosis*, а *Candida glabrata* занимала третье место. В 10-20% случаев возбудителем ИК была *Candida tropicalis* [84].

По результатам большого количества исследований зарубежных и отечественных ученых, наиболее распространенным возбудителем кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов является *C.albicans*. В зависимости от формы заболевания на долю этого возбудителя приходится от 30 до 80% [1,6,14,32,33,39,91,93].

Другие виды кандид значительнее реже вызывают заболевание. Лишь в онкологических центрах, где широко применяется профилактика азолами, *Candida krusei* может быть причиной более 10% случаев ИК [84].

Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. в рекомендациях по диагностике и лечению инвазивных микозов указывают, что большинство (93–97%) возбудителей кандидемии и острого диссеминированного кандидоза (ОДК) составляют *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C.krusei* (3–7%). Примерно 3–7% возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. quilliermondii*, *C. rugosa*, *C.kefyr* и пр. Вид кандид коррелирует с чувствительностью к антимикотикам [7].

У ВИЧ-инфицированных пациентов возбудителями ИК в подавляющем большинстве случаев являются микромицеты *C. albicans* (86,95%). Значительно реже причиной заболевания были кандиды других видов: *C.*

*glabrata* (4,3%), *C.gullermondii*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* (по 2,2%). Сочетание микромицетов *C.albicans* + *C.lusitania* и *C.albicans* + *C.tropicalis* вызвало заболевание у 4,3% пациентов [44]. Следует отметить, что у половины ВИЧ-инфицированных причиной заболевания является ассоциация грибков и бактерий. Кроме этого, часто наблюдается сочетание ИК и туберкулеза.

По результатам многоцентрового исследования ARTEMIS Disk в России *C. albicans*, являясь ведущим возбудителем кандидозов, сохраняет высокую чувствительность к флуконазолу (98,9% чувствительных штаммов). Однако некоторые кандиды, например *C. Krusei*, первично устойчивы к нему. В этих случаях возможно применение вориконазола, который активен в отношении всех грибов рода *Candida spp.* [10].

В свете выше изложенного при микологических исследованиях наряду с определением ферментативной активности, чрезвычайно важна идентификация грибов рода *Candida* до вида с определением резистентности к антимикотикам, что позволяет выбрать адекватный противогрибковый препарат.

#### **4. Эпидемиология**

*Проявления эпидемического процесса (интенсивность, структура)*

Ежегодно во всем мире регистрируется от 250000 до 400000 случаев ИК. По данным общепопуляционных исследований, показатели распространенности ИК среди населения значительно варьируют: в европейских странах от 1,5 (в Англии) до 9,4 (в Дании); в США они составили 8,0; в Австралии – 1,8 на 100000 населения [56,62,72,83,88,97,101]. За последние 40 лет в мире наблюдается тенденция заболеваемости ИК к росту [12,59]. Так, в США зафиксировано увеличение частоты случаев ИК на 52% за период 2000-2005 гг. (с 3,7 до 5,5 случаев), в Испании с 2009 по

2011 гг. – двукратный рост заболеваемости (с 3,3 до 7,4 на 100000 населения) [9,104]. Однако истинная заболеваемость ИК неизвестна.

Более широко в литературе представлены результаты многоцентровых исследований, в которых отражена информация о частоте ИК на 1000 госпитализированных больных [58,69,71,73,74,76,99,101]. Так, в США за период 1996-2003 гг. заболеваемость ИК составила 19-24 случая [60], в Италии – 1,1 [67,101], в Испании (2008-2010 гг.) - 0,92-1,09 [61,67]. В странах Южной Америки (2008 – 2010 гг.) она колебалась от 0,33 в Чили до 1,95 в Аргентине, со средним уровнем 1,18 [75].

В России распространенность ИК изучена недостаточно. Согласно результатам единичных многоцентровых исследований, показатель распространенности был равен 0,3 на 1000 госпитализированных больных, в реанимационных отделениях - 2,6 [50].

По данным исследования, проведенного в Пермском крае, распространенность ИК среди ВИЧ-инфицированных пациентов составила 3,5 на 1000 госпитализированных больных. При этом наблюдался рост заболеваемости почти в 4 раза (с 1,8 в 2008 г. до 8,8 в 2015 г.) [46].

Согласно литературным данным группами риска заболеваемости ИК [23,56,73,74,78,88,90,92,100] являются лица:

- афроамериканского происхождения,
- молодого и старческого возраста,
- недоношенные дети,
- пациенты, страдающие онкологическими и гематологическими заболеваниями, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, орофарингеальным кандидозом,
- пациенты, длительно принимающие антибиотики, глюкокортикостероиды и цитостатики.

В структуре ВИЧ-инфицированных больных с ИК преобладают лица мужского пола трудоспособного возраста от 19 до 42 лет (средний возраст 33

года), наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается у молодых людей (от 19 до 30 лет) [46].

*Факторы риска* развития ИК многочисленны [5,25,41,42,56,60,64,65,96,100].

К ним относятся следующие:

- иммунодефицитные состояния (нейтропения, врожденные и приобретенные нарушения клеточного иммунитета, тяжелое состояние на фоне основного заболевания);
- инвазивные вмешательства с нарушением целостности кожи и слизистых оболочек (оперативные вмешательства на органах брюшной полости, нахождение в ОРИТ, применение ИВЛ, использование катетеров и дренажей, полное парентеральное питание, внутривенное введение наркотических препаратов);
- использование антибиотиков, глюкокортикостероидов, цитостатиков и системных противогрибковых препаратов;
- колонизация биотопов грибами рода *Candida spp.*

В последние десятилетия во всем мире ИК рассматривается как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи у пациентов с иммунодефицитом. Согласно данным CDC (Centers for Diseases Control and Prevention - центр по борьбе и профилактике болезней) и National Healthcare Safety Network (национального комитета безопасности здоровья) США – *Candida spp.* занимает пятое место среди всех возбудителей внутрибольничных инфекций и четвертое место среди всех возбудителей, выделяемых из крови. Однако более недавние исследования обнаружили, что *Candida spp.* сейчас третий по частоте возбудитель, выделенный при инфекциях кровотока, после *Staphylococcus epidermalis* и *Staphylococcus aureus* [84].

Факторами риска ИК у больных с ВИЧ-инфекцией, как показали исследования «случай-контроль», проведенные в Пермском крае явились:

нахождение в ОРИТ, оперативные вмешательства на органах брюшной полости, стационарное лечение в предшествующие госпитализации 30 дней, применение ИВЛ, тяжелое состояние пациентов, наличие у больных орофарингеального кандидоза (ОФК) и туберкулеза. Такие факторы, как наличие у пациентов сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), нейтропении и длительность ВИЧ-инфекции не оказывают значимого влияния на вероятность развития ИК.

Факторами риска явились также ряд «общественно-поведенческих» факторов, таких как нахождение в местах лишения свободы (МЛС) до госпитализации, отсутствие постоянного места работы и наличие синдрома зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). Наиболее вероятно развитие ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов при наличии не менее трех из перечисленных выше признаков [47].

Знание этих факторов позволяет уже при первичном осмотре ВИЧ-инфицированного пациента выявить высокий риск вероятности возникновения у него ИК без применения дорогостоящих и трудоемких методов обследования для своевременного проведения диагностических, профилактических и лечебных мероприятий.

#### *Источник возбудителя инфекции*

Источниками возбудителя инфекции при инвазивном кандидозе могут быть:

- больные различными формами кандидоза,
- лица, колонизированные кандидами,
- объекты внешней среды.

Известно, что *Candida albicans* обладает уникальным свойством заселять кожу и слизистые оболочки здоровых людей, вызывая кандидозное носительство [41]. Частота его достигает 90-100% в кишечнике, 45-50% - в

ротовой полости, 20-40% - во влагалище, до 9% - на коже и до 7% - на слизистых оболочках бронхов [32].

«Доброкачественность поведения» кандид у здоровых лиц обусловлена не комменсализмом, а скорее является результатом сильных врожденных и адаптивных реакций иммунной системы хозяина, которые ограничивают рост потенциально опасного микроорганизма в экологических биотопах [63].

У ВИЧ-инфицированных людей частота колонизации кандидами различных локусов значительно выше [4,14,31,33,39,43,81,85]. Степень колонизации полости рта и глотки достигает 90-95% [3,28,40,68]. Наиболее часто с поверхности слизистой выделяются микромицеты *Candida albicans* (82,1%) [8].

Грибы рода *Candida spp.* широко распространены в природе и могут находиться на любых объектах внешней среды – почве, воде, воздухе, продуктах питания, а также на предметах больничной обстановки. Наиболее опасными из них являются хирургический и эндоскопический инструментарий, перевязочный материал, катетеры и парентеральные растворы [30]. Высокий уровень обсемененности *Candida albicans* различных предметов обнаружен в детском стационаре для новорожденных, в частности шлангов электроотсосов, применяемых для санации трахеобронхиального дерева, а также рук персонала [29]. Описана эпидемическая вспышка кандидемий, произошедшая в отделении детской гематологии, источником которой стал контаминированный раствор 4% хлорида калия для внутривенного введения [18].

Таким образом, возбудитель может находиться как во внешней среде, так и в организме самого больного.

Учитывая вышеизложенное, важную роль для развития ИК играет состояние микробного пейзажа специализированных медицинских организаций, где пациенты находятся длительное время.



Нами проведена оценка состояния контаминации микромицетами объектов внешней среды в медицинской организации инфекционного профиля для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов г.Перми.

Доля положительных проб на грибки составила  $97,3 \pm 1,86\%$ . При этом доля положительных проб воздуха была  $32,44 \pm 9,55\%$ , смывов с объектов больничной среды -  $67,56 \pm 6,62\%$ .

Оценка уровня обсемененности грибами различных помещений стационара показала, что максимальное количество положительных проб выявлено в палатах, где постоянно находятся ВИЧ-инфицированные пациенты ( $57,8 \pm 5,59\%$ ), что значительно превышало уровень контаминации в процедурном кабинете ( $13,3 \pm 8,01\%$ ), столовой ( $10,37 \pm 8,14\%$ ), сестринском кабинете ( $9,6 \pm 8,17\%$ ) и приемном покое ( $8,88 \pm 8,21\%$ ). Коэффициент вероятности колебался от 4,5 до 4,9;  $p < 0,05$ .

В воздухе преимущественно обнаруживались плесневые грибы, в смывах – дрожжевые.

Интенсивность контаминации воздушной среды микромицетами стационара для ВИЧ-инфицированных пациентов составила в среднем  $582,0 \pm 109,1$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Максимальная грибковая загрязненность воздуха отмечалась в палатах ( $1500,0 \pm 527,8$  КОЕ/м<sup>3</sup>) с круглосуточным пребыванием больных, причем концентрация микромицетов зависела от диагноза и тяжести состояния ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся в них. Так, в палате, где на лечении находился пациент с ИК степень «грибковой нагрузки» более чем в 40 раз превышала таковую в палатах с пребыванием больных без инвазивных микозов ( $8611 \pm 136,1$  против  $205,6 \pm 72,7$  КОЕ/м<sup>3</sup> соответственно) ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ).

В других подразделениях стационара, где пациенты находились непродолжительное время, интенсивность загрязнения была значительно ниже и колебалась от  $18,6 \pm 6,4$  в столовой до  $92,0 \pm 33,6$  КОЕ/м<sup>3</sup> в приемном покое ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ).

Немаловажное значение имеет изучение контаминации микромицетами различных предметов в помещениях стационара (тумбочки, раковины, подоконники, вентиляционные решетки и др.). В пробах обнаруживались как плесневые, так и дрожжевые грибы. Однако интенсивность контаминации ими исследуемых предметов существенно различалась.

Наибольшая интенсивность обсемененности дрожжевыми грибами выявлена на вентиляционных решетках ( $23644,9 \pm 2139,0$  КОЕ/дм<sup>2</sup>), дверных ручках в палатах ( $4755,0 \pm 1087,0$  КОЕ/дм<sup>2</sup>) и тумбах больных ( $27,7 \pm 11,1$  КОЕ/дм<sup>2</sup>). На раковинах обнаружены лишь единичные колонии.

Интенсивность загрязнения грибами рук ВИЧ-инфицированных пациентов в 11 раз превышала таковую у медицинского персонала.

Таким образом, установлена высокая степень «грибковой нагрузки» объектов больничной среды в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет отнести их к медицинским организациям риска развития ИК.

### *Пути передачи ИК*

ИК может возникать в результате эндогенного или экзогенного инфицирования.

Среди возможных путей передачи при экзогенном инфицировании выделяют:

- алиментарный,
- воздушно-капельный,
- искусственный при введении наркотических препаратов и применении инвазивных медицинских манипуляций,
- контактно-бытовой.

По данным некоторых авторов, достаточно распространенными считаются алиментарный и воздушно-капельный пути передачи [1,9,30,41]. Однако в связи с расширением спектра инвазивных медицинских манипуляций, возрастает значимость искусственного пути. В некоторых случаях ИК

возникает без гематогенной диссеминации как результат ятрогенного заражения, как происходит при операциях на глубоких органах [84]. Другими примерами служат кандидозный перитонит у пациентов с длительным перитонеальным диализом, менингит у больных с вентрикулярными шунтами, эндокардит после протезирования клапанов [41]. Вместе с тем, судя по литературным данным, чаще диссеминированный кандидоз возникает как эндогенная инфекция [15,23,30,41,45,78].

У ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях пути передачи кандидозной инфекции остаются не до конца выясненными.

Нами был установлен контактно-бытовой путь передачи ИК в стационаре для ВИЧ-инфицированных. В проспективном исследовании выявлено наличие прямой связи между уровнем и интенсивностью контаминации больничной среды и колонизацией ВИЧ-инфицированных пациентов микромицетами *C.albicans* в разные периоды эпидемического благополучия [46].

В эпидемически благополучный период (отсутствие в стационаре пациентов с ИК) у  $83,9 \pm 1,6\%$  пациентов обнаруживались *C.albicans*. Наибольшая доля положительных находок наблюдалась в ротовой жидкости и секрете верхних дыхательных путей. Значительно реже *C.albicans* встречались в моче, секрете цервикального канала и кале ( $p < 0,05$ ). В среднем частота встречаемости *C.albicans* в различных локусах пациентов составила  $40,1 \pm 1,75\%$ .

