

## Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра

И.И. Калинина<sup>1</sup>, Д.Д. Байдильдина<sup>1</sup>, Е.В. Сунцова<sup>1</sup>, О.В. Горонкова<sup>3</sup>, Л.А. Хачатрян<sup>1</sup>,  
У.Н. Петрова<sup>1</sup>, Г.Г. Солопова<sup>1</sup>, В.В. Синицына<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>, Д.В. Литвинов<sup>1,3</sup>,  
Н.В. Мякова<sup>1,3</sup>, Г.А. Клясова<sup>2</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Минздравсоцразвития России, Москва;

<sup>2</sup>Гематологический научный центр РАМН, Москва;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Ирина Игоревна Калинина burbir@mail.ru

Кандидемия является одним из самых тяжелых инфекционных осложнений у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями и характеризуется высокой летальностью. В статье проанализирован 7-летний опыт диагностики и терапии кандидемии у 37 детей, больных различными гематологическими и онкологическими заболеваниями: миелодиспластическим синдромом и острыми миело- и лимфолейкозами 24 случая, солидные опухоли — 5, гистиоцитарные синдромы — 4, апластическая анемия — 3, другие незлокачественные заболевания — 2. Возбудителями кандидемии у 32 больных были *C. non-albicans* (36 штаммов), у 5 — *C. albicans* (8 штаммов). Противогрибковую профилактику получал 31 пациент. На момент развития кандидемии нейтропения ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) была у 22 пациентов. Основными клиническими проявлениями у всех больных была лихорадка, в 6 случаях — пневмония. Более редкими проявлениями были: полиорганная недостаточность — 8,1 %; септический шок и хронический диссеминированный кандидиаз — по 5,4%; менингит — 2,7%. Всем больным был установлен центральный венозный катетер (ЦВК). Все пациенты получали антимикотическую терапию (одним препаратом — 17 больных, комбинированную терапию — 20). ЦВК был удален у 21 пациента. Восстановление гемопоэза было у 14 пациентов, никто из них не умер от кандидемии. Из 8 больных без восстановления гемопоэза умерли 6. Повторные эпизоды кандидемии развились у 4 пациентов. Общая выживаемость составила  $0,37 \pm 0,09$ .

**Ключевые слова:** кандидемия, противогрибковая профилактика и терапия, дети, нейтропения

### Results of candidemia treatment in children with hematologic malignancies: single center experience

I.I. Kalinina<sup>1</sup>, D.D. Baydildina<sup>1</sup>, E.V. Suntsova<sup>1</sup>, O.V. Goronkova<sup>3</sup>, L.A. Khachatryan<sup>1</sup>, U.N. Petrova<sup>1</sup>, G.G. Solopova<sup>1</sup>,  
V.V. Sinitsina<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>, M.A. Maschan<sup>1</sup>, D.V. Litvinov<sup>1,3</sup>, N.V. Myakova<sup>1,3</sup>, G.A. Klyasova<sup>2</sup>, A.A. Maschan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Children Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup>Russian Hematological Research Center, Moscow

<sup>3</sup>Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Candidemia is one of the most serious infectious complications in children with hematological malignancies and has a high mortality rate. Seven-year experience of candidemia diagnosis and therapy in patients with various hematologic malignancies was analyzed. Candidemia registered in 37 patients (AML and MDS — 14, ALL — 10, solid tumors — 5, histiocytic syndromes — 4, AA — 3, other non-malignancy diseases — 2). *C. non-albicans* (36 isolates from 32 patients) was common cause of, while *C. albicans* isolated in 5 patients (8 strains). Antifungal prophylactic therapy was applied to 31 patients. 22 patients at the time of candidemia have neutropenia ( $< 0.5 \times 10^9/l$ ). Main clinical manifestations were febrile fever (100 % cases) and pneumonia (21.6 % cases). Less frequent multiorgan failure (8.1 %), septic shock (5.4%), chronic disseminated candidiasis (5.4%) and meningitis (2.7%) were registered. All patients received antifungal therapy (monotherapy — 17, combination therapy — 20). Central venous catheter removed in 21 patients. In 14 patients hematopoietic recovery was registered, none of these patients died, while from group of patients without hematopoietic recovery 6 patients died ( $p = 0.0001$ ). Recurrent candidemia episodes were seen in 4 patients. Overall survival was  $0.37 \pm 0.09$ .

