

Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА (Эраксис® в Российской Федерации)

Н.Н. Климко

Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная, 41

Контакты: Николай Николаевич Климко n_klimko@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность эмпирической терапии анидулафунгином у больных инвазивным кандидозом в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое ($n = 23$) исследование ЭРА в 2015–2017 г. были включены 92 взрослых больных инвазивным кандидозом. В зависимости от варианта назначения анидулафунгина пациентов разделили на 2 сравнимые по демографическим показателям группы. В 1-й группе ($n = 52$; медиана возраста $50,5 \pm 13,9$ года (19–75 лет); мужчины – 62 %) инвазивный кандидоз был микробиологически подтвержден после начала эмпирической терапии анидулафунгином. Во 2-й группе ($n = 40$; медиана возраста $47,15 \pm 18,01$ года (18–98 лет); мужчины – 65 %) анидулафунгин назначали после микробиологического подтверждения диагноза инвазивного кандидоза. Группы статистически не различались по факторам риска, этиологии инвазивного кандидоза, частоте поражения различных органов и систем, а также по показателям APACHE II и SOFA на момент назначения анидулафунгина.

Результаты и заключение. Общая выживаемость на 30-е сутки после лабораторного подтверждения инвазивного кандидоза была статистически достоверно выше в группе эмпирической терапии (66 % vs 58 %; $p = 0,04416$). Кроме этого, эмпирическое назначение анидулафунгина сопровождалось значительным снижением продолжительности пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии ($13,5 \pm 19,7$ сут vs 21 ± 15 сут) и общего времени лечения (22 ± 18 сут vs 29 ± 21 сут).

Ключевые слова: анидулафунгин, инвазивный кандидоз, Candida

Для цитирования: Климко Н.Н. Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА (Эраксис® в Российской Федерации). Онкогематология 2019;14(3):90–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-90-97

Empirical anidulafungin therapy increases the treatment efficacy in invasive candidiasis: ERA study results (Eraxis® in the Russian Federation)

N. N. Klimko

Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

The objective of the study was to evaluate the effectiveness of empirical therapy with anidulafungin in patients with invasive candidiasis in real clinical practice in Russian healthcare institutions.

Materials and methods. In a prospective multicenter ($n = 23$) ERA study in 2015–2017, 92 adult patients with invasive candidiasis were included. Depending on the type of anidulafungin administration, patients were divided into 2 comparable demographic groups. In the 1st group ($n = 52$; median age 50.5 ± 13.9 years (19–75 years); men – 62 %), invasive candidiasis was microbiologically confirmed after the initiation of empirical anidulafungin therapy. In the 2nd group ($n = 40$; median age 47.15 ± 18.01 years (18–98 years); men – 65 %), patients received anidulafungin only after microbiological confirmation of invasive candidiasis. The groups did not statistically differ in risk factors, etiology of invasive candidiasis, the frequency of various organs damage, and also in APACHE II and SOFA score at the time of anidulafungin administration.

Results and conclusion. Overall survival on the 30th day after laboratory confirmation of invasive candidiasis was statistically significantly higher in the empirical therapy group (66 % vs 58 %; $p = 0.04416$). In addition, the empirical anidulafungin therapy was lead to a significant decrease in the duration of stay in intensive care units (13.5 ± 19.7 days vs 21 ± 15 days) and the total treatment time (22 ± 18 days vs 29 ± 21 days).

Key words: anidulafungin, invasive candidiasis, Candida

For citation: Klimko N. N. Empirical anidulafungin therapy increases the treatment efficacy in invasive candidiasis: ERA study results (Eraxis® in the Russian Federation). Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):90–7.

Инвазивный кандидоз (ИК) – самый распространенный инвазивный микоз в России. Ежегодно в нашей стране возникает более 11 тыс. случаев ИК [1]. Частота ИК в России составляет 8,29 на 100 тыс. населения, что соответствует результатам исследования LIFE в странах Европы, в котором данный показатель варьирует от 2,2 до 11 на 100 тыс. населения [2].

Candida spp. – важные нозокомиальные патогены, составляют 8,4 % возбудителей внутрибольничных инфекций в крупных стационарах России [3]. При этом подавляющее количество случаев ИК возникает у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также у онкологических и гематологических пациентов [4]. ИК характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая, по данным ранее проведенного в России крупного исследования ИК у больных в ОРИТ (КРИТ), составила 57 % [5].

Анидулафунгин (Эраксис®) – новый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов, который отличается широким спектром фунгицидной активности против *Candida* spp. [6]. Эффективность анидулафунгина доказана в крупных контролируемых клинических исследованиях [7–11]. Препарат был зарегистрирован в России в 2012 г. как препарат для лечения ИК у взрослых больных. Ранее мы показали, что применение анидулафунгина эффективно и безопасно, общая выживаемость всех получавших анидулафунгин больных в течение 30 сут составила 78 %. При этом общая выживаемость пациентов с кандидемией в течение 30 сут составила 66 %, что существенно выше аналогичного показателя в ранее проведенном в России исследовании КРИТ (43 %), в ходе которого пациенты не получали анидулафунгин [12].

Важнейшее условие успешного лечения ИК – раннее назначение противогрибковых лекарственных средств (ЛС) [13–15]. Однако эффективность ранней эмпирической терапии анидулафунгином у больных ИК в России ранее не определяли.

Цель исследования – оценить эффективность эмпирической терапии анидулафунгином у больных ИК в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения России.

Материалы и методы

В 2015–2017 гг. мы провели наблюдательное многоцентровое исследование в ОРИТ, а также в онкологических и гематологических отделениях учреждений здравоохранения России.

Критерии включения в исследование:

- наличие показаний для эмпирической противогрибковой терапии согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение микозов в ОРИТ» (2015): лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра

действия, в сочетании с наличием 2 и более факторов риска развития ИК (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов) [16];

- или выделение *Candida* spp. из стерильных в норме биосубстратов (кровь, спинномозговая жидкость, перитонеальная жидкость и др.);
- возраст старше 18 лет;
- получение пациентом не менее 1 суточной дозы анидулафунгина.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет;
- предполагаемая продолжительность жизни менее 48 ч;
- аллергическая реакция на эхинокандины.

В исследование последовательно включали всех поступивших в учреждение здравоохранения пациентов, получивших лечение анидулафунгином. Пациентов включали в исследование с момента начала лечения анидулафунгином, после чего проводили ретроспективный (исходные характеристики, факторы риска ИК, диагностические мероприятия, диагноз основного заболевания и др.) и проспективный (диагноз ИК, эффективность и безопасность лечебных мероприятий и др.) сбор данных. Исследователи вели пациентов до их выписки из больницы или до наступления смерти.

Информацию о пациентах собирали с помощью индивидуальной регистрационной карты, которая включала демографические данные, клинический диагноз основного заболевания, факторы риска развития ИК, клинические симптомы ИК, наличие признаков поражения различных органов и систем, показатели APACHE II и SOFA при поступлении в ОРИТ и назначении анидулафунгина, результаты микробиологических анализов, описание применения анидулафунгина (эмпирическое, корректирующее эмпирическое при неэффективности предыдущего противогрибкового ЛС или этиотропное на основании данных микробиологического анализа), клиническую и микробиологическую оценку эффективности терапии анидулафунгином, зарегистрированные при приеме анидулафунгина нежелательные явления, а также результаты лечения (выздоровление, выживаемость в течение 30 дней после лабораторного подтверждения наличия ИК, смерть, осложнения).

Посев крови и других стерильных в норме биосубстратов (спинномозговая жидкость, перитонеальная жидкость и др.), а также определение вида *Candida* проводили в микробиологических лабораториях, участвовавших в исследовании лечебных учреждений. Время, частоту проведения и тип микробиологического исследования определяли лечащие врачи с учетом клинической оценки пациента.

Диагностировали ИК на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой изучения микозов (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [17].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica для Windows (версия 10.0). Выживаемость больных в течение 30 сут с момента лабораторного подтверждения наличия ИК оценивали по методу Кокса.

Результаты

В исследование ЭРА включили 300 больных из 23 учреждений здравоохранения России. Мужчин – 57 %, женщин – 43 %. Возраст больных составил 18–98 лет (медиана 49 ± 17 лет). Наличие ИК было лабораторно установлено у 92 обследованных больных, у 75 из которых выявили кандидемию. Результаты лечения больных с кандидемией представлены нами ранее [12].

В зависимости от времени назначения анидулафунагина 92 больных ИК разделили на сравнимые по демографическим показателям 2 группы. В 1-й группе ($n = 52$; медиана возраста $50,5 \pm 13,9$ года (19–75 лет); мужчины – 62 %) ИК был микробиологически подтвержден после начала эмпирической терапии анидулафунагином. Во 2-й группе ($n = 40$;

медиана возраста $47,15 \pm 18,01$ года (18–98 лет); мужчины – 65 %) анидулафунагин назначали после микробиологического подтверждения наличия ИК (этиотропная терапия).

У всех получавших анидулафунагин больных было более 2 факторов риска развития ИК, частота которых в группах сравнения достоверно не различалась (табл. 1). Следует отметить, что выявленные факторы риска совпадают с описанными в российских клинических рекомендациях [16]. У большинства больных применяли антибактериальные ЛС широкого спектра действия, центральный венозный катетер и полное парентеральное питание.

Наличие ИК у пациентов в группах сравнения наиболее часто подтверждали на основании исследования крови и спинномозговой жидкости, реже – перитонеальной жидкости, биоптата кожи и аутопсийного материала (табл. 2).

У большинства пациентов в группах сравнения возбудителями ИК были *Candida non-albicans* (62 % vs 52 %, табл. 3), что совпадает с результатами крупного исследования этиологии ИК в России Н.В. Васильевой и соавт. [18], а также исследования КРИТ и с данными В. Kullberg и соавт. [5, 11]. Однако в отличие от указанных авторов мы чаще выявляли *Candida glabrata* и *Candida krusei*, реже – *Candida parapsilosis*.

Пациенты в группах сравнения достоверно не различались по частоте кандидемии и поражения

Таблица 1. Факторы риска развития инвазивного кандидоза в группах сравнения, %

Table 1. Risk factors for invasive candidiasis in comparison groups, %

Фактор риска Risk factor	Эмпирическая терапия ($n = 52$) Empirical therapy ($n = 52$)	Этиотропная терапия ($n = 40$) Etiotropic therapy ($n = 40$)
Антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия Broad-spectrum antibacterial drugs	94	100
Центральный венозный катетер Central venous catheter	94	98
Полное парентеральное питание Complete parenteral nutrition	65	53
Хирургическое вмешательство в течение последних 2 нед Surgery within the past 2 weeks	29	23
Гемодиализ Hemodialysis	25	33
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	21	13
Трансплантация органов или тканей Organ and tissue transplantation	23	5
Перфорация желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal Perforation	15	10
Инфицированный панкреонекроз Infected pancreatic necrosis	4	3

Таблица 2. Субстраты, из которых выявляли возбудителя инвазивного кандидоза, в группах сравнения, %

Table 2. The substrates from which the pathogen of invasive candidiasis was isolated, by comparison groups, %

Субстрат Substrate	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кровь Blood	70	85
Спинальная жидкость Cerebrospinal fluid	20	10
Перитонеальная жидкость Peritoneal fluid	4	5
Биоптат кожи Skin biopsy	4	0
Аутопсийный материал Autopsy material	2	0

Таблица 3. Этиология инвазивного кандидоза в группах сравнения, %

Table 3. Etiology of invasive candidiasis in comparison groups, %

Вид возбудителя Pathogens	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
<i>Candida albicans</i>	38	48
<i>Candida glabrata</i>	19	30
<i>Candida krusei</i>	19	13
<i>Candida tropicalis</i>	17	8
<i>Candida parapsilosis</i>	2	3
<i>Candida kefyr</i>	0	3
<i>Candida famata</i>	0	3
<i>Candida lusitania</i>	2	0
Не определен Not detected	8	0
≥2 возбудителей ≥2 pathogens	6	5

различных органов и систем (табл. 4). Следует отметить высокую частоту поражения ≥2 органов (40 % vs 45 %), что свидетельствует о тяжести состояния пациентов.

Бактериемию выявили у 58 и 68 % больных, диагноз сепсиса был установлен у 54 и 63 % пациентов соответственно. Следует отметить в группах сравнения высокую частоту почечной (15 % vs 28 %) и печеночной

Таблица 4. Поражение органов и систем в группах сравнения, %

Table 4. Organs involvement in comparison groups, %

Поражение органов и систем Organs and systems involvement	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кандидемия Candidemia	70	86
Поражение почек Kidney involvement	27	40
Поражение легких Lung involvement	19	20
Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	20	10
Эндокардит Endocarditis	12	13
Артрит Arthritis	6	5
Перитонит Peritonitis	4	5
Остеомиелит Osteomyelitis	4	3
Эндофтальмит Endophthalmitis	4	0
Поражение кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue damage	4	0
Поражение ≥2 органов ≥2 organs involvement	40	45

(15 % vs 23 %) недостаточности, что затрудняет применение триазоловых и полиеновых противогрибковых ЛС [16, 19, 20].

Включенные в обе группы пациенты были в тяжелом состоянии, при этом медианы показателей APACHE II (20,5 ± 7,9 vs 17,9 ± 8,97) и SOFA (7,0 ± 3,8 vs 7,36 ± 3,38) на момент назначения анидулафунгина в группах сравнения не различались.

Общая выживаемость пациентов на 30-е сутки после лабораторного подтверждения ИК составила 62 %, что существенно выше аналогичного показателя в ранее проведенном в России исследовании КРИТ (43 %) [12]. При этом общая выживаемость больных в группе эмпирической терапии была статистически достоверно выше (66 % vs 58 %; p = 0,04416) (рис. 1). Кроме этого, эмпирическое назначение

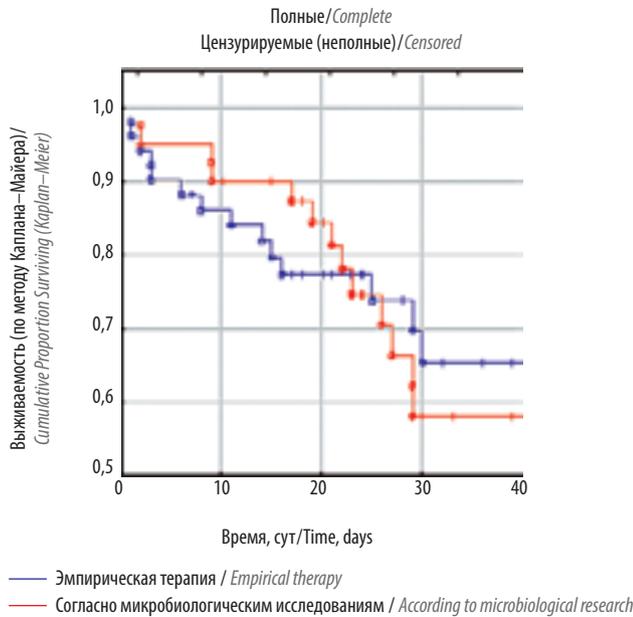


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах сравнения в течение 30 сут с момента лабораторного подтверждения наличия инвазивного кандидоза

Fig. 1. The overall survival of patients in the comparison groups within 30 days from laboratory confirmation of invasive candidiasis

анидулафунгина сопровождалось значительным снижением продолжительности пребывания в ОРИТ ($13,5 \pm 19,7$ сут vs 21 ± 15 сут; $p = 0,8674$).

Обсуждение

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин (эхинокандины) — препараты выбора для лечения большинства форм ИК, за исключением кандидозного менингита и эндофтальмита [16, 19, 20]. Эхинокандины обладают широким спектром активности против большинства клинически важных *Candida* spp., а их превосходство в лечении ИК по сравнению с другими противогрибковыми ЛС доказано в контролируемых клинических испытаниях. Например, метаанализ 7 клинических испытаний с 1915 больными ИК показал, что при сравнении с триазольными и полиеновыми ЛС лечение эхинокандинами сопровождалось достоверным снижением летальности пациентов [21]. Группа эхинокандинов отличается хорошим профилем безопасности, а анидулафунгин — дополнительно еще и отсутствием известных лекарственных взаимодействий, и возможностью применения у больных с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью [16, 19, 20].

Кроме этого, существуют многочисленные доказательства эффективности ранней терапии ИК [13–15, 22, 23]. Это особенно актуально для пациентов с кандидемией и септическим шоком, для которых начало противогрибкового лечения более чем через 24 ч после начала шока связано почти со 100 % летальностью

[15]. Раннее начало противогрибковой терапии становится все более популярным, что соответствует 45–65 % всех назначений в европейских ОРИТ [24, 25]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют, что раннее применение анидулафунгина достоверно снижает летальность больных ИК.

Однако раннюю терапию ИК затрудняет отсутствие быстрых и эффективных методов диагностики. Стандартный метод диагностики ИК — посев крови обладает недостаточной диагностической чувствительностью. Увеличение объема крови (≥ 40 мл/сутки для взрослого пациента) повышает эффективность диагностики ИК [16, 19], но проблема сохраняется у больных без кандидемии и пациентов, инфицированных *C. glabrata* [26]. Кроме этого, среднее время выявления *Candida* spp. при посеве крови составляет 3 дня и может достигать 8 дней для *C. glabrata* [27]. Следовательно, посев крови — недостаточно чувствительный и слишком медленный метод диагностики для ранней терапии ИК.

Для раннего применения противогрибковых ЛС можно использовать превентивную терапию с применением методов некультуральной диагностики, а также основанную на определении факторов риска развития ИК эмпирическую терапию.

В настоящее время существует несколько методов некультуральной диагностики ИК. Например, зарегистрированные для применения в нашей стране методы определения маннана и антимааннанового IgG (Platelia, Bio-Rad, США) в сыворотке крови. Следует отметить, что чувствительность и специфичность раздельного применения этих тестов невелики [28]. Кроме этого, эффективность тестов зависит от вида возбудителя ИК: показатели чувствительности выше с *C. albicans* и *C. glabrata*, ниже — с *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* [29]. В настоящее время повторное определение маннана и антимааннанового IgG в сыворотке крови используют преимущественно у гематологических пациентов [30], которые составляют меньшинство больных ИК.

Еще один метод ранней диагностики ИК — тест на (1,3)- β -D-глюкан, компонент клеточной стенки видов *Candida* и некоторых других возбудителей микозов. Метаанализ 16 исследований показал, что объединенная чувствительность этого теста составляет 76 %, специфичность — 85 % [31], однако он не зарегистрирован для применения в нашей стране.

Полимеразные цепные реакции (ПЦР), которые выявляют ДНК *Candida* в цельной крови, плазме или сыворотке, могут быть достаточно чувствительными и специфичными [32]. Однако до настоящего времени нет коммерчески доступных ПЦР-тестов, которые прошли адекватные клинические испытания.

Первый коммерчески доступный автоматизированный экспресс-анализ, который быстро и эффективно выявляет разные *Candida* spp. в крови, T2Candida (T2Biosystems) сочетает ПЦР в реальном времени

с T2-магнитным резонансом. В многоцентровом клиническом исследовании T2Candida среднее время определения видов *Candida* у пациентов с кандидемией составило 4,4 ч, а общая чувствительность метода — 91 % [33]. Была показана высокая специфичность в целом и для *Candida* не-*albicans*: *C. krusei* и *C. glabrata* — 99,9 %, *C. parapsilosis* — 99,3 % [33]. К сожалению, до сих пор T2Candida не зарегистрирован для применения в нашей стране.

Следует отметить, что до сих пор нет убедительных доказательств клинической эффективности превентивной терапии ИК. Например, в 2 рандомизированных, плацебоконтролируемых испытаниях не было получено доказательств эффективности превентивной терапии эхинокандинами в группах пациентов с высоким риском развития ИК [34, 35]. Превентивная терапия ИК не входит в современные клинические рекомендации [16, 19, 20]. Кроме этого, применение превентивной терапии ИК в нашей стране невозможно в связи с отсутствием зарегистрированных методов эффективной некультуральной диагностики.

Эмпирическую антифунгальную терапию обычно применяют у пациентов с факторами риска развития ИК при отсутствии других известных причин лихорадки, рефрактерной к антибактериальным ЛС [16, 19, 20]. Эффективность эмпирической антифунгальной терапии была показана как у гематологических больных с нейтропенией, так и у пациентов без нейтропении в ОРИТ [36, 37].

Согласно рекомендациям IDSA эмпирическую антифунгальную терапию назначают больным с факторами риска ИК и температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$, рефрактерной к антибактериальным ЛС. Следует учитывать результаты серологических исследований и посева нестерильного материала. При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию начинают немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК — эхинокандины [20].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям показанием для эмпирической терапии ИК является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, в сочетании с наличием 2 и более факторов риска развития ИК (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание,

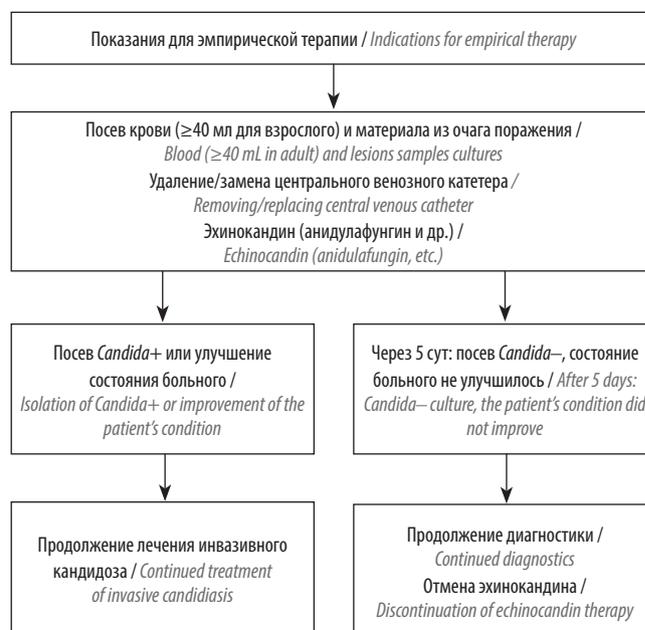


Рис. 2. Алгоритм эмпирической терапии инвазивного кандидоза
Fig. 2. Empirical therapy algorithm for invasive candidiasis

применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов). Препараты выбора для эмпирической терапии ИК — анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин [16]. При этом в отечественных и зарубежных рекомендациях подчеркнута необходимость активных диагностических мероприятий (выявление очагов поражения, посев материала из очагов и ≥ 40 мл крови в сутки для взрослого пациента), а также незамедлительного удаления или замены центрального венозного катетера [16, 19, 20].

На основании отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ИК, а также результатов нашего исследования можно предложить алгоритм эмпирической терапии ИК (рис. 2).

Наконец, результаты исследования показали, что при эмпирическом назначении анидулафунгина медиана продолжительности пребывания в ОРИТ сокращалась на 7,5 сут ($13,5 \pm 19,7$ сут vs 21 ± 15 сут), а медиана общего времени лечения — на 7 сут (22 ± 18 сут vs 29 ± 21 сут). На наш взгляд, такое снижение продолжительности лечения в ОРИТ и стационаре может сопровождаться сокращением стоимости лечения, но для подтверждения этого тезиса необходимо проведение фармакоэкономического исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE Program. Проблемы медицинской микологии 2014;16(1): 3–7. [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE Program model. Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology 2014;16(1): 3–7. (In Russ.)].
2. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. J Fung 2017;3(4):1–29. DOI: 10.3390/jof3040057.
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия 2016;61:5–6. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2016;61:5–6. (In Russ.)].
4. Шагдилеева Е.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С. и др. Результаты исследования инвазивного кандидоза в Санкт-Петербурге. Проблемы медицинской микологии 2015;17(2):148–9. [Shagdilayeva E.V., Raush E.R., Bogomolova T.S. et al. The results of the invasive candidiasis study in Saint-Petersburg. Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology 2015;17(2):148–9. (In Russ.)].
5. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T. et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. ECCMID 2015.
6. Pfaller M.A., Boyken I., Hollis R.J. et al. *In vitro* activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. J Clin Microbiol 2005;43(11):5425–7. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5425-5427.2005.
7. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007;356(24):2472–82. DOI: 10.1056/NEJMoa066906.
8. Ruhnke M., Paiva J.A., Meersseman W. et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(7):680–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03784.x.
9. Reboli A.C., Shorr A.F., Rotstein C. et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. BMC Infect Dis 2011;11:261. DOI: 10.1186/1471-2334-11-261.
10. Nucci M., Colombo A.L., Petti M. et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. Mycoses 2014;57(1):12–8. DOI: 10.1111/myc.12094.
11. Kullberg B., Vasquez J., Mootsikapun P. et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. J Antimicrob Chemother 2017;72(8):2368–77. DOI: 10.1093/jac/dkx116.
12. Клишко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М. и др. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафуногина – ЭРА (Эраксис в Российской Федерации). Проблемы медицинской микологии 2018;(3):21–5. [Klimko N.N., Rubinchik V.E., Sobol M.M. et al. Prospective multicenter study results of anidulafungin therapy – ERA (Eraxis in the Russian Federation). Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology 2018;(3):21–5. (In Russ.)].
13. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. Curr Opin Crit Care 2010; 16:465–9.
14. Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J., Bow E.J. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. Med Mycol 2011;49(2):113–20. DOI: 10.3109/13693786.2010.512300.
15. Kollef M., Micek S., Hampton N. et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012;54(12):1739–46. DOI: 10.1093/cid/cis305.
16. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. М.: Фармтек, 2015. С. 95. [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. Ed.: N.N. Klimko Moscow: Farmtek, 2015, P. 95. (In Russ.)].
17. De Pauw B., Walsh T., Donnelly J. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660.
18. Vasilyeva N.V., Raush E.R., Rudneva M.V. et al. Etiology of invasive candidosis agents in Russia: a multicenter epidemiological survey. Front Med 2018;12(1):84–91. DOI: 10.1007/s11684-017-0612-x.
19. Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):19–37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
20. Pappas P.G., Kauffman C.A., David R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4):e1–50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
21. Andes D.R., Safdar N., Baddley J.W. et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis 2012;54(8):1110–22. DOI: 10.1093/cid/cis021.
22. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006;43(1):25–31. DOI: 10.1086/504810.
23. Farmakiotis D., Kyvernitakis A., Tarand, J.J., Kontoyiannis D.P. Early initiation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with *Candida glabrata* fungaemia: a potential benefit from infectious disease consultation. Clin Microbiol Infect 2015;21(1):79–86. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.07.006.
24. Wissing H., Ballus J., Bingold T.M. et al. Intensive care unit-related fluconazole use in Spain and Germany: patient characteristics and outcomes of a prospective multicenter longitudinal observational study. Infect Drug Resist 2013;6:15–25. DOI: 10.2147/IDR.S38945.
25. Leroy O., Bailly S., Gangneux J.P. et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AMAR-CAND 2 study. Ann Intensive Care 2016;6(1):2. DOI: 10.1186/s13613-015-0103-7.
26. Clancy C.J., Nguyen M.H. 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):1284–92. DOI: 10.1093/cid/cit006.
27. Pfeiffer C.D., Samsa G.P., Schell W.A. et al. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. J Clin Microbiol 2011;49(8):2879–83. DOI: 10.1128/JCM.00609-11.
28. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of

- invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 2016;20(1):149. DOI: 10.1186/s13054-016-1324-3.
29. Held J., Kohlberger I., Rappold E. et al. Comparison of (1-3)-b-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013;51:1158–64.
30. Mikulska M., Calandra T., Sanguinetti M. et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6):R222. DOI: 10.1186/cc9365.
31. Karageorgopoulos D.E., Vouloumanou E.K., Ntziora F. et al. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):750–70. DOI: 10.1093/cid/ciq206.
32. Avni T., Leibovici L., Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):665–70. DOI: 10.1128/JCM.01602-10.
33. Mylonakis E., Clancy C.J., Ostrosky-Zeichner L. et al. T2magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):892–9. DOI: 10.1093/cid/civ959.
34. Knitsch W., Vincent J.L., Utzolino S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1671–8. DOI: 10.1093/cid/civ707.
35. Ostrosky-Zeichner L., Shoham S., Vazquez J. et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014;58(9):1219–26. DOI: 10.1093/cid/ciu074.
36. Hsu D.I., Nguyen M., Nguyen L. et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1765–70. DOI: 10.1093/jac/dkq216.
37. Puig-Asensio M., Peman J., Zaragoza R. et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42(6):1423–32. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000221.

ORCID автора/ORCID of author

Н.Н. Климко/N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

Financing. The study was supported by Pfizer Innovation LLC.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.