Наиболее высокий уровень колонизации *C.albicans* был выявлен в «открытых» локусах, которые непосредственно связаны с внешней средой (ротоглотка и верхние дыхательные пути). Значительно меньше были колонизированы кандидами урогенитальный тракт и кишечник, т.е. «условно закрытые» локусы, имеющие отдаленный контакт с внешней средой на протяжении от входных ворот. Они составляют внутреннюю среду организма человека и представляют в большей мере его собственную микрофлору. В  $19,1 \pm 1,96\%$  случаев *C.albicans* выделялись из нескольких локусов

одновременно. При исследовании рук ВИЧ-инфицированных пациентов *C.albicans* были обнаружены в 50% случаев. Интенсивность составила  $8,75 \pm 1,23$  КОЕ/дм<sup>2</sup>.

При исследовании контаминации объектов внешней среды доля положительных проб на грибы в целом составила  $97,3 \pm 1,86\%$ . Средний уровень контаминации *C. albicans* объектов больничной среды специализированного стационара ( $36,8 \pm 5,53\%$ ) существенно не отличался от уровня колонизации различных локусов ВИЧ-инфицированных больных ( $40,1 \pm 1,75\%$ ) ( $t < 2$ ;  $p > 0,05$ ).

В эпидемических очагах ИК, обусловленного *C.albicans*, колонизация этими микромицетами ВИЧ-инфицированных пациентов, контактировавших с больными ИК, была достоверно выше и составила 100%.

Средний уровень колонизации различных локусов *C. albicans* несколько возрос по сравнению с таковым в благополучный период и составил  $46,5 \pm 4,39\%$  ( $t < 2$ ;  $p > 0,05$ ). Следует заметить, что в эпидемических очагах ИК наблюдался рост уровня колонизации кандидами всех локусов, как «открытых», так и «условно закрытых» ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Темп прироста показателей колебался от 11,6% до 76,5%.

Значительно возросла (с  $19,1 \pm 1,96\%$  до  $57,1 \pm 10,8\%$ ) доля пациентов, у которых *C. albicans* выделялись из 2-х и более локусов одновременно ( $t = 3,4$ ,  $p < 0,05$ ), что является одним из факторов риска развития ИК [6,16].

Уровень контаминации объектов больничной среды *C.albicans* в эпидемических очагах ИК составил  $47,3\% \pm 4,06$  и превысил показатель контаминации в эпидемически благополучный период -  $36,8 \pm 5,53\%$  ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Наиболее контаминированными объектами оказались дверные ручки и тумбы в палатах -  $60,0 \pm 15,49\%$  и  $53,3 \pm 12,88\%$  соответственно. При исследовании рук ВИЧ-инфицированных в  $64,5 \pm 8,6\%$  проб обнаружены *C.albicans*, что на 29% превысило показатель благополучного периода.

Наиболее высокой была интенсивность контаминации тумб пациентов ( $399,5 \pm 48,3$  КОЕ/дм<sup>2</sup>), дверных ( $163,3 \pm 14,8$  КОЕ/дм<sup>2</sup>) и прикроватных ручек

(101,9±9,7 КОЕ/дм<sup>2</sup>). Степень обсеменения рук ВИЧ-инфицированных пациентов в очагах ИК в 4 раза превысила таковую у пациентов в эпидемически благополучный период и составила 33,2±2,66 КОЕ/дм<sup>2</sup> против 8,75±1,23 КОЕ/дм<sup>2</sup>.

В условиях высокого уровня загрязнения больничной среды *C. albicans* в стационаре для ВИЧ-инфицированных, как показали молекулярно-генетические исследования, длительность пребывания там пациентов способствует их колонизации внутрибольничными штаммами [27].

Исследовано 70 штаммов *C. albicans*, изолированных от пациентов и с объектов больничной среды стационара в течение 2-х лет. *C. albicans* генотипа А преобладали в различных комменсальных (зев) и транзиторных (кожные покровы) локусах, и они же чаще всего являлись причиной кандидозной инфекции, в том числе ИК. Кроме того, в отличие от других, представители именно этой группы контаминировали предметы окружающей среды (тумбочки, ручки дверей, вентиляционные решетки).

Культуры *C. albicans* генотипа D были малочисленными, обнаруживались только в экологических биотопах пациентов без клиники кандидоза. Они не контаминировали предметы больничной среды и проявляли наименьшую активность экзоферментов – фосфолипазы и протеазы. Культуры данного генотипа присутствовали как транзиторная факультативная микрофлора у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

У ВИЧ-инфицированных пациентов при поступлении в стационар из разных локусов выделялись, преимущественно, *C. albicans* одного генотипа. Через неделю у 50% больных происходило изменение генотипа кандид. При этом наблюдали как присоединение к уже имеющимся штаммам других генотипов, так и полную смену культур.

Следовательно, ВИЧ-инфицированные больные с ИК являются источником *C. albicans* с высокой ферментативной активностью, которые контаминируют предметы больничной среды, длительно на них циркулируют (более 1 года) и передаются контактно-бытовым путем через различные предметы и

объекты внешней среды вновь поступающим в стационар пациентам. Некоторые из кандид становятся комменсалами на коже и слизистых оболочках, другие – вызывают поверхностный и/или инвазивный кандидоз. Микрофлора «открытых» локусов пациентов и больничной среды представляют единую систему, в которой происходит обмен микромицетами. Больничная среда становится при этом резервуаром госпитальных штаммов *C. albicans*, что повышает риск возникновения ИК в стационарах для лечения ВИЧ-инфицированных больных.

Таким образом, признаками «эпидемического неблагополучия» по ИК в специализированном стационаре для ВИЧ-инфицированных следует считать увеличение показателей контаминации внешней среды *C. albicans*, рост колонизации не только «открытых», но и «условно закрытых» локусов больных, а также числа пациентов с массивной колонизацией 2-х и более локусов одновременно.

При обнаружении вышеперечисленных признаков в сочетании с клиническим симптомокомплексом ИК у врачей должна возникать повышенная настороженность в отношении этого заболевания. Необходимо выполнять обязательное регулярное микологическое обследование пациентов для ранней диагностики ИК, проведения лечебных и профилактических мероприятий.

## **5. Клиническая характеристика ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов**

ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов возникает на фоне выраженного иммунодефицита (количество CD4+ Т-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл, медиана 110). Заболевание протекает в виде тяжелого генерализованного процесса с высокой смертностью (45,6%) в результате инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома. Основными клиническими вариантами течения ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: кандидемия - у

67,4% больных и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) - у 32,6%.  
(Табл.1).

Табл.1. Варианты течения ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов и неинфицированных ВИЧ.

Варианты ИК	ВИЧ+	ВИЧ-
Кандидемия	67,4%	} 70-85%
ОДК	32,6%	
ХДК	0	7-10%

Диссеминированный кандидоз с поражением всех органов и тканей возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* в организме. Наиболее частыми проявлениями ОДК у ВИЧ-инфицированных пациентов является поражение легких в виде пневмонии, абсцесса, плеврита; эндокардит и менингит (Табл.2).

Табл. 2. Сравнительная характеристика течения ОДК у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных ВИЧ.

Признаки Формы ОДК	ВИЧ+	ВИЧ-
Кандидоз почек	0	Часто
Кандидоз легких	20%	Редко
Кандидоз органов зрения	0	10-37%
Эндокардит	6,5%	1%
Поражение ЦНС	6,5%	10-14%
Артрит, остеомиелит	0	5-15%
Кандидоз кожи	0	10%

Поражение почек, органов зрения, кожи, подкожной клетчатки, развитие остеомиелита и артрита при ОДК для ВИЧ-инфицированных пациентов не характерны.

Хронический гепато-лиенальный кандидоз (ХДК) у ВИЧ-инфицированных больных обычно не выявляется.

Основным симптомом, наблюдающимся более чем у 90% больных с ИК, является лихорадка с неправильным типом температурной кривой, устойчивая к антибактериальной терапии [12,23,41,46,50]. Однако следует

отметить, что у ВИЧ-инфицированных повышение температуры тела выше 38,0<sup>0</sup> отмечается лишь у половины пациентов, в остальных случаях она субфебрильная (41,3%), нормальная или пониженная (8,6%) (Табл.3).

Табл.3. Клинические проявления ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов без ВИЧ-инфекции.

Симптомы	ВИЧ+	ВИЧ-
Лихорадка > 38°С	50%	90-98%
Гипотермия	8,6%	-
Поражение легких с ОДН	58,6%	21%
ИТШ	19,5%	19%
Летальность	45,6%	30-60%
ОПН	47,8%	56%
Тяжесть состояния	50%	63%
ДВС-синдром	43,5%	11%
Гепатомегалия	100%	Нет данных
Спленомегалия	43,4%	Нет данных
Полилимфоаденопатия	100%	Нет данных
Менингеальные симптомы	32,6%	Нет данных

Поражение сердечно-сосудистой системы характерно для большинства пациентов и проявляется тахикардией, нестабильным АД и глухостью сердечных тонов.

Признаки дыхательной недостаточности (одышка, ослабление дыхания, сухие и влажные хрипы в легких при аускультации) выявляются более чем у половины больных.

Характерными признаками ИК являются гепатоспленомегалия и олигоанурия, значительно реже выявляются менингеальные симптомы.

Обращает на себя внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ИК в большинстве случаев наблюдаются очаги локализованного кандидоза – ОФК, онихомикоз.

В гемограмме у ВИЧ-инфицированных пациентов обнаруживается гипохромная анемия, тромбоцитопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и высокая СОЭ. Однако у данной категории больных реже наблюдается лейкоцитоз, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции, но чаще – нейтропения.



Таким образом, выявление у ВИЧ-инфицированных пациентов клинического симптомокомплекса ИК (лихорадки, поражения легких, головного мозга и сердечно-сосудистой системы) на фоне выраженного иммунодефицита в сочетании с факторами риска, требует обязательного микологического исследования крови и других «стерильных в норме» биосубстратов и безотлагательной антимикотической терапии, не дожидаясь результатов лабораторного подтверждения.

## **6. Патоморфологические изменения при ИК**

Анализ секционного материала умерших от ИК ВИЧ-инфицированных пациентов показывает, что в большинстве случаев (72,2%) имеет место смешанная грибково-бактериальная флора: *Candida spp.* в сочетании с *Esherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter*, *Ps.aeruginosae*; в 28,5% - с микобактериями туберкулеза.

Патоморфологические изменения, наблюдаемые в тканях при ИК, разнообразны и зависят в большей степени от характера выявленной микрофлоры, чем от давности заболевания и остроты патологического процесса. Если ИК развивается у пациентов на фоне бактериальной инфекции, то патоморфологические изменения выражаются преимущественно в виде альтеративного (экссудативно-некротического) воспаления с формированием гнойных очагов. В них среди некротических масс при гистологическом и бактериологическом исследованиях обнаруживаются структуры нитчатого псевдомицелия микромицетов рода *Candida*. Очаги некроза в тканях являются не проявлением «деятельности» микромицетов, а благоприятной средой для их размножения и развития.

В случаях сочетанного грибкового и туберкулезного поражения наблюдается отграничение очагов с образованием казеозного некроза в

центре и продуктивного воспаления вокруг с формированием гранулем и наличием гигантских клеток типа инородных тел и Пирогова-Лангганса. Микровицеты рода *Candida* в их цитоплазме не выявляются.

## **7. Патогенетические закономерности ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания**

Кандиды, широко распространенные в окружающей среде, колонизируют кожу, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт человека. В зависимости от состояния макроорганизма, может возникать кандидозное носительство либо локализованные формы кандидоза (ОФК, вульвовагинит, кандидоз кожи и ее придатков и др.). Генерализация инфекции из очагов кандидоза может происходить, если в них существуют благоприятные условия для персистенции возбудителя и наличия факторов, способствующих их гематогенной диссеминации в организме. По мнению многих авторов, кандидемия является следствием инфицирования внутрисосудистых катетеров, а также повышения колонизации кишечника грибами, что в сочетании с нарушением целостности его слизистой оболочки способствует проникновению возбудителя в подслизистые кровеносные сосуды, несущие кровь в портальную вену и печень, где в дальнейшем формируются очаги поражения [1,12,20,41].

«Главными входными воротами» ИК при ВИЧ-инфекции являются ротоглотка и верхние дыхательные пути. Именно эти, так называемые, «открытые» локусы, являющиеся начальными отделами пищеварительного и дыхательного трактов, тесно связаны с внешней средой, являющейся источником кандид. У ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания наблюдается значительное нарушение барьерно-защитной функции слизистых оболочек. Это обусловлено множественными дефектами эпителия – эрозиями, язвами различного генеза, уменьшением количества ротовой жидкости в рамках ксеростомического синдрома, снижением специфических (иммуноглобулинов А) и неспецифических факторов

местного гуморального иммунитета, наличием кариеса. Кроме того, разнообразная микрофлора этих локусов – грибы, бактерии, вирусы может оказывать друг на друга благоприятное влияние, создавая условия для совместной интеграции. Крипты небных миндалин и кариозные зубы являются местами, где происходит «укрывание и селекция» штаммов грибов рода *Candida*, обладающих выраженной ферментативной активностью и устойчивых к антимикотическим препаратам [48].

Все вышеперечисленное позволяет утверждать, что у ВИЧ-инфицированных больных первичным очагом и отправной точкой для дальнейшего распространения кандид в кровотоке являются прежде всего ротоглотка и верхние дыхательные пути. ИК протекает в виде кандидемии или ОДК. Органами-мишенями при этом становятся легкие, головной мозг и сердечно-сосудистая система. В этих случаях можно говорить о развитии вторично-септической формы заболевания.

Однако, известно, что в некоторых случаях возбудитель попадает непосредственно в кровь (при внутривенном использовании наркотиков, инвазивных медицинских манипуляциях и др.) [56,64,80], вызывая первично-септическую форму системного кандидоза.

В настоящее время не существует единой универсальной классификации кандидоза. Учитывая клинико-патогенетические особенности ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов, мы предлагаем выделять следующие формы микоза:

1. Кандидозное носительство.
2. Локализованные формы (орофарингеальный кандидоз, вульвовагинит, кандидоз кожи и ее придатков и др.).
3. Генерализованные формы:
  - первично-септическая;
  - вторично-септическая.

## **8. Лабораторная диагностика**

Своевременное выявление ИК у ВИЧ-инфицированных больных остается сложной задачей, т.к. клинические проявления неспецифичны, а лабораторная диагностика часто затруднена в связи с локализацией патологического процесса и невозможностью выполнения инвазивных процедур из-за тяжести состояния пациента. Кроме того, грибы рода *Candida* наряду с инфекцией, могут вызывать колонизацию различных биотопов, поэтому результаты лабораторных исследований могут интерпретироваться неоднозначно.

У пациентов с клиническими признаками ИК и факторами риска диагностические мероприятия должны проводиться безотлагательно. Обязательным условием эффективной диагностики ИК является лабораторное подтверждение его микотической природы. Разработано множество методов диагностики ИК, однако самостоятельно ни один из них полностью не отвечает запросам современной медицины.

Классическими методами являются прямая микроскопия, гистологическое исследование тканей и бактериологические методы. Основная сложность заключается в трудности получения биообразцов от пациентов. Образцы тканей и жидкостей из «стерильных» в норме биосубстратов должны быть получены и собраны в асептических условиях для немедленной транспортировки в лабораторию.

*Микроскопия* препарата включает кроме рутинных (гематоксилином-эозином) специальные методы окрашивания серебром и PAS (перйодной кислотой – реактивом Шиффа), требует знаний для интерпретации и не может быть использована для окончательной идентификации гриба [12,23].

*Посевы крови* и других биосубстратов остаются «золотым стандартом» диагностики ИК (рекомендации ESCMID 2013 г.). Полученные культуры *Candida* из «стерильных» в норме тканей или жидкостей, как правило, свидетельствует о наличии ИК, тогда как отрицательные результаты посевов, в свою очередь, не исключают ИК. В случае положительного результата посевов необходимо проводить идентификацию вида *Candida* [12,15]. И хотя

культуральные методы обладают высокой чувствительностью (70%) в отношении грибов рода *Candida*, положительный результат может быть получен лишь на поздних стадиях заболевания [55,57,66]. Другим «минусом» является получение отсроченного результата (в течение 7-10 дней).

Очень важно выявить распространенность процесса, очаги диссеминации, что обуславливает характер лечения (в т.ч. хирургическое вмешательство).

Методы диагностики инвазивного кандидоза:

- микологическое исследование крови на специальных средах (Сабуро, сусло-агар) проводят 2 раза в день не менее 3 дней (однократный отрицательный результат не исключает диагноз);
- посев смыва с дистального отдела внутрисосудистого катетера;
- компьютерная томография легких, УЗИ органов брюшной полости, офтальмоскопия;
- биопсия очагов поражения с исследованием материала (микроскопия, посев);
- посев любого стерильного в норме биосубстрата с определением вида возбудителя.

Критерии диагностики:

- Кандидемия – однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови у больного с признаками системной воспалительной реакции;
- ОДК – кандидемия в сочетании с высевом возбудителя из глубоких тканей 2-х и более очагов.

*Серологические методы* диагностики ИК предназначены для выявления циркулирующих в крови грибковых антигенов и антител, но с их помощью невозможно отличить инфекцию от колонизации [103]. Вследствие этого они применяются в качестве вспомогательного метода для диагностики грибковых инфекций у пациентов с высоким риском. Для диагностики кандидоза измеряют содержание в сыворотке крови маннана и

антиманнановых антител, причем сочетание этих двух методов имеет чувствительность около 80%, а специфичность – 90% [89]. Положительным качеством их является возможность использования в качестве ранней диагностики, до получения посевов, в настоящее время они рекомендованы ESCMID. Однако применение серологических методов у ВИЧ-инфицированных больных проблематично ввиду высокой колонизации данной категории пациентов кандидами.

*Молекулярные методы* диагностики разработаны на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), где в режиме реального времени выявляются родо- и видоспецифичные гены гриба. Положительные результаты являются однозначным подтверждением диагноза ИК, а отрицательные - не исключают его. Возможности применения молекулярно-генетических методов чрезвычайно широки и не ограничиваются лишь диагностикой заболевания. С их помощью устанавливают внутривидовое типирование *Candida spp.* для определения родства штаммов кандид, выделенных из различных локусов пациентов и внешней среды.

Для диагностики и успешного лечения ИК необходимо не только выявление, но и точная видовая идентификация *Candida spp.* Она может проводиться биохимическими (тест-система AUXACOLOR2), основанными на ассимиляции сахаров, физико-химическими (MALDI-TOF масс-спектрометрия) методами с экстракцией белков гриба и сравнении их со стандартом, молекулярными (ДНК-сиквенирование) методами.

## **9. Лечение**

Адекватная и своевременная противогрибковая терапия инвазивных микозов имеет очень важное значение для жизни пациентов, поэтому при обнаружении клинических признаков и факторов риска ИК ее начинают безотлагательно [7,12,23]. Позднее назначение антимикотиков увеличивает

летальность [70,77]. В настоящее время адекватное и своевременное лечение получает лишь 15-40% больных ИК.

Ранняя эмпирическая терапия антимикотиками показана всем пациентам с ИК до лабораторного подтверждения диагноза. Ожидание повторного посева возбудителя увеличивает летальность. Выбор противогрибкового препарата зависит от возраста и состояния больного, наличия нейтропении, вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым препаратам [11,12,13,37]. Кроме того, на выбор препарата влияет ранее проводимая антифунгальная профилактика или эмпирическая терапия [23].

По данным Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению микозов в ОРИТ препаратами выбора для лечения ИК являются каспофунгин (уровень доказательности А) (кроме менингита и эндофтальмита) и флуконазол (А – В), альтернативные препараты – вориконазол (А – В), амфотерицин В (А – В), липидный комплекс амфотерицин В (С) [34]. Зарубежные исследования последних лет показали возможность использования новых препаратов из группы эхинокандинов для лечения ИК. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Rebolí A.C. и др. установлено, что анидулафунгин не уступает в эффективности флуконазолу, за исключением ИК, вызванного *S. parapsilosis* [52,53].

В национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (2015 г.) предлагаются следующие схемы лечения ИК.

Основной режим:

- амфотерицин В 0,7 мг/кг/сутки внутривенно капельно в течение 14 дней, затем флуконазол 400 мг/сутки внутрь в течение 8-10 недель.

Альтернативные режимы:

- Флуконазол 400-800 мг/сутки внутрь в течение 6-10 недель;
- Итраконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 6-10 недель при легкой форме;

- Амфотерицин В липосомальный 4 мг/кг/сутки внутривенно капельно в течение 14 дней.

Оценку эффективности терапии проводят на 4-7 сутки, при ее отсутствии назначают антимикотик другого класса. Во время лечения необходимо ежедневное микологическое исследование крови.

Длительность антифунгальной терапии определяется исчезновением клинических симптомов ИК и сроками последнего выявления кандид при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения, после чего ее продолжают еще 2 недели [7,79].

Длительность поддерживающей терапии определяется в индивидуальном порядке.

Основной режим:

- Флуконазол 200 мг в сутки внутрь.

Альтернативные режимы:

- Амфотерицин В по 0,6-1,0 мг/кг 1-3 раза в неделю;
- Флуконазол – возможно увеличение дозы до 400 мг/сутки внутрь;
- Итраконазол по 200 мг 2 раза /сутки внутрь.

Кроме антимикотических препаратов, всем пациентам с ИК необходимо удаление или замена всех внутрисосудистых катетеров, шунтов, протезов и др.

Важнейшим компонентом лечения является устранение или уменьшение влияния факторов риска, при ВИЧ-инфекции - назначение АРТ [11,13].

## **10. Профилактика**



Важнейшими направлениями профилактики ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: выявление кандидозного носительства, диагностика и лечение очагов локального кандидоза как источника возбудителя ИК. Необходимо проводить обязательное регулярное бактериологическое исследование отделяемого стерильных и «нестерильных» локусов больных для выявления кандид, их видовой идентификации и изучения активности экзоферментов (фосфолипазы и протеазы). Кандидозное носительство не требует лечения антимикотиками.

Ранняя диагностика ИК на основе факторов риска и клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов, своевременная и адекватная антимикотическая терапия с учетом вида выделенного возбудителя, способствует успешному лечению заболевания.

Эффективность применения антимикотических препаратов для первичной профилактики ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов не доказана [7,41]. Применение малых доз флуконазола для профилактики ИК приводит к лекарственным взаимодействиям и нежелательным явлениям, способствует селекции устойчивых штаммов *Candida spp.*

В стационаре для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо строгое соблюдение правил асептики, стандартов проведения инвазивных процедур, оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, рациональное применение антибактериальных препаратов.

Важным моментом профилактики ИК в стационаре является проведение эффективных дезинфицирующих мероприятий, которые позволяют исключить инфицирование через предметы и поверхности, окружающие больного.

Однако успешное решение проблемы внутрибольничного ИК не представляется возможным без совершенствования системы эпидемиологического надзора на основе регулярного микробиологического мониторинга пациентов, объектов больничной среды, эффективности

дезинфицирующих мероприятий с оценкой устойчивости микрофлоры к используемым дезинфицирующим препаратам.

При обнаружении признаков «эпидемического неблагополучия» по ИК в специализированном стационаре для ВИЧ-инфицированных (увеличение показателей колонизации «открытых»- ротоглотка, верхние дыхательные пути и «условно закрытых» - урогенитальный тракт и кишечник локусов, рост числа пациентов с массивной колонизацией 2-х и более локусов одновременно, возрастание уровня и интенсивности контаминации объектов больничной среды кандидами) необходимо безотлагательное проведение диагностических, лечебных и противоэпидемических мероприятий в очаге.

### **Литература:**

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004.- 186 с., ил.
2. Баранцевич Е.П., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Баранцевич Н.Е. Фунгемия в многопрофильном стационаре.//Успехи медицинской микологии, Т.13.- М.: Национальная академия микологии, 2014.- с.234.
3. Бессараб Т.П., Мокина Т.А. Кандидоз ЛОР-органов при ВИЧ-инфекции и СПИД. Успехи медицинской микологии. 2003. Т.2, №2:213-214.
4. Букетова А.Б., Шурпицкая О.А., Выборнова И.В. и др. Клинико-лабораторные особенности кандидоза гениталий у ВИЧ-инфицированных женщин//Ж.Проблемы медицинской микологии.- 2007.- Т.9, №1.- С.12-15.
5. Бурова С.А. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы (сообщение 1)// Ж. Инфекции в хирургии.- 2014.- Т.12, №2.- с.12-16.
6. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы - контаминанты и патогены - индукторы процессов старения больничных зданий и

помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей. Учебное пособие. – СПб.: Коста, 2009. – 224 с.

7. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации.//Вестник СПб медицинской академии последипломного образования.2010, Т.2, №4, С.5-18.
8. Варецкая Т.А., Оборин Д.А., Быкова Л.П., Мясникова О.И., Годовалов А.П. Колонизация *Candida spp.* полости рта ВИЧ-инфицированных людей.//Проблемы медицинской микологии, 2016, Т.18, №2, с.49.
9. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах)// Ж.Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (Приложение). 2016, Т.18, №2, 104 с.
10. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А. и др. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России.//Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия, 2005, Т.7, №1, с.68-76.
11. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. В.В.Покровского.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.- 528 с.
12. Диагностика и лечение микозов /под редакцией Д.Р.Хоспентала, М.Д.Риналди; пер. с англ. под редакцией Ю.В.Сергеева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с. 21
13. Дж.Бартлетт, Дж.Галлант, П.Фам. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. - М.: Р.Валент, 2010.- 490 с.
14. Дрожжина В.А. Кандидоз слизистой оболочки рта у больных ВИЧ-инфекцией на фоне проведения антиретровирусной терапии / В.А. Дрожжина, А.И. Каспина, Е.В. Степанова, А.Н. Виноградова // Институт Стоматологии. – 2008. – № 2. – С.74-76.

15. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Под ред. з.д.н. РФ проф. Н.П.Елинова.- СПб.: Коста, 2010.- 224 с. илл.33.
16. Елинов Н.П. Медицинская микология – наука о болезнетворных для человека грибах; свершения и проблемы. Проблемы медицинской микологии, 2008, Т.10, №2, с.8-10.
17. Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Махрова Г.В. Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности // Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 73-84. (31)
18. Калинина И.И., Литвинов Д.В., Веселова И.В., Пономарева Н.И., Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Клясова Г.А., Масчан А.А. Эпидемическая вспышка кандидемий, вызванных необычными видами *Candida non-albicans*: закономерности клинического течения и поиски источника//Ж.Онкогематология.- 2011.- №1, с.39-44.
19. Караев З.О. Нозокомиальные микозы: состояние и перспективы решения проблемы. Журнал проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №3, с.21-23.
20. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. – Баку: : Тебиб, 2007.- 215 с.
21. Карпунина Т.И., Олина А.А., Машуров М.Г., Чемурзиева Н.В., Драбкова В.А. Фосфолипазы оппортунистических грибов: их возможная роль в патогенезе и диагностике микозов // Проблемы медицинской микологии. 2006. Т.8, №4. С. 41-46.
22. Карпунина Т.И., Трухина Е.В.. Морфометрический анализ в оценке биологических свойств *S.albicans* при различных формах кандидозной инфекции влагалища // Ж. Вестник новых медицинских технологий.- 2005.- Т.ХII, №2.- с.16-18.
23. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей.- М.: Премьер МТ, 2007.- 336 с.

24. Клясова Г.А., Блохина Е.В., Грачева А.Н., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Галстян Г.М. Кандидемия, вызванная *Candida albicans* и *Candida non-albicans*: характеристика, факторы риска и результаты лечения больных опухольями системы крови.//Успехи медицинской микологии, Т.13.- М.: Национальная академия микологии, 2014.- с.256-258.
25. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы.// Ж. Современная онкология. – 2001.- Т.3, №2.- с.61-65.
26. Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Микозы при ВИЧ-инфекции. (Обзор литературы). Ж. Проблемы медицинской микологии, 2013, Т.15, №4, с.10-19.
27. Кузнецова М.В., Чарушина И.П., Максимова А.В., Баландина С.Ю., Демаков В.А., Фельдблюм И.В. Эпидемиолого-микробиологическая характеристика культур *Candida albicans*, циркулирующих в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов //Ж.Клиническая лабораторная диагностика. 2017, Том 62, №4, с.246-251.
28. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. Орофарингеальный кандидоз в практике врача-оториноларинголога.//Вестник оториноларингологии, 2010;6:26-29.
29. Любимова А.В. Эпидемиология госпитального кандидоза в детском стационаре для новорожденных//Дисс...канд.мед.наук. СПб 1995, 14.01.30-эпидемиология, 147 с.
30. Макарова Н.Ю., Покровский В.В. Эпидемиология микозов в стационаре у ВИЧ-инфицированных.//Ж.Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, №6, с.47-49.
31. Мамедова Л.Р., Караев З.О. Этиологическая характеристика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей// Проблемы медицинской микологии, 2010, Т.12, №3, с.13-15.

32. Медицинская микология: руководство /В.А.Андреев, А.В.Зачиняева, А.В.Москалев, В.Б.Сбойчаков; под ред. В.Б.Сбойчакова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.-208 с.
33. Михед Т.М., Красавцев Е.Л., Редько Д.Д. Кандидоз ротовой полости у ВИЧ-инфицированных // Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 1, (23). С. 43-47.
34. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии». – М., 2010. – 92 с.
35. Николенко М.В. Суточная динамика фосфолипазной активности *Candida albicans* //Проблемы медицинской микологии, 2010, Т.12, №2, с.49-52.
36. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. – 2010.-192 с.
37. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007; 464 с.
38. Рахманова А.Г., Лобзин Ю.В. и др. Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ/СПИДом// Ж.Проблемы медицинской микологии.-2004.-Т.6, №1.-с.9-12.
39. Редько Д.Д., Шляга И.Д., Осипов В.А., Жаворонок С.В. Научно-практическая конференция по медицинской микологии (XI Кашкинские чтения) тезисы докладов. Орофарингеальный кандидоз при ВИЧ-инфекции // Проблемы медицинской микологии. - 2008.- Т.10, №2.-С.73-75.
40. Свистушкин В.М. Орофарингеальный кандидоз: диагностика и лечение. //Клиническая фармакология и терапия. 2010;19(4):67-72.
41. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд.- М.: Издательство БИНОМ, 2008.- 480 с., ил.
42. Таха Т.В. Кандидоз как суперинфекция у онкологических больных: клиника и лечение.// Рус. мед. журнал.- 2003.- №26.- с.1473-1475.

43. Тертышникова В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы//Фундаментальные исследования.- 2009.- №5.- С.113-117.
44. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Баландина С.Ю., Александрова Г.А., Смирнова Л.Н., Маркович Н.И. Сравнительная оценка обсемененности грибами *Candida albicans* пациентов и объектов больничной среды стационара для ВИЧ-инфицированных при регистрации случаев инвазивного кандидоза и в благополучный период // Ж.Профилактическая и клиническая медицина. 2017, №1 (62), с.5-9.
45. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека.- СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.- 432 с., ил.
46. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. // Пермский медицинский журнал, 2015, - Т.32.- №1,- с.71-77.
47. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Чарушин А.О., Воробьева Н.Н., Жебелева Ю.А. Факторы риска вероятного развития инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017, №1, с.40-45.
48. Чарушин А.О., Еловиков А.М., Воробьева Н.Н., Чарушина И.П. Характерные клинические проявления орофарингеального кандидоза у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Ж.Российская оториноларингология. 2017, №4 (89), с.97-101.
49. Черновецкий М.А., Кульбицкая Т.Т. Частота выявления возбудителей сопутствующих инвазивных микозов у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.//Успехи медицинской микологии, Т.13.- М.: Национальная академия микологии, 2014.- с.243.
50. Шагдилеева Е.В. Клинико-лабораторные особенности внутрибольничного инвазивного кандидоза./Дисс.канд.мед.наук.- 03.02.12 микология/ СПб. 2014. 121 с.

51. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. *Candida species* в кишечнике: клинические аспекты// Проблемы медицинской микологии, 2007, Т.9, №4, с.4-11.
52. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis / D. H. Kett, A. F. Shorr, A. C. Reboli, et al. // *Journal Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 15. – 253 p.
53. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis / A. C. Reboli, C. Rotstein, P. G. Pappas, et al. // *The New England Journal Medicine*. – 2007. – Vol. 35. – P. 2472–2482.
54. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade / A. M. Tortorano, A. Prigitano, C. Lazzarini, et al // *Journal Infection*. – 2013. – Vol. 41. Suppl. 3. – P. 655–662.
55. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults / R. McMullan, L. Metwally, P. V. Coyle, et al. // *World Journal of Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 46. – P. 890–896.
56. Australian Candidemia Study Active surveillance for candidemia, Australia. / S. Chen, M. Slavin, Q. Nguyen, et al. // *Journal Abbreviation: Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 12. – Suppl. 10. – P. 1508–1516.
57. Barnes, R.A. Early diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients / R.A. Barnes // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2008. - Vol. 61. – Suppl. 1. – P. 3–6.
58. Brazilian Network Candidemia Study Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers / A. L. Colombo, M. Nucci, B. J. Park, et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – Vol. 44. – Suppl. 8. – P. 2816–2823.
59. Brown, G. Hidden Killers: Human Fungal Infections / Brown G, Denning D., Gow N. et al. // *Science Translational Medicine*. – 2012. – Vol. 4. - Issue 165. <http://www.ScienceTranslationalMedicine.org> 19 /165rv13.



60. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome / G. Dimopoulos, F. Ntziora, G. Rachiotis, et al. // *Journal Anesthesia and Analgesia*. – 2008. - Vol. 106. – P.523-529.
61. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans Candida* spp. / E. G. Playford, D. Marriott, Q. Nguyen, et al. // *Journal Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 36. – P. 2034–2039.
62. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey / J. Ericsson, E. Chryssanthou, L. Klingspor, et al. // *World Journal of Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 19. – Suppl. 4. – P. 218–221.
63. Cassone A, Cauda R. *Candida* and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26, №12. – P. 457-1472.
64. China-SCAN Team Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study / F. Guo, Y. Yang, Y. Kang, et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 68. – Suppl. 7. – P. 1660–1668.
65. Demertzis, J. State of the art: imaging of renal infections. / J. Demertzis, C. O. Menias. // *Journal Emergency Radiology*. – 2007. – Vol. 14. – P. 13–22.
66. Diekema, D. J. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. / D. J. Diekema., M. A. Pfaller. // *Journal Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2004. – Vol. 25. – P. 624–626.
67. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia / A. F. Shorr, D. R. Lazarus, J. H. Sherner, et al. // *Journal of Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 35. – P. 1077– 083.
68. Dupont B., Graybill J., Armstrong D. et al. Fungal infections in AIDS patients. *J.Med.Vet.Mycol.*, 1992, 30 (suppl.1), 19-28.
69. ECMM Working Group on Candidaemia Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology

- (ECMM) hospital-based surveillance study / A. M. Tortorano, J. Peman, H. Bernhardt, et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 23. – Suppl. 4. –P. 317–322.
70. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. / S. I. Blot, K. H. Vandewoude, E. A. Hoste, F. A. Colardyn. // *The American Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 113. – P. 480–485.
71. Epidemiology and management of candidaemia- a retrospective multicentre study in five hospitals in the UK. / C. Chalmers, S. Gaur, J. Chew, et al. // *Journal of Mycoses*. – 2011. – Vol. 54. – Suppl. 6. – P. 795–800.
72. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry / D. L. Horn, D. Neofytos, E. J. Anaissie, et al. // *World Journal of Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1695–1703.
73. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. / B. Almirante, D. Rodriguez, B. J. Park, M. Cuenca–Estrella, A. M. Planes, M. Almela, J. Mensa, F. Sanchez, J. Ayats, M. Gimenez, P. Sabolls, S. K. Fridkin, J. Morgan, J. L. Rodriguez–Tudela, D. W. Warnock, A. Pahissa, and the Barcelona Candidemia Project Study Group // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43. – P. 1829–1835.
74. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project) Infection. / M. T. Montagna, G. Caggiano, G. Lovero, et al. // *Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 41. – Suppl. 3. – P. 645–653.
75. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America / M. Nucci, F. Queiroz–Telles, A. M. Tobón, A. Restrepo, A. L. Colombo // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 51. – Suppl. 5. – P. 561–570.
76. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. / G. L. Macphail, G. D. Taylor, M. Buchanan–

- Chell, C. Ross, S. Wilson, A. Kureishi // *Journal of Mycoses*. – 2002. – Vol. 45. – Suppl. 5–6. – P. 141–145.
77. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. / M. Garrouste-Orgeas, J. F. Timsit, M. Tafflet, V. Misset, J. R. Zahar, L. Soufir, T. Lazard, S. Jamali, B. Mourvillier, Y. Cohen, A. DeLassence, E. Azoulay, C. Cheval, A. Descrops-Declere, C. Adrie, M. A. Costade Beuregard, J. Corlet. // *Journal Clinical Infection Diseases*. – 2006. – Vol. 42. – P. 1118–1126.
78. Fungemia and Renal Fungus Ball Formation with *Candida norvegensis* in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia / K. Nilgün, K. Sibel, T. İlknur, E. Erol, K. İftihar // *The Turkish Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 53. – P. 448–451.
79. Fungal neuroinfections: rare disease but unacceptably high mortality. / S. Njambi, M. Huttova, M. Kovac, et al. // *Journal Neuroendocrinology Letters*. – 2007. – Vol. 28. – P. 25–26.
80. George J. Alangaden, Suleyman G. *Infection Disease Clinics of North America*. V.30, Issue4, P.1023-1052.- 2016.
81. Gileva O.S., Sazhina M.V., Gileva E.S., et al. Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions // *Med.Oral*.- 2004.- Vol.9.- P.212-215.
82. Gow N.A., Brown A.J., and Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion // *Curr.Opin.Microbiol*.-2002.- Vol.5.-P.366-371.
83. Invasive Candidiasis Statistics (webpage on the Internet) Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. – 2012. (Accessed. October 24, –2013).
84. Joshua Perlroth, Bryan Choif, Brad Spellberg. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. // *Medical Mycology* June 2007, 45, 321-346.

85. Junqueira J.C., Vilela S.F., Rossoni R.D., et al. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo. - 2012. - Vol. 54. - P. 17-24.
86. Manns J.M., Mosser D.M., Buckley H.R. Production of a hemolytic factors by *Candida albicans* // Infect Immun. - 1994. - № 62. - P. 5154-5156.
87. Mitrovic S. In vitro proteinase and phospholipase activity and pathogenicity of *Candida species* // Mitrovic S., Kranjic I., Arsic V., Dramic A. // J. Chemother. - 1995. - Vol. 7. - №4, Suppl. - P. 43-45.
88. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009) / M. C. Arendrup, B. Bruun, J. J. Christensen, et al. // Journal of Clinical Microbiology. - 2011. - Vol. 49. - Suppl. 1. - P. 325-334.
89. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis / B. Sendid, M. Tabouret, J. L. Poirot, et al. // Journal of Clinical Microbiology. - 1999. - Vol. 37. - P. 1510-1517.
90. Novel high-throughput screen against *Candida albicans* identifies antifungal potentiators and agents effective against biofilms / M. D. LaFleur, E. Lucumi, A. D. Napper, S. L. Diamond, K. Lewis // J Antimicrob Chemother. - 2011. - Vol. 66. - Suppl. 4. - P. 820-826.
91. Owotade F.J., Patel M. Virulence of oral *Candida* isolated from HIV-positive women with oral candidiasis and asymptomatic carriers // Virulence of oral *Candida* isolated from HIV-positive women with oral candidiasis and asymptomatic carriers Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014. V. 118, Issue 4, P. 455-460.
92. Pappas, P.G. Invasive candidiasis. / P.G. Pappas // Infect Dis Clin North Am. - 2006. - Vol. 120. - Suppl. 3. - P. 485-506.
93. Ribeiro Ribeiro A.L., de Alencar Menezes T.O., de Melo Alves-Junior S., de Menezes S.A., Oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART) in Belém, Brazil // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015. 120(1): 29-33.

94. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review / H. Muskett, J. Shahin, G. Eyres, et al. // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 15. – P. 287–287.
95. Schaller M., Borelli C., Korting H.C., Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans* // *Mycoses*. 2005. Vol. 48. P. 365-377.
96. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit.// *J. Antimicrob. Chemother.*- 2008.- Vol.61.- P.131-134.
97. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. / E. Poikonen, O. Lyytikäinen, V. J. Anttila, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2010. –312 p.
98. Smolenski G., Sullivan P.A., Gutfield S.M. Analysis of secreted aspartic proteinases from *Candida albicans*: purification and characterization of individual Sap 1, Sap 2 and Sap 3 isoenzymes // *Microbiology*. 1997. Vol. 143. P. 349-356.
99. Spanish Candidemia Surveillance Group Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospital in Spain / R. Cisterna, G. Ezpeleta, O. Tellaria, et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. – Vol. 48. – Suppl. 11. – P. 4200–4206.
100. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades / D. Diekema, S. Arbefeville, L. Boyken, J. Kroeger, M. Pfaller // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2012. – Vol. 73. – Suppl. 1. – P. 45–48.
101. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009 / C. Oeser, T. Lamagni, P. T. Heath, M. Sharland, S. Ladhani // *Pediatr Infect Dis J.* – 2013. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 23–26.
102. The increased role of non-*albicans* species in candidaemia: Results from a 3-year surveillance study / T. Y. Tan, A. L. Tan, N. W. S. Tee, et al. // *Mycoses*. – 2010. – Vol. 53. – Suppl. 6. – P. 515–521.
103. White, P. L. Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive *Candida* infections /

P. L. White, A. E. Archer, R. A. Barnes // *Journal of Clinical Microbiology*.  
– 2005. – Vol. 43. – P. 2181–2187.

104. Zilberberg M., Shorr A., Kollef M. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (10): 978-80.