**Key words:** candidemia, antifungal prophylaxis and therapy, children, neutropenia

### Введение

Успехи в лечении детей с различными онкогематологическими заболеваниями достигнуты в основном за счет применения интенсивной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Такая терапия включает иммуносупрессивную терапию, которая закономерно сопровождается развитием длительной глубокой нейтропении, являющихся фак-

торами риска развития серьезных инфекционных осложнений, которые существенно ухудшают прогноз основного заболевания. Наиболее тяжелыми являются грибковые инфекции, самые частые возбудители которых у детей — грибы рода *Candida* [1–5]. В структуре инвазивных микозов (ИМ) доля кандидозов составляет 20–40 %, атрибутивная летальность, связанная с развитием данного осложнения, достигает

30–50% [5–7]. Самой частой клинической формой инвазивных кандидозов (ИК) у онкогематологических больных является кандидемия.

Вероятность развития и микробиологический спектр ИМ варьируют в зависимости от множества факторов, главные из которых — основное заболевание и его лечение, проведение противогрибковой профилактики, наличие и длительность стояния центрального венозного катетера (ЦВК). В России достоверные данные о заболеваемости кандидемией, клинических особенностях, эффективности профилактики и терапии кандидемии у детей с онкогематологическими заболеваниями отсутствуют, что и послужило поводом проведения данного исследования.

### Материалы и методы исследования

**Пациенты.** В исследование было включено 37 пациентов (25 мальчиков и 12 девочек), медиана возраста 6 лет (4,5 мес — 17,5 года), получавших терапию в онкогематологических отделениях РДКБ в период с 2002 по декабрь 2009 г.

Критерием включения было наличие кандидемии — однократное обнаружение грибов рода *Candida* в крови при повышении аксиальной температуры тела выше 38 °С у больного с признаками системной воспалительной реакции [8]. Медиана длительности катамнестического наблюдения за пациентами составила 31,7 (6,5–92,7) мес. Статистическую обработку осуществляли по данным на 27.06.2010.

За период исследования были зарегистрированы 2 эпидемические вспышки кандидемий: в 2007 г. у 4 пациентов из 1 отделения получен рост *C. guilliermondii* в течение 1 нед, однако источник контаминации выявить не удалось; в 2008 г. при развитии 10 эпизодов кандидемии (ЭК), вызванных *C. non-albicans*, источником стал контаминированный раствор 4% хлорида калия, использовавшегося для внутривенного введения.

Всем больным был установлен ЦВК.

**Диагностические исследования.** У всех больных гипертермия 38,0 °С и выше была показанием к исследованию гемокультуры. Кровь (6–8 мл) забирали из ЦВК во флаконы, предназначенные для культивирования аэробных бактерий (ВАСТЕС Plus Aerobic/F и ВАСТЕС Peds Plus/F) и/или грибов (ВАСТЕС Mycosis IC/F). Инкубирование флаконов проводили в автоматическом анализаторе для гемокультур (ВАСТЕС 9050 фирмы Weston-Dickinson, США). При положительных результатах проводили микроскопию и культуральное исследование содержимого флакона, для идентификации дрожжевых грибов использовали коммерческие тест-системы (API 20 C AUX, bioMerieux, Франция). Определение чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам определяли при помощи набора Fungitест компании Bio-Rad, E-теста (для каспофунгина), диско-диффузионного метода (для флуконазола, вориконазола). Микробиологическое исследование всех

субстратов (кровь, ликвор, раневое отделяемое, дистальный конец удаленного ЦВК), определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотическим препаратам проводили в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ГНЦ РАМН (руководитель лаборатории — д.м.н. Г.А. Клясова). Уровень антигена грибов рода *Candida* (маннан) определяли в 7 случаях.

В случае роста гемокультуры с целью выявления очагов диссеминации больным проводили ультразвуковое исследование брюшной полости (печени и селезенки), компьютерную томографию (КТ) легких, офтальмоскопию при наличии показаний также эхокардиографическое исследование сердца, КТ или магнитно-резонансную томографию печени и селезенки, головного мозга.

### Определение понятий

**Нейтропения.** Абсолютное содержание нейтрофилов (сумма палочко- и сегментоядерных) в гемограмме  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , а также  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , если ожидается неизбежное снижение до количества ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение 2 последующих дней.

**Восстановление гранулоцитопоза.** Достижение количества гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$  после эпизода агранулоцитоза.

**Эпизод кандидемии.** Период времени, в течение которого у больного наблюдался инфекционный процесс, вызванный грибами рода *Candida*, до «стерилизации» крови.

**Первый эпизод кандидемии** — впервые выявленная доказанная кандидемия.

**Повторный эпизод кандидемии** — развитие кандидемии у больных, у которых был купирован первый эпизод с микробиологическим подтверждением «санации» крови.

**Первичная противогрибковая профилактика (первичная ПП)** — применение противогрибковых препаратов с целью предотвращения развития инвазивной грибковой инфекции (ИГИ) у онкогематологических больных, не имевших эпизодов ИГИ.

**Вторичная противогрибковая профилактика (вторичная ПП)** — применение противогрибковых препаратов у больных, в анамнезе которых был зарегистрирован эпизод ИГИ, с целью предотвращения развития повторных эпизодов.

**Антимикотическая терапия.** При доказанной или вероятной ИГИ больные получали в зависимости от доступности противогрибковых препаратов амфотерицин В (амфо-В) 0,8–1,2 мг/кг/сут либо его липидные формы 3–5 мг/кг/сут; каспофунгин 70 мг/м<sup>2</sup>/сут в первый день, затем 50 мг/м<sup>2</sup>/сут; вориконазол 12–14 мг/кг/сут или флуконазол 5–10 мг/кг/сут.

**Лабораторный мониторинг.** Забор крови на культуральное исследование проводили 1 раз в 3 дня до получения дважды негативного результата; общий анализ крови через день до восстановления гемопоэза.

**Критерии оценки эффективности терапии.** В качестве основного критерия было выбрано достижение афебрилитета, дополнительным служило отсутствие повторных позитивных результатов гемокультур. В том случае, когда в условиях нейтропении у больного сохранялась фебрильная лихорадка, обусловленная каким-либо иным инфекционным процессом или самим онкогематологическим заболеванием, критерием окончания ЭК и эффективности его терапии была «санация» крови, подтвержденная повторным исследованием гемокультуры.

**Статистическая обработка.** Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica 6.0, BioStat 2009 и электронной таблицы Excel. Вероятность общей выживаемости (ОВ) рассчитана по методу Каплана–Майера. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчисляли по методу Манна–Уитни и при помощи теста  $\chi$ -квадрат, точного теста Фишера. Оценивали доверительную вероятность  $p$ , различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

**Анализ исходных характеристик в исследуемой группе пациентов.** В исследование включено 37 пациентов, с регистрацией 44 ЭК. В исследуемой группе преобладали больные с острым лейкозом — 21 пациент, с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 10; с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) — 11 пациентов. Остальные эпизоды были зарегистрированы у пациентов с приобретенной сверхтяжелой апластической анемией (СТАА) — 3; с миелодиспластическим синдромом и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом — 3; с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом — по 2 пациента; с нейробластомой — 3 пациента и у пациентов с синдромом Пирсона (митохондриальная болезнь и врожденная апластическая анемия), медуллобластомой и альвеолярной рабдомиосаркомой — по одному.

**Статус основного заболевания.** На момент определения позитивной гемокультуры период развернутых клинических проявлений был у 13 пациентов; прогрессия — у 10; ремиссия — у 14. Двум пациентам перед ЭК проведена спленэктомия — 1 больному за 2 мес, 2-му — за 10 дней до регистрации ЭК. Семь пациентов на момент диагностики кандидемии находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, 6 из них проводилась искусственная вентиляция легких.

**Нейтропения.** Из 37 пациентов 22 (59,5%) находились в состоянии нейтропении, медиана продолжительности которой до момента выявления положительной гемокультуры составила 20,5 (2–439) дня. Медиана количества лейкоцитов составила  $0,95 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,1–180$ ), мода гранулоцитов —  $0 \times 10^9/\text{л}$  ( $0–0,8$ ).

Из 24 пациентов с ЭК, не связанными с эпидемическими вспышками, у 17 (71%) была нейтропения, медиана длительности которой до развития ЭК составила 36 (5–439) дней.

**Противогрибковая профилактика.** У 31 из 37 (83,8%) пациентов использовалась профилактическая противогрибковая терапия; у 28 (90%) пациентов препаратами азолов (флуконазол, итраконазол или вориконазол).

Медиана **длительности нахождения больного в стационаре** до развития ЭК составила 2,3 (0–24,6) мес. У 4 детей при исследовании крови из ЦВК, у становавшем в другом лечебном учреждении (день 0), в гемокультуре получен рост грибов рода *Candida*. Большинство пациентов ( $n = 16$ ) развили ЭК на сроке нахождения в стационаре до 6 мес.

**Парентеральное питание** получали 19 (51,4%) пациентов на момент определения положительной гемокультуры, чаще всего использовали препарат комбинированного состава Оликлиномель (Бакстер, Бельгия).

**Глюкокортикоиды (ГКС)** получали 15 пациентов (метилпреднизолон — 9 пациентов, медиана дозы 5 (0,3–20) мг/кг/с; дексаметазон — 6 пациентов, в дозах 10–20 мг/м<sup>2</sup>/с). Медиана продолжительности терапии ГКС составила 10 (5–171) дней, только 3 пациента получали ГКС более 21 дня.

**Клиническая картина:** лихорадка была в 100% случаев кандидемии. Кроме лихорадки клиническими проявлениями кандидемии были: пневмония — 21,6%; полиорганная недостаточность (ПОН) — 8,1%; септический шок (СШ) — 5,4%; хронический диссеминированный кандидиаз (ХДК) — 5,4%; менингит — 2,7%. Согласно клиническим проявлениям пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты, у которых лихорадка была единственным симптомом ( $n = 23$ ), 2-я — больные с лихорадкой и пневмонией ( $n = 6$ ) и 3-я группа — пациенты с лихорадкой и множественными органами поражениями (кожа, легкие, селезенка, печень, менингит, СШ, ПОН) в различных комбинациях ( $n = 8$ ).

У 2 больных с клиническими признаками СШ получен рост *C. albicans* из крови. Из 32 больных с ростом из крови *C. non-albicans* ни у одного не было нестабильности гемодинамики и развития шока,  $p = 0,028$ .

**Анализ этиологической структуры кандидемий и чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам.** За исследуемый период у 37 пациентов

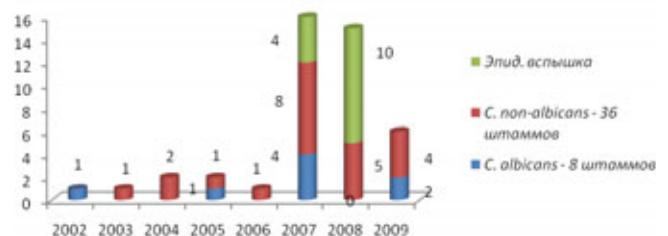


Рис. 1. Изменение спектра кандидемии в течение исследовательского периода

Таблица 1. Чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотикам

<i>C. albicans</i>				<i>C. non-albicans</i>			
Год	№ штамма	Чувствительность	Устойчивость	Год	Штамм	Чувствительность	Устойчивость
2002	1	Амфо-В, итра, 5-FC, кето	Флук	2003	<i>C. kefyr</i>	Нет данных	Нет данных
2005	2	Амфо-В, 5-FC, итра, флук, мико, кето, каспо, вор	Нет	2004	<i>C. krusei</i>	Амфо-В	Флук, итра, 5-FC, кето
2007	3	Амфо-В, 5-FC, итра, флук, миконазол, кето	Нет	2007	<i>C. krusei</i>	Вор, каспо, амфо-В, итра	Флук, мико, 5-FC, кето
2007	4, 5, 6	Амфо-В, 5-FC, итра, миконазол, кето	Флук*	2007	<i>C. lusitaniae</i>	5-FC, амфо-В	Мико, итра, флуко, кето, каспо, вор
2009	7	5-FC, флук, итра, кето, мико, амфо-В, вор, каспо	Нет	2008	<i>C. colliculosa</i>	5-FC, амфо-В, мико, итра, флук	Кето
2009	8	Флук, вор, каспо	Нет	2008	<i>C. tropicalis</i>	5-FC, амфо-В, кето, флук, вор, каспо	Мико, итра
<i>C. parapsilosis</i>				<i>C. pelliculosa</i>			
Год	Число штаммов	Чувствительность	Устойчивость	Год	Число штаммов	Чувствительность	Устойчивость
2004	1	5-FC, амфо-В, кето, мико, флук, итра	Нет	2007	3	5-FC, амфо-В, мико, кето, итра, флук, вор, каспо	Нет
2005	1	Итра, кето	Амфо-В, 5-FC, мико, флук	2008	3	Амфо-В, флук, вор, каспо	5-FC, итра, мико, кето
2007	1	5-FC, амфо-В, кето, итра, флук, вор, каспо	Мико	<i>C. guilliermondii</i>			
2008	4	5-FC, амфо-В, кето, итра, флук, вор, каспо	Мико	2006	1	Амфо-В	5-FC, итра, флук, мико, кето
2008	1	5-FC, флук, итра, кето, мико, амфо-В, вор, каспо	Нет	2007	1	5-FC, амфо-В, кето, флук, вор	Мико, итра, каспо
2009	1	5-FC, флук, амфо-В вор, каспо	Мико, итра, флук, кето	2007	1	5-FC, амфо-В, флук, итра	Мико, кето, каспо
2009	1	5-FC, амфо-В, кето, флук, итра, вор, каспо	Мико	2007	3	5-FC, амфо-В, кето, вор	Мико, итра, флук, каспо
				2008	4		
				2009	1		

5-FC – 5-флюороцитозин, флук – флуконазол, итра – итраконазол, кето – кетоконазол, мико – миконазол, амфо-В – амфотерицин В, вор – вориконазол, каспо – каспофунгин.

\* Три повторных эпизода у 1 больного.

получено 44 штамма грибов рода *Candida* (*C. albicans* — 8 штаммов у 5 пациентов и *C. non-albicans* — 36 штаммов у 32 больных). Изменение спектра кандидемии в течение периода исследования представлено на рис. 1. Наглядно виден рост кандидемии, вызванной грибами рода *C. non-albicans*, что связано с эпидемическими вспышками 2007 и 2008 гг. Четыре ЭК *C. albicans* зарегистрированы у 1 больного, с 3 повторными ЭК в 2007 г. Этиологический спектр грибов вида *C. non-albicans* представлен на рис. 2. Преобладание кандидемии, вызванной *C. guilliermondii*, мы объясняем эпидемическими вспышками. На рис. 3 представлен этиологический спектр грибов рода *Candida* у пациентов без учета эпидемических вспышек. Таким образом, во «внеэпидемический период» *C. albicans*

продолжает играть значимую роль в этиологии кандидемий.

Чувствительность *in vitro* грибов рода *Candida* к антимикотикам представлена в табл. 1. Из 44 штаммов 19 (43,2 %) были устойчивы к флуконазолу, 19 (43,2 %) к итраконазолу, а 14 (31,8 %) штаммов были устойчивы к обоим препаратам. Только 1 штамм (*C. lusitaniae*) был устойчив к вориконазолу и 1 штамм (*C. parapsilosis*) к амфо-В. Из 8 штаммов *C. albicans*, полученных за весь период исследования, 4 (50%) штамма были устойчивы к флуконазолу, из них 3 штамма получены у 1 больного, получавшего длительно флуконазол в качестве вторичной профилактики, при развитии многократных повторных эпизодов. Чувствительными *in vitro* ко всем исследуемым препаратам

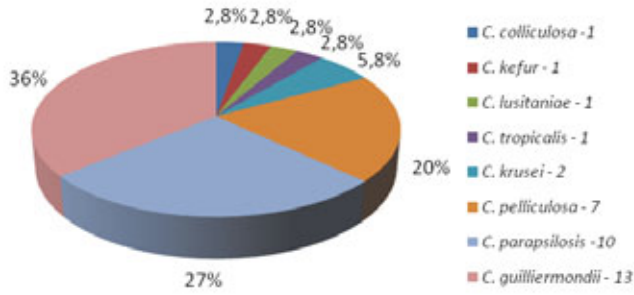


Рис. 2. Этиологический спектр грибов вида *C. non-albicans* (32 пациента, 36 штаммов)

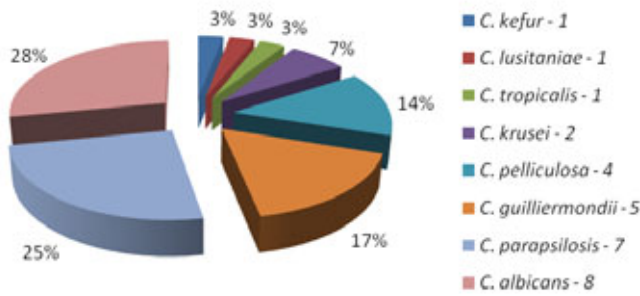


Рис. 3. Этиологический спектр грибов рода *Candida* у пациентов без учета эпидемических вспышек (24 пациента, 29 штаммов)

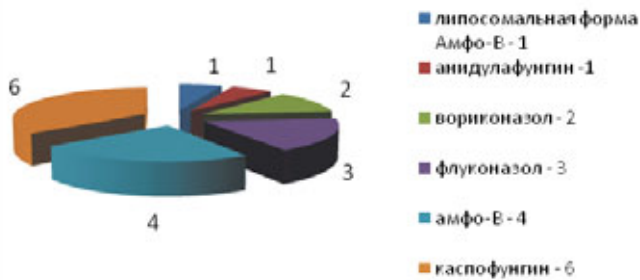


Рис. 4. Спектр противогрибковых препаратов, используемых для монотерапии ( $n = 17$ )

были: 2 из 10 штаммов *C. parapsilosis*, 3 из 6 штаммов *C. pelliculosa*, 4 из 8 штаммов *C. albicans*. Наиболее резистентным *in vitro* был штамм *C. guilliermondii*: из 13 штаммов 10 устойчивы к каспофунгину, из них 8 устойчивы к 3 препаратам: каспофунгину, итраконазолу и флуконазолу.

Таким образом, у 8 (25,8%) пациентов из 31, которые получали первичную ПП, получен рост грибов рода *Candida*, *in vitro* устойчивой к применяемым для профилактики у этих больных противогрибковым препаратам: у 4 пациентов к флуконазолу (*C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*); у 3 к итраконазолу (*C. krusei* — 1, *C. guilliermondii* — 2 пациента); у 1 пациента к амфо-В (*C. parapsilosis*).

**Терапия.** По поводу кандидемии все больные получали комплексную терапию, т. е. терапию, вклю-

чающую не только противогрибковые препараты, но и стимуляцию гранулоцитопоэза (15 пациентов), удаление ЦВК (21 пациент), другую сопроводительную терапию, направленную на восстановление функциональных систем организма ребенка, с целью дальнейшего продолжения химиотерапии (ХТ).

**Противогрибковая терапия.** Терапию одним противогрибковым препаратом получили 17 пациентов (рис. 4), комбинированную — 20. Медиана продолжительности монотерапии составила 12 (1–96) дней. Два препарата получили 11 пациентов: 2 больных с *C. albicans*, 9 — с *C. non-albicans*. Использовались 6 различных комбинаций, наиболее часто сочетание каспофунгина и вориконазола (табл. 2). Три препарата использовались в 6 разных схемах терапии у 8 пациентов с *C. non-albicans*. Только в 1 случае 3 препарата назначались последовательно, когда после отмены одного назначали другой. Каспофунгин использовали во всех 8 случаях, вориконазол — в 6, флуконазол — в 4 (табл. 3).

Больная с ОМЛ (М3 вариант) за время течения ЭК (*C. albicans*) получала 5 противогрибковых препаратов, из клинических признаков кандидемии у нее были: СШ; менингит с определением в ликворе *C. albicans*; поражение кожи, легких, печени.

Медиана длительности комбинированной терапии составила 26,5 (6–142) дня (2 препаратами — 17 дней, 3 — 47 дней).

В состав терапии ЭК у 6 пациентов входили препараты, к которым полученные в гемокультуре грибы рода *Candida* были устойчивы *in vitro* (см. табл. 4).

**Терапия, направленная на восстановление числа гранулоцитов.** Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) получали 19 (51,4%) из 37 больных, из них 6 детей к моменту получения позитивной гемокультуры уже получали G-CSF, медиана предшествующей терапии составила 9,5 (2–182) дня. Медиана применения G-CSF (от момента роста гемокультуры до окончания ЭК) составила 12 (1–67) дней. Одна больная со СТАА кроме G-CSF получила 30 трансфузий донорских гранулоцитов. Восстановление количества нейтрофилов ( $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдалось у 14 из 22 находившихся в нейтропении пациентов: у 4 пациентов гемопоэз восстановился без стимуляции, у 10 — под воздействием терапии G-CSF; медиана длительности нейтропении от момента возникновения ЭК до восстановления гемопоэза составила 10 (3–33) дней.

**Удаление ЦВК.** ЦВК был удален у 21 (56,8%) больного из всей группы включенных в анализ пациентов. Медиана от момента получения роста гемокультуры до удаления ЦВК составила 3 (1–24) дня; медиана длительности от удаления ЦВК до купирования ЭК — 6 (1–48) дней. В 5 случаях ЦВК был удален уже после купирования ЭК (достижение афебрилитета, отсутствие позитивной гемокультуры), через 1–8 дней по решению лечащих врачей.

**Вторичная противогрибковая профилактика** после купирования первого ЭК проводилась 27 пациентам.

Таблица 2. Схемы комбинированной противогрибковой терапии 2 препаратами

Препараты	Число пациентов (N = 11)	Вид <i>Candida</i>	Продолжительность терапии в днях	
			1-й препарат	2-й препарат
Вориконазол; липидный амфо-В	1	<i>C. non-albicans</i>	25	28
Вориконазол; амфо-В	2	<i>C. non-albicans</i>	6/11	6/2
Каспофунгин; липидный амфо-В	1	<i>C. non-albicans</i>	17	8
Каспофунгин, вориконазол	4	<i>C. non-albicans</i> 3 <i>C. albicans</i> 1	14/14/13 15	4/18/4 2
Каспофунгин, амфо-В	2	<i>C. non-albicans</i>	3/7	25/7
Флуконазол, амфо-В	1	<i>C. albicans</i>	70	24

Таблица 3. Схемы комбинированной противогрибковой терапии 3 препаратами

Препараты	Число пациентов (N = 8)	Штамм	Продолжительность терапии в днях		
			1-й препарат	2-й препарат	3-й препарат
Каспофунгин; вориконазол; флуконазол	1	<i>C. parapsilosis</i>	21	23	25
	1	<i>C. tropicalis</i>	9	44	40
Каспофунгин; липосомальная и липидная форма амфо-В	1	<i>C. krusei</i>	23	18	37
Каспофунгин; вориконазол; липосомальная форма амфо-В	1	<i>C. parapsilosis</i>	67	63	24
Каспофунгин; амфо-В; флуконазол	1	<i>C. parapsilosis</i>	13	59	31
Каспофунгин; вориконазол; амфо-В	1	<i>C. guilliermondii</i>	3	13	9
	1		7	50	47
Каспофунгин; флуконазол; вориконазол	1	<i>C. guilliermondii</i>	2	10	6

Таблица 4. Устойчивость грибов рода *Candida* к применяемым в терапии препаратам

Штамм	Число пациентов (N = 6)	Устойчив ( <i>in vitro</i> )	Терапия
<i>C. lusitanae</i>	1	Каспофунгин	Каспофунгин (эпизод купирован)
<i>C. guilliermondii</i>	1	Флуконазол	Флуконазол (эпизод купирован)
<i>C. guilliermondii</i>	4	Каспофунгин	Каспофунгин (эпизод купирован)

В качестве вторичной профилактики чаще использовали вориконазол — у 12 больных; флуконазол получали 9; итраконазол, каспофунгин — по 2 пациента, позаконазол — 1; и 1 пациент после купирования первого эпизода продолжил получать амфо-В и вориконазол.

**Повторные эпизоды кандидемии** с определением в гемокультуре того же штамма *Candida*, что и при первом эпизоде, зарегистрированы у 4 (13%) больных из 31: у 3 больных при выявлении *C. non-albicans* (*C. pelliculosa* у 1 и *C. guilliermondii* у 2) и у 1 — *C. albicans*.

**Исходы кандидемии.** ЭК были купированы у 31 (84%) пациента из 37, летальный исход до купирования ЭК зарегистрирован в 6 (16%) случаях. Медиана от момента регистрации кандидемии до смерти составила 19,5 (8–67) дня.

Не выявлено влияния возраста ( $p = 0,5$ ), длительности нахождения больного в стационаре ( $p = 0,65$ ) и различий в клинической картине (только лихорадка, сочетание лихорадки с пневмонией, сочетание лихорадки со множественными органными поражениями) ( $p = 0,2$ ) на исход кандидемии.

При сравнении группы пациентов с количеством гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$  против группы больных с нейтропенией получены достоверные различия ( $p = 0,0001$ ) влияния восстановления гемопоэза на купирование ЭК. ЭК был купирован у всех 14 пациентов, у которых удалось добиться восстановления гранулоцитопоеза. Также кандидемия была купирована у всех 15 пациен-

Таблица 5. Сравнение клинического течения и исхода кандидемий

	Эпидемия	Неэпидемические случаи
Всего пациентов*	14	24
Наиболее частый штамм	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. albicans</i>
Профилактика	11	20
Нейтропения	5 (медиана 20 дней)	17 (медиана 36 дней)
G-CSF	6	14
<b>Клиническое течение</b>		
Лихорадка	12/14 (86 %)	12/24 (50 %) ( $p = 0,03$ )
Пневмония	2	4 ( $p = 0,6$ )
Множественные очаги	0	8 ( $p = 0,015$ )
<b>ЦВК</b>		
Удален / умерли	7 / 0	15 / 1
Не удален / умерли	7 / 0	9 / 5 ( $p = 0,01$ )
<b>Гранулоцитопоз</b>		
Восстановлен / умерли	14 / 0	16 / 0
Не восстановлен / умерли	0	8 / 6 ( $p = 0,0002$ )
<b>Исход</b>		
Смерть	0	6 ( $p = 0,05$ )

\* У одного из пациентов отмечалось развитие 1 ЭК вне эпидемии и 1 ЭК, связанного с эпидемической вспышкой.

тов, у которых она развилась на фоне отсутствия снижения числа гранулоцитов. Из 8 детей, у которых восстановления гемопоэза не было (4 из них получали G-CSF), — у 2 больных ЭК был купирован, 6 пациентов умерло.

Из 8 пациентов с нейтропенией, которые по тем или иным причинам не получали стимуляцию гранулоцитопоза G-CSF, умерли 4 (50 %) в сравнении с 10 пациентами с сохранным гранулоцитопозом, которые не получали G-CSF с профилактической целью, где ни один ребенок не умер,  $p = 0,02$ .

Среди больных, у которых ЦВК был удален (21 ребенок), ЭК был купирован у 20 пациентов; 1 больная, у которой ЦВК был удален только через 24 дня после роста гемокультуры, умерла. Из 16 больных, чей ЦВК был сохранен несмотря на кандидемии и фебрилитет, кандидемия купирована у 11 больных, 5 пациентов погибли ( $p = 0,07$ ).

Все 8 эпизодов, вызванных *C. albicans*, — как первичные, так и повторные, были купированы. Из 36 эпизодов, вызванных *C. non-albicans* (первичных и повторных), купировано 30. Из 5 ЭК, при которых в качестве монотерапии применялся каспофунгин, устой-

чивый *in vitro* к полученному в гемокультуре штамму, все 5 ЭК были купированы (см. табл. 4).

Шесть пациентов умерли до купирования ЭК — ни у одного из них не было восстановления гемопоэза. ЦВК был удален только в 1 случае. Необходимо отметить, что на момент позитивной гемокультуры у 5 умерших пациентов отмечалась прогрессия основного заболевания: у 2 был рефрактерный ОМЛ, у 2 — прогрессия вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, у 1 больной — СТАА, 1 рефрактерное течение Т-ОЛЛ. Все больные находились в длительной и глубокой аплазии кроветворения, медиана длительности которой составила 87 (6–439) дней. Все умершие больные получали противогрибковую профилактику.

При сравнении кандидемий, возникших в результате эпидемических вспышек и вне таковых (см. табл. 5), очевидно, что наиболее тяжелое течение кандидемии (с органной диссеминацией) и худший прогноз были у больных со спорадическими ЭК.

Результаты проведенного исследования суммированы в табл. 6.

Таким образом, достоверные различия в исходе ЭК касались 2 параметров: статуса основного заболевания на момент развития ЭК (наличие либо отсутствие ремиссии) и восстановления гемопоэза. Возраст, количество дней пребывания в стационаре, предшествующая терапия ГКС, удаление ЦВК, количество гранулоцитов на момент развития кандидемии не оказали статистически достоверного влияния на результаты терапии. Однако следует отметить, что в случае спорадических ЭК удаление ЦВК имело положительное воздействие на вероятность купирования ЭК, в то время как у пациентов, подвергшихся прямому введению в кровь контаминированных инфузионных сред во время эпидемической вспышки, удаление ЦВК никак не отразилось на клиническом течении и исходе ЭК.



Рис. 5. Пятилетняя ОВ для пациентов с кандидемией

Таблица 6. Сводная терапия по результатам исследования

Характеристики	N	ЭК купирован	Смерть до купирования ЭК	p
Вся группа	37	31	6	
Нейтропения	22	16	6	0,063
Без нейтропии	15	15	0	
Профилактика проводилась	31	25	6	0,56
Профилактика не проводилась	6	6	0	
Получали ГКС	15	11	4	0,2
Не получали ГКС	22	20	2	
<i>C. albicans</i>	5	5	0	0,57
<i>C. non-albicans</i>	32	26	6	
Парентеральное питание	19	17	2	0,35
Без парентерального питания	18	14	4	
Реанимационное отделение	7	4	3	0,068
Гематологическое отделение	30	27	3	
Период развернутых клинических проявлений	13	12	1	0,003
Ремиссия	14	14	0	
Прогрессия	10	5	5	
Монолихорадка	23	21	2	0,16
Лихорадка + пневмония	6	5	1	
Лихорадка + множественные органые поражения	8	5	3	
ЦВК удален	21	20	1	0,07
ЦВК не удален	16	11	5	
Гемопоз восстановился	29	29	0	0,0001
Гемопоз не восстановился	8	2	6	
Терапия 1 препаратом	17	16	1	0,32
Терапия 2 препаратами	11	9	2	
Терапия 3 препаратами	8	5	3	
Терапия 5 препаратами	1	1	0	

\*n – число пациентов

На момент обработки данных (27.06.2010) из 37 пациентов живы 16 (43 %) (рис. 5). Из 5 пациентов, у которых по причине развития кандидемии специфическая терапия проводилась не в полном объеме (снижение доз химиопрепаратов — у 3 больных, значительное удлинение временных интервалов между курсами ХТ — у 2), 4 умерли на разных сроках после купирования ЭК от рецидива основного заболевания.

### Обсуждение

Кандидемия является наиболее распространенным вариантом ИК [9–11] и находится на 4-м месте в структуре септицемий в США и многих европейских странах [12–17]. Это, вероятнее всего, связано с увеличением числа иммунокомпрометированных больных и увеличением различных инвазивных медицинских вмешательств [18]. Общая частота кандидемий в педиатрической популяции составляет 40 случаев на



100 тыс. населения в год [19]. К сожалению, в нашей стране оценить эпидемиологическую обстановку в отношении кандидемии трудно в связи с отсутствием как единого регистра онкогематологических заболеваний у детей, так и регистра инфекционных осложнений в данной группе пациентов.

В нашем исследовании, проведенном в течение последних 7 лет, кандидемия была зафиксирована у 37 пациентов онкогематологического профиля, что составило 1 случай на 120 госпитализированных пациентов в год. Основными возбудителями кандидемии являлись *C. guilliermondii* (25%), *C. parapsilosis* (22,7%), *C. albicans* (18,2%). Мы также отметили увