

Г.Г. Солопова, Р.П. Пирумова, Г.Д. Гусева, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, И.Г. Хамин,
А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

КАНДИДЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ФАКТОРЫ РИСКА, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Кандидемии и инвазивные кандидозы у иммунокомпрометированных пациентов, несмотря на современные возможности диагностики и терапии, по-прежнему являются частыми и жизнеугрожающими осложнениями. Известно, что у онкогематологических пациентов с множественными факторами риска уровень смертности при кандидемии может достигать 65%. В период с января 2013 г. по январь 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева развитие кандидемии было отмечено у 52 пациентов. Наиболее частыми основными заболеваниями были гемобластозы (44%). Основными факторами риска были нейтропения – 44%, поражение кишечника – 42% и системный прием глюкокортикостероидов – 40%. Отмечалось абсолютное преобладание *Candida non-albicans*, в первую очередь за счет *C. parasilosis* (52% от всех штаммов). Смертность пациентов в общей группе составила 38%, в то время как смертность пациентов, умерших непосредственно от кандидемии, составила 16%. Выживаемость пациентов с удалением центрального венозного катетера была достоверно выше, чем у пациентов без удаления (80,5% vs 15,4%, $p < 0,0001$).

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, кандидемия, дети, онкогематология, *Candida*, центральный венозный катетер.

Цит.: Г.Г. Солопова, Р.П. Пирумова, Г.Д. Гусева, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, И.Г. Хамин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова. Кандидемии у детей с онкогематологическими заболеваниями: факторы риска, этиологический спектр и результаты терапии. Педиатрия. 2019; 98 (1): 18–27.

G.G. Solopova, R.P. Pirumova, G.D. Guseva, N.V. Miakova, D.V. Litvinov,
I.G. Khamin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

CANDIDEMIAS IN CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES: RISK FACTORS, ETIOLOGIC SPECTRUM AND THERAPY RESULTS

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev,
Moscow, Russia

Контактная информация:

Солопова Галина Геннадьевна – к.м.н., зав. отд. инфекционного контроля ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70 (доб. 1345),
E-mail: galigen@yahoo.co.uk
Статья поступила 20.02.18,
принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Solopova Galina Gennadievna – Ph.D., head of Infection Control Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (495) 287-65-70 (ext. 1345),
E-mail: galigen@yahoo.co.uk
Received on Feb. 20, 2018,
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

Candidemias and invasive candidiasis in immunocompromised patients, despite current diagnostic and therapeutic options, are still frequent and life threatening complications. It is known that in oncohematological patients with multiple risk factors, the mortality rate for candidemia can reach 65%. In the period from January 2013 to January 2018 in National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev candidemia development was diagnosed in 52 patients. The most frequent major diseases were hemoblastoses (44%). The main risk factors were neutropenia – 44%, intestinal lesions – 42% and systemic intake of glucocorticosteroids – 40%. Absolute predominance of *Candida non-albicans* was noted, primarily due to *C. parasilosis* (52% of all strains). The mortality of patients in the general group was 38%, while the mortality of patients who died directly from candidemia was 16%. Survival rate of patients with removal of the central venous catheter was significantly higher than in patients without removal (80,5 vs 15,4%, $p < 0,0001$).

Keywords: *invasive candidiasis, candidemia, children, oncohematology, Candida, central venous catheter.*

Quote: *G.G. Solopova, R.P. Pirumova, G.D. Guseva, N.V. Miakova, D.V. Litvinov, I.G. Khamin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova. Candidemias in children with oncohematological diseases: risk factors, etiologic spectrum and therapy results. PEDIATRIA. 2019; 98 (1): 18–27.*

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, являются наиболее частыми среди инвазивных микозов (ИМ) во всем мире с частотой встречаемости до 72,8 на 1 000 000/год [1]. Согласно данным мультицентровых эпидемиологических исследований, проведенных в детских реанимационных отделениях Европы и США, в структуре инфекционных заболеваний *Candida* занимает 3-е и 2-е место соответственно [2, 3]. Наиболее часто кандидемии развиваются у новорожденных детей (150 на 100 000 госпитализаций), почти в 3 раза реже у детей в возрасте от года до 15 лет (47 на 100 000) и в 5 раз реже у взрослых (30 на 100 000) [4, 5]. Частота грибкового сепсиса за период 1979–2000 гг. увеличилась на 207% [1]. Развитие одного эпизода кандидемии приводит к увеличению как стоимости лечения пациента (в среднем на 92.266 \$), так и продолжительности госпитализации (в среднем на 21,1 койко-день) [6]. Наиболее распространенными патогенами являются *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parasilosis* и *C. krusei*, но последние два десятилетия отмечен сдвиг в сторону *Candida non-albicans*, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. ИМ являются одними из самых распространенных осложнений у онкогематологических пациентов и их количество увеличилось в течение последних двух десятилетий, что связано с растущим числом пациентов с множественными факторами риска: современные интенсивные схемы химиотерапии (ХТ), использование новых видов иммуносупрессивной терапии, глюкокортикостероидов (ГКС), а также увеличение количества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), включая трансплантации от неродственных и гаплоидентичных родственных доноров (табл. 1) [1–8].

Известно, что грибы рода *Candida* являются условно-патогенными и в норме колонизируют кожу и слизистые оболочки, преимущественно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Развитие инвазивной инфекции и попадание *Candida* в кровотоки происходят как вследствие занесения ее в центральный венозный катетер (ЦВК) с

кожи, так и вследствие транслокации в кровеносное русло через слизистые оболочки ЖКТ при течении тяжелых мукозитов, энтероколитов и других состояний, приводящих к повышению проницаемости и нарушению барьерной функции ЖКТ. Причиной контаминации ЦВК являются чаще всего нарушение принципов ухода за ЦВК, в т.ч. при несоблюдении асептической техники работы, отсутствии проведения медперсоналом грамотной обработки рук, а также нарушения гигиенического ухода за иммунокомпрометированными пациентами.

Клинические симптомы кандидозов варьируют от поверхностных форм (кожно-слизистый кандидоз) до инвазивных инфекций, к которым относят кандидемии (инфекции кровотока) и диссеминированный кандидоз с поражением различных внутренних органов. Основные факторы риска развития кандидемий у пациентов при различных заболеваниях суммированы в табл. 1 [1, 2, 4–6]. Известно, что злокачественные новообразования у детей являются более значимым фактором риска по сравнению со взрослыми пациентами [9].

Диагностика кандидемий остается сложной задачей, учитывая отсутствие специфической клинической картины. В клинике может отмечаться стойкий фебрилитет, несмотря на лечение антибиотиками широкого спектра действия; в 30% может отмечаться развитие септического шока [10]. Золотым стандартом диагностики кандидемии остается гемокультивирование, однако чувствительность данного метода исследования варьирует от 21 до 71% и может быть ниже у новорожденных и детей младшего возраста в связи с малым объемом забираемой для исследования крови. Недостатком исследования культур крови является длительное время культивирования (2–3 дня), а при развитии диссеминированного висцерального кандидоза результаты гемокультивирования чаще всего отрицательные [11]. Для повышения чувствительности гемокультивирования европейским сообществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) был предложен

Факторы риска, ассоциированные с развитием кандидемии

Факторы риска		
Гемобластозы Назначение высоких доз метотрексата Проведение обширных абдоминальных операций, несостоятельность кишечных анастомозов Искусственная вентиляция легких Гемодиализ	Прием ГКС Использование ЦВК (особенно при постановке в бедренные вены) Назначение ванкомицина или антибиотиков с антианаэробной активностью >3 дней в течение предшествующих 2 недель Панкреатит Назначение H ₂ -блокаторов	Проведение ТГСК Известная колонизация <i>C. albicans</i> (>2 локусов) или <i>C. tropicalis</i> Длительное нахождение в отделении реанимации Назначение полного парентерального питания

алгоритм забора крови, включающий следующие принципы: 1) среднее число заборов крови 3 в сутки (от 2 до 4); 2) общий объем забираемой крови в сутки зависит от веса ребенка: дети <2 кг – 2–4 мл, дети от 2 до 12 кг – 6 мл, дети от 12 до 36 кг – 20 мл, взрослые – не менее 60 мл в сутки (по 20 мл 3 раза); 3) при высоком риске кандидемии забор крови может быть ежедневным; 4) период инкубации не менее 5–7 дней; 5) обязательная идентификация возбудителя [12]. Наиболее современным методом идентификации является пролетная масс-спектрометрия, позволяющая ускорить время определения микроорганизмов до 1 ч в сравнении с классическими фенотипическими исследованиями, требовавшими до нескольких дней [13]. Дополнительным диагностическим исследованием является определение антигена маннана – полисахарида, являющегося частью клеточной стенки *Candida* и циркулирующего в крови во время эпизодов инвазивного кандидоза (ИК). Однако эффективность данного исследования зависит от вида возбудителя: *C. parapsilosis* и *C. krusei* содержат меньшее количество маннана, чем *C. albicans* и *C. tropicalis*, в связи с чем могут быть получены ложно-отрицательные результаты. Наибольшая чувствительность теста (до 89,3%) достигается при одновременном исследовании антигена маннана с уровнем антител к маннану [14]. Выполнение данного исследования особенно важно при подозрении на диссеминированное поражение внутренних органов (в частности, гепатолиенальный кандидоз), так как в этих случаях исследование гемокультур чаще всего дает отрицательный результат.

Характерной особенностью кандидемии является диссеминированное поражение внутренних органов. Известно, что диссеминация процесса способствует персистенция кандидемии в течение 3 и более дней при сохраняющейся нейтропении в период проведения иммуносупрессивной и/или ХТ и/или ТГСК, а также неудаление ЦВК [15]. Известно, что наиболее часто поражаются легкие, печень и селезенка (гепатолиенальный кандидоз), почки и чуть реже – ЦНС, органы зрения (эндофтальмит) и другие органы [16]. У новорожденных, особенно

родившихся с низкой массой тела, чаще, чем у более старших детей происходит поражение ЦНС (15–20%). Кроме того, для новорожденных кандидурия является независимым неблагоприятным фактором [17]. Для диагностики диссеминированного поражения необходимо проведение комплексной диагностики: визуализация внутренних органов, эхокардиография (ЭХОКГ) и дуплексное исследование верхней полой вены, осмотр глазного дна, при необходимости – выполнение инвазивной диагностики (биопсия кожи, люмбальная пункция, бронхоальвеолярный лаваж). Для выявления поражения внутренних органов (печень, селезенка, почки) наиболее простыми к выполнению методами являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, однако наиболее чувствительной является магнитно-резонансная томография (МРТ). Следует помнить о необходимости выполнения повторного исследования после выхода пациента из агранулоцитоза, так как воспалительные очаги с классической картиной формируются при наличии нейтрофилов.

При назначении как эмпирической, так и направленной противогрибковой терапии важно учитывать множество факторов: тяжесть состояния, прием противогрибковых препаратов из группы азолов в анамнезе, основное фоновое заболевание, проводимую иммуносупрессивную и/или ХТ, наличие или отсутствие нейтропении, возраст пациента, длительность госпитализации, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наличие ЦВК, а также локальную эпидемиологию. Решение о начале терапии возможной или доказанной кандидемии важно принимать еще до получения микробиологических данных, так как известно, что начало противогрибковой терапии, отсроченное более, чем на 12 ч, ассоциировано с более высоким уровнем смертности [18].

Смертность от кандидемии остается высокой: у детей младшего возраста общей популяции составляет 19–34%, при идентификации *Candida* из двух и более локусов риск смертности повышается до 57%, у онкогематологических пациентов достигает 65% [1, 2, 17, 19, 20].

Успех терапии напрямую зависит от интервала до начала противогрибковой терапии и контроля источника инфекции: исходы лучше в группах пациентов при своевременно начатой специфической целенаправленной терапии и удалении ЦВК, а также других возможно инфицированных устройств жизнеобеспечения (импланты, дренажи и др.) [18, 21]. В соответствии с рекомендациями экспертов длительность противогрибковой терапии должна составлять не менее 14 дней от первой отрицательной гемокультуры. При осложненном течении кандидемии и наличии диссеминированного поражения внутренних органов длительность терапии должна составлять 3 и более месяцев. При тяжелом течении инфекции, а также при поражении нескольких органов с разными фармакокинетическими характеристиками в отношении проникновения в них антимикотиков возможно назначение комбинированной терапии [22, 23]. Данное исследование посвящено изучению клинических и микробиологических характеристик, а также результатам терапии кандидемий у пациентов крупного национального центра гематологии, онкологии иммунологии за 5 лет.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены все пациенты, получавшие лечение в ФГБУ НМИЦ ДГОИ в период с 1.01.2013 по 1.01.2018, у которых был констатирован как минимум один эпизод кандидемии. К кандидемии относили выделение, в т.ч. однократное, дрожжевых грибов рода *Candida* из гемокультуры, взятой во время фебрильного эпизода.

Забор крови проводили из ЦВК, а при его отсутствии – из периферической вены в следующих случаях: фебрильная лихорадка, гипотермия, озноб и/или нестабильность гемодинамики в соответствии с принятым в НМИЦ ДГОИ алгоритмом эмпирической противомикробной терапии [24]. Для культивирования грибов рода *Candida* использовали следующие виды флаконов: педиатрические BD BACTEC™ Peds PLUS или BacT/ALERT Pediatric (для детей до 3 лет), аэробные BD BACTEC™ PLUS Aerobic F или BacT/ALERT FA Aerobic (для детей старше 3 лет и взрослых), а также микотические BD BACTEC™ Mycosis Ic/F. Флаконы с кровью культивировали в автоматических гемокультиваторах BD BACTEC и BacT/ALERT в течение 5–7 дней. При индикации положительной гемокультуры производили микроскопическое исследование с окраской по Граму и посев на кровяной и шоколадный агар. При обнаружении грибов рода *Candida* в мазке крови немедленно начинали целенаправленную противогрибковую терапию до получения окончательной верификации возбудителя. Идентификацию культуры грибов проводили с помощью масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS). После полученных данных по идентификации определяли чувствительность грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам с помощью автоматических анализаторов (Vitek 2; Sensititre) или ручным методом (Е-тесты).

Для поиска отдаленных очагов поражения проводили УЗИ внутренних органов, ЭХОКГ, осмотр глазного дна, КТ органов грудной клетки и/или брюшной полости, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. При поражении легких проводили бронхоальвеолярный лаваж, при наличии инфильтрации кожи и мягких тканей проводили их биопсию, а при выявлении неврологической симптоматики выполняли люмбальную пункцию.

Статистический анализ при сравнении групп пациентов по категориальным признакам проводили с использованием критерия χ^2 и теста Фишера. При проверке гипотез статистически значимыми считали результаты с уровнем $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера с построением графических кривых.

Результаты

В период с 1.01.2013 по 1.01.2018 в ФГБУ НМИЦ ДГОИ кандидемия была зафиксирована у 52 пациентов (34 мальчика и 18 девочек) с медианой возраста 5,2 лет (6 мес – 21,8 лет). Всего было отмечено 54 эпизода с идентификацией 56 штаммов *Candida spp.*: у 2 пациентов было по 2 независимых эпизода кандидемии, а также было 2 случая микст-инфекции: *C. pulcherrima*+*C. krusei* и *C. albicans*+*C. tropicalis*. Средняя частота развития кандидемии за период исследования составила 4,8 эпизода на 1000 уникальных пациентов, однако имеется статистически значимое снижение частоты кандидемий с 6,46 до 3,56 случаев кандидемии на 1000 уникальных пациентов за 5 лет ($p=0,001$).

Наиболее часто кандидемии развивались у пациентов с гемобластомами – у 23 (44%) с преобладанием пациентов с опухолями лимфоидной ткани – у 15 (65%). Следующими по частоте были пациенты с первичными иммунодефицитами – у 16 (31%) и несколько реже – пациенты с солидными опухолями – у 11 (21%), а также 2 пациента с неонкогематологическими заболеваниями (табл. 2). 1/3 пациентов ($n=18$, 34%) были реципиентами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), у которых медиана развития кандидемии составила 3 мес от ТГСК (7 дней – 32 мес). Агранулоцитоз (гранулоциты $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) был отмечен в 24 эпизодах (44%), медиана длительности агранулоцитоза составила 23,5 дней (3–155). Однако более чем в половине случаев ($n=30$) кандидемия развивалась при уровне гранулоцитов $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Наиболее значимыми факторами риска развития кандидемии являлись следующие: поражение кишечника (энтероколит, кишечное кровотечение, парез кишечника) – у 23 (42%) и терапия ГКС – у 22 (40%). У получавших ГКС на момент развития кандидемии средняя доза составила 2 мг/кг/сут по преднизолону (0,5–10 мг/кг/сут) с медианой длительности терапии 25 дней (5–100). Другими факторами риска были: проведение полного парентерального питания (ПЭП) у 10 (18%), тяжелое поражение кожно-слизистого барьера

Основные заболевания у пациентов с кандидемией

Нозология	Количество	%
Гемобластозы	23	44
Острый лимфобластный лейкоз, рецидив/рефрактерное течение	8	
Острый лимфобластный лейкоз, индукция ремиссии	3	
Лимфома Ходжкина	3	
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	1	
Острый миелобластный лейкоз	3	
Миелодиспластический синдром/ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	3	
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением костного мозга	1	
Анемия Фанкони	1	
Первичные иммунодефицитные синдромы	16	31
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	4	
ПИДС	4	
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	4	
Синдром Вискотта–Олдрича	2	
Синдром Чедиака–Хигаси	2	
Солидная онкология	11	21
Нейробластома	3	
Медуллобластома	2	
Менингеома	1	
Рабдомиосаркома	1	
Гепатобластома	1	
Остеосаркома	1	
Саркома Юинга	1	
Мезенхимальная опухоль	1	
Редкие нозологии	2	4
Атипичный гемолитико-уремический синдром, ПОН	1	
Врожденный порок сердца, грибковый эндокардит	1	

Таблица 3

Ассоциированные факторы риска у пациентов НМИЦ ДГОИ

Ассоциированные факторы риска	Количество	%
Агранулоцитоз (<0,5 · 10 ⁹ /л)	24	44
	Медиана 23,5 дней (3–155)	
Проведение ТГСК	18	33
	Медиана 3 месяца (7 дней–32 мес)	
Поражение кишечника	23	42
	Энтероколит – 19, ЖКК – 3, парез кишечника – 2	
Прием ГКС	22	40
	Средняя доза 2 мг/кг (0,5–10), медиана продолжительности 25 дней (5–100)	
ПОН	14	26
ПЭП	10	18
Мукозит III–IV степени	5	9
Тяжелый дерматит/эпидермолиз	5	9
Гемодиализ	4	7
Панкреонекроз	2	4

(мукозит III–IV степени, выраженный дерматит, эпидермолиз) у 5 пациентов (9%), проведение продленной гемофильтрации в 7% (n=4) и развитие панкреонекроза в 4% (n=2) (табл. 3). У 16 пациентов (29%) кандидемия была расценена как катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК), при которой наиболее частым возбудителем была *C. parapsilosis* (p<0,033) (табл. 4). Развитие септического шока отмечалось приблизительно в 1/3 эпизодов кандидемий (n=14, 26%). У 13 пациентов (24%) отмечалась диссеминация в различные органы и ткани: наиболее часто в легкие (69%), в кожу (54%), в печень и почки (30%) и в селезенку (23%), реже – в головной мозг и глаза (8%).

Анализ спектра патогенов у наших пациентов показал четкое преобладание *Candida non-albicans*, в первую очередь за счет *C. parapsilosis* (52%, n=29) (рис. 1). Интересно отметить, что подавляющее большинство штаммов *C. parapsilosis* были чувствительны к действию эхинокандинов. Анализ чувствительности был проведен для 21 штамма, из которых 19 (91,5%) были чувствительны к эхинокандинам и только 2 – устойчивы (9,5%).

Терапия. В качестве терапии первой линии в 23 эпизодах (43%) назначались эхинокандины (ЭК) (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), в 8 эпизодах – флюконазол, в 7 – липидный комплекс амфотерицина В, в 7 эпизодах

– вориконазол и еще в 8 случаях проводилась комбинированная терапия. У всех пациентов терапия была начата немедленно после выявления *Candida spp.* при микроскопии положительной гемокультуры. В 10 эпизодах (10 пациентов) в связи с токсичностью или неэффективностью первой линии терапии была назначена терапия второй линии (табл. 5). Одному пациенту с досрочной летальностью терапия не проводилась. ЦВК были удалены в 78% случаев – 41 пациент (42 эпизода) с медианой времени от момента идентификации в крови *Candida spp.* 3 дня (0–12 дней).

Исходы терапии. Из 52 пациентов (54 эпизода) пережили кандидемию 34 пациента (36 эпизодов, 67%). 30-дневная выживаемость при развитии кандидемии составила $74 \pm 6\%$ (рис. 2). Непосредственно от кандидемии умерли 8 пациентов с медианой интервала от первой положительной гемокультуры 13 дней (3–28 дней); при этом смертность от кандидемий, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, была выше, чем у пациентов с *C. parapsilosis* (40% vs 10,3%, $p=0,057$). 100-дневная выживаемость составила $67 \pm 6\%$, так как еще 10 пациентов умерли от других причин: прогрессия основного заболевания/некурабельное состояние ($n=6$), комбинированный бактериальный сепсис с полиорганной недостаточностью (ПОН) ($n=4$); при этом медиана интервала от последней идентификации *Candida* в крови до смерти составила 16 дней (0–92 дня) при продолжении регулярного забора гемокультур (рис. 3). В дальнейшем умерли еще 2 пациента через 122 и 127 дней после эпизода кандидемии (1 – от прогрессии основного заболевания, 1 – от синегнойного сепсиса), в связи с чем общая выживаемость (ОВ) составила $62 \pm 7\%$ (рис. 4).

Необходимо подчеркнуть, что ОВ в группе пациентов с удаленным ЦВК была достоверно выше и составила 80,5%, чем в группе с неудаленным катетером – 15,4% ($p<0,0001$). Причиной неудаления ЦВК ($n=11$) явилось тяжелое состояние пациентов, не позволившее провести катетеризацию других центральных вен: гемодинамическая нестабильность ($n=8$), развитие системного тромбоза ($n=3$).

Обсуждение

ИК по-прежнему является частым жизнеугрожающим осложнением у онкогематологических пациентов, в большей степени у детей. Следует отметить, что прогноз пациентов с ИК и, в частности с кандидемиями, остается серьезно сомпрометированным, даже несмотря на существенное расширение терапевтического арсенала. ОВ пациентов ФГБУ НМИЦ ДГОИ с кандидемиями составила 62%. При этом продемонстрировано, что причиной смерти у пациентов, перенесших кандидемию, были: непосредственно кандидемия – 8, неконтролируемый бактериальный сепсис – 5, прогрессия основного заболевания – 7. При этом у 3 из 5 пациентов с сепсисом и у 5 из 7 с прогрессией основного заболевания к моменту смерти *Candida* из крови не идентифи-

цировалась. Таким образом, расценивать непосредственно кандидемию, как причину смерти, у 8 из 20 умерших пациентов не представляется возможным, но тем не менее все они были включены в расчет ОВ, поскольку перенесли доказанную кандидемию. При анализе кривых выживаемости можно отметить, что смертность к 100-му дню выше 30-дневной смертности, что связано не только с кандидемией, но и некурабельностью основного заболевания, присоединением бактериального сепсиса с развитием ПОН.

Важно помнить о необходимости превентивных мероприятий, особенно в онкогематологических стационарах. Так, служба инфекционного контроля нашего центра, направленная на профилактику развития инфекций, позволила за 5 лет достоверно снизить частоту развития кандидемий с 6,46 до 3,56 случаев на 1000 уникальных пациентов ($p=0,001$). Для получения успешных результатов важно внедрять целый комплекс мероприятий: гигиенические стандарты, единые алгоритмы ухода за ЦВК, программа контроля использования антибиотиков, а также проведение постоянных тренингов для врачей и среднего медперсонала [25].

Необходимо подчеркнуть, что часто ИК может быть не диагностирован и даже не заподозрен врачами, поскольку клинические симптомы кандидемии/ИК в большинстве случаев неспецифичны, а стандарты рекомендуемых международных диагностических алгоритмов, в частности тайминг и кратность заборов крови для гемокультуривирования, зачастую не выполняются.

Учитывая высокий риск органических поражений в результате гематогенной диссеминации (печень, почки, селезенка, ЦНС, глазное дно, легкие, кости), все пациенты с кандидемией должны быть обследованы с целью поиска отдаленных очагов инфекции. Это очень важно для определения наиболее эффективной тактики терапии, поскольку фармакокинетические особенности различных антимикотиков могут определять выбор препаратов при поражении того или иного органа. Например, флюконазол плохо проникает в кости и суставы; амфотерицин В, даже при использовании максимальных дозировок липосомальных форм препарата, не создает достаточной для контроля кандидозной инфекции ЦНС (энцефалит, менингит) концентрации в ликворе и ткани мозга, а ЭК не создают терапевтических концентраций во внутриглазной жидкости, ЦНС, ткани почек и моче [26, 27]. Для системной терапии ИК используются препараты трех фармакологических классов: ЭК (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), триазолы (флюконазол, вориконазол) и полиены (липидные/липосомальные формы амфотерицина В) [12, 20, 22, 23] (табл. 6).

Для выбора препарата, эффективного именно у данного пациента и в данной клинической ситуации, помимо особенностей фармакокинетики противогрибкового препарата, необходимо учитывать еще множество факторов – вид

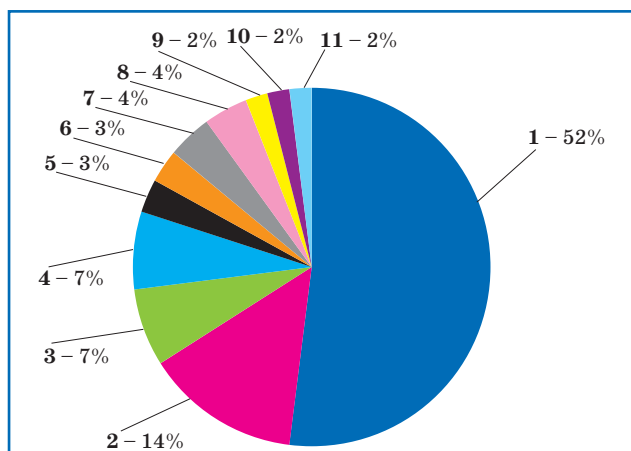
Частота развития КАИК

Показатели	Количество	%
КАИК	16	29 от всех эпизодов
<i>C. parapsilosis</i>	12	75 от всех КАИК
p<0,033 (тест Фишера)		
Тип ЦВК Certofix	10 из 16	62,5
<i>C. albicans</i>	1	6,25
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i>	1	6,25
<i>C. lusitaniae</i>	1	6,25
<i>C. lipolytica</i>	1	6,25

Таблица 5

Терапия пациентов с кандидемией

Терапия первой линии	Число эпизодов	Терапия второй линии (n эпизодов)	Причина назначения второй линии терапии
ЭК	23	Амфо В, липидная форма (n=1)	Персистирующая кандидемия
		Амфо В, липидная форма+ЭК (n=2)	
Флюконазол	8	ЭК (n=1)	Неэффективность терапии
Амфо В, липидная форма	7	ЭК (n=1)	Нефротоксичность
Вориконазол	7	Амфо В, липидная форма (n=2)	Острая почечная недостаточность (пациент на гемодиализе)
		ЭК (n=1)	Нейротоксичность
		Амфо В, липидная форма+ЭК (n=1)	Нейротоксичность
Амфо В, липидная форма+ЭК	6	–	–
Вориконазол+ЭК	2	ЭК (n=1)	Нейротоксичность

Рис. 1. Спектр *Candida* spp. (n=56).

1 – *C. parapsilosis*, 2 – *C. krusei*, 3 – *C. lusitaniae*, 4 – *C. albicans*, 5 – *C. glabrata*, 6 – *C. dublinensis*, 7 – *C. guilliermondii*, 8 – *C. tropicalis*, 9 – *C. lipolytica*, 10 – *C. pulcherrima*, 11 – *C. norvegensis*.

возбудителя, наличие органных дисфункций и возможность лекарственных взаимодействий. Последнее особенно важно, поскольку пациенты гематологического и онкологического профиля, как правило, получают одновременно большое количество препаратов, которые могут как ослабить терапевтическое действие, так и повысить вероятность токсичности антимикотиков. Триазолы обладают хорошей активностью против большинства кандид, исключением могут быть *C. glabrata* и *C. krusei* вследствие возможной

природной или развития приобретенной резистентности. Для азолов характерно хорошее проникновение в ЦНС, а также органы мочевыделительной системы, что делает их предпочтительными при лечении инфекций с указанными локализациями. Необходимо подчеркнуть, что для лечения ИК флюконазол назначают в больших дозах. При назначении вориконазола необходимо помнить о значимости проведения лекарственного мониторинга препарата в крови, подбор дозы должен обеспечивать достижение терапевтической концентрации в сыворотке крови в диапазоне 1–4 г/л. Вориконазол продемонстри-

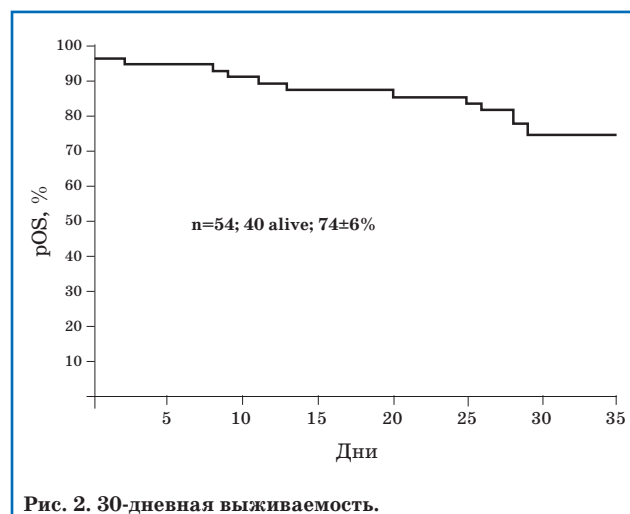


Рис. 2. 30-дневная выживаемость.

ЕСИЛ-6 рекомендации первой терапии при кандидемии и ЕСИЛ-6 рекомендации терапии кандидемии после идентификации *Candida*

Противогрибковая терапия	Общая популяция пациентов	Гематологические пациенты
Микафунгин	A I	A II
Анидулафунгин	A I	A II
Каспофунгин	A I	A II
Липосомальный амфо В	A I	A II
Липидный амфо В	B II	B II
Флюконазол	A I	C III
Вориконазол	A I	B II
Удаление ЦВК	A II	B II
<i>Candida spp.</i>	Эхинокандины A I	Эхинокандины A II
<i>C. albicans</i>	Флюконазол A I	Флюконазол C III
	Липосомальный амфо В A I	Липосомальный амфо В B II
	Липидный амфо В A II	Липидный амфо В B II
<i>C. glabrata</i>	Эхинокандины A I	Эхинокандины A II
	Липосомальный амфо В VI	Липосомальный амфо В B II
	Липидный амфо В B II	Липидный амфо В B II
<i>C. krusei</i>	Эхинокандины A II	Эхинокандины A III
	Липосомальный амфо В VI	Липосомальный амфо В B II
	Липидный амфо В B II	Липидный амфо В B II
<i>C. parapsilosis</i>	Флюконазол A II	Флюконазол A III
	Эхинокандины B II	Эхинокандины B III

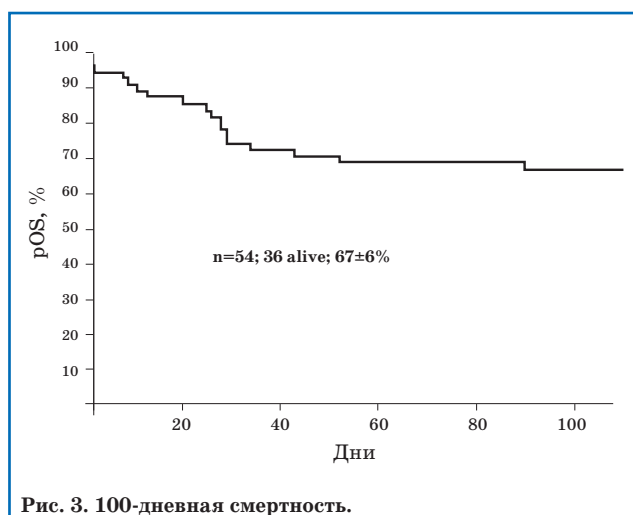


Рис. 3. 100-дневная смертность.

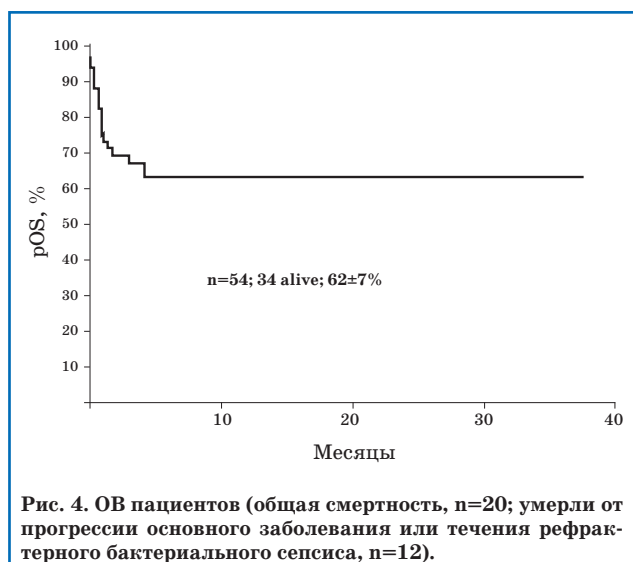


Рис. 4. ОВ пациентов (общая смертность, n=20; умерли от прогрессии основного заболевания или течения рефрактерного бактериального сепсиса, n=12).

ровал высокую эффективность в отношении кандидемии и ИК, в т.ч. за счет хорошей биодоступности: было установлено, что в ЦНС и витреальную жидкость попадает более 50% препарата от его сывороточной концентрации. Лечение вориконазолом всегда должно быть начато с внутривенной формы препарата. При развитии почечной недостаточности назначение внутривенной формы вориконазола противопоказано, даже во время проведения сеансов гемодиализа, так как в ней содержится циклодекстрин, являющийся высоко нефротоксичным [28–30]. В большинстве случаев ЭК активны в отношении всех видов кандид. Некоторые исследователи говорят о возможной природной устойчивости *C. parapsilosis* к действию ЭК, однако в нашем центре более чем в 90% *C. parapsilosis* была чувствительной. Рекомендуемые препараты и дозировки представлены в табл. 7.

Одним из горячо обсуждаемых вопросов в подходах к лечению кандидемий является необходимость удаления ЦВК. В целом показано, что удаление ЦВК улучшает результаты терапии кандидемий, однако большинство исследований были ретроспективными, нерандомизированными и выполнялись на неонкогематологических популяциях пациентов. В исследованиях не детализированы причины, по которым катетеры не удаляли, но наиболее вероятно, что пациенты с неудаленными ЦВК находились в очень тяжелом состоянии, и их удаление признавалось нежелательным или опасным. Важным аргументом в пользу удаления/смены ЦВК является способность грибов рода *Candida* формировать

Принципы дозирования препаратов для лечения кандидемии

Препараты	Возраст	Суточная доза
Эхинокандины		
Каспофунгин	Дети <3 мес	25 мг/м ²
	Дети >3 мес	50 (нагрузочная доза 70) мг/м ²
	Взрослые	50 (нагрузочная доза 70) мг/сут
Микафунгин	Дети <1 мес	10 мг/кг
	Дети >1 мес	2–4 мг/кг
	Взрослые	
	Кандидемия	100 мг/сут
	Эзофагеальный кандидоз	150 мг/сут
Анидулафунгин	Профилактика (ТГСК)	50 мг/сут
	Дети	1,5 (нагрузочная доза 3) мг/кг
	Взрослые	100 (нагрузочная доза 200) мг/сут
Азолы		
Флюконазол	Дети	8–10 (нагрузочная доза 12) мг/кг
	Взрослые	800 мг/сут
Вориконазол	Дети <12 лет, <40 кг	8x2 р/сут (нагрузочная доза 9x2 р) мг/кг
	Взрослые	200x2 (нагрузочная доза 300x2 р) мг/сут
Позаконазол	Дети <12 лет	5x3 мг/кг
	Взрослые	200x3 (4) мг/сут
Полиены		
Амфотерицин В, липидная/липосомальная формы		5 мг/кг

био пленку и контаминировать любые инородные человеческому организму объекты, в т.ч. и катетеры, которые становятся затем источниками персистенции кандидемии, независимо от первичной ее причины. С другой стороны, при кандидемии, которая является следствием не КАИК, а транслокации *Candida* у пациентов с язвенным поражением кишечника и/или диссеминированным поражением других органов, смена ЦВК может оказаться неэффективной вследствие возможности контаминации нового катетера. Однако наряду с другими авторами мы продемонстрировали лучшую выживаемость в группе пациентов с удаленным ЦВК, что выглядит особенно естественным в свете того, что основным патогеном при развитии КАИК у наших пациентов был классический «катетерный» патоген *C. parapsilosis* [15, 18–23].


В нашем исследовании так же, как и в опубликованном крупном европейском исследовании, показана корреляция между видом *Candida* и выживаемостью от кандидемии: смертность оказалась выше при *C. krusei* и *C. glabrata*, чем при *C. parapsilosis* [31].


Заключение


Внедрение и поддержание современной системы профилактики, диагностики, мониторинга и лечения инфекционных осложнений и, в частности, ИК позволяют существенно снизить как частоту развития кандидемий, так и прямую и атрибутивную летальность у иммунокомпрометированных пациентов. В то же время кандидемии остаются тяжелым жизнеугрожающим осложнением, требующим проведения интенсивного диагностического поиска и быстрого принятия правильных терапевтических решений, особенно у пациентов с множественными факторами риска развития ИМ.


Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.


Solopova G.G.  0000-0002-1680-7269


Pirumova R.P.  0000-0003-3749-9565

Guseva G.D.  0000-0001-5555-3882

Miakova N.V.  0000-0002-4779-1896

Litvinov D.V.  0000-0002-7461-0050

Khamin I.G.  0000-0001-8264-2258

Maschan A.A.  0000-0002-0016-6698

Novichkova G.A.  0000-0002-2322-5734

Литература

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20 (1): 133–163.

2. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European study group. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2000; 21 (4): 260–263.

3. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, Ellis D, Meyer W, Sorrell TC. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. Pediatrics. 2009; 123 (5): 1360–1368.

4. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin. Infect. Dis. 2005; 41 (9): 1232–1292.

5. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (9): 1187–1193.

6. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; 27 (3): 135–140.

7. *Slavin M, Grist LM*. Invasive fungal infections: a continuing challenge report from the 17th international symposium on infections in the immunocompromised host, Genoa, Italy, 24–27 July 2012. *Curr. Fungal. Infect. Rep.* 2013; 7: 83–88.
8. *Новичкова Г.А., Солопова Г.Г.* Влияние предшествующей терапии преднизолоном на развитие тяжелых инфекций у детей с приобретенной апластической анемией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006; 5 (4): 16–17.
9. *Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE*. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (5): 634–643.
10. *Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Müller V, Hoernig-Franz I, Siam K, Pana ZD, Jürgens H, Groll AH*. Candidaemia in a european paediatric university hospital: a 10-years observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (2): 27–30.
11. *Warris A, Lernbecher T*. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Curr. Fungal. Infect. Rep.* 2017; 11: 35–44.
12. *Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Gabrino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ*. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (7): 19–37.
13. *Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC*. Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (10): 3301–3308.
14. *Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillet D, Camus D, Poulain D*. Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J. Med. Microbiol.* 2002; 51: 433–442.
15. *Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE*. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (7): 635–641.
16. *Dutta A, Palazzi DL*. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (8): 664–668.
17. *Benjamin DK, Stoll BJ, Gants MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, Shankaran S, Higgins RD, Auten KJ, Miller NA, Walsh TJ, Laptook AR, Carlo WA, Kennedy KA, Finer NN, Duara S, Schibler K, Chapman RL, Van Meurs KP, Franz ID, 3rd, Phleps DL, Poindexter BB, Bell EF, O'Shea TM, Watterberg KL, Goldberg RN*. Neonatal candidiasis epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010; 126 (4): 865–873.
18. *Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH*. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (9): 3640–3645.
19. *Zaoutis T*. Candidemia in children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (7): 1761–1768.
20. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli FC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD*. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (5): 503–535.
21. *Fisher BT, Vendetti N, Bryan M, Prasad PA, Localio AR, Damianos A, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R, Zaoutis TE*. Central venous catheter retention and mortality in children with candidemia: a retrospective cohort analysis. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2016; 5 (4): 403–408.
22. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazques JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD*. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2016; 62 (4): 1–50.
23. *Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R*. ECL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Hematologica.* 2017; 102 (3): 433–444.
24. *Солопова Г.Г., Новичкова Г.А.* Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в центре детской гематологии/онкологии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (3): 35–47.
25. *Солопова Г.Г., Сацук А.В., Щемелинская Ю.Л., Пирумова В.П., Пименова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А.* Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии. Доктор.ру. 2015; 10 (111): 14–22.
26. *Faucher JF, Thiébaud MM, Reynes J, Janbon F*. Unusual outcome of disseminated candidiasis treated with fluconazole: a matter of pharmacokinetics? *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26 (1): 197–198.
27. *Strenger V, Meinitzer A, Donnerer J, Hofer N, Dornbusch HJ, Wanz, Seidel MG, Sperl D, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Benesch M, Urban C*. Amphotericin B transfer to CSF following intravenous administration of liposomal amphotericin B. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (9): 2522–2526.
28. *Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Суцова Е.В., Горонкова О.В., Хачатрян Л.А., Петрова У.Н., Солопова Г.Г., Синицына В.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Литвинов Д.В., Мякова Н.В., Клясова Г.А., Масчан А.А.* Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра. Онкогематология. 2011; 3: 24–35.
29. *Клясова Г.А., Охмат В.А., Солопова Г.Г., Асланян К.С., Свешикова Ю.В., Капорская Т.С., Богдан Т.А., Ларионова В.В.* Инвазивные микозы (ИМ) и особенности применения антимикотиков у детей с острыми лейкозами: результаты многоцентрового исследования RIFI. Успехи медицинской микологии. 2017; 17: 306–309.
30. *Веселов А.В., Власенко А.В., Гельфанд Б.Р., Дегтярев Д.Н., Дмитриева Н.В., Каминский М.Ю., Клишко Н.Н., Клясова Г.А., Козлов Р.С., Колбин А.С., Кулабухов В.В., Левит А.Л., Лузанов Ю.В., Масчан А.А., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Руднов В.А., Скальский С.В., Шень Н.П.* Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. 2-е изд. М., 2015.
31. *Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Muscar M, Viscoli C*. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011; 6 (9): 24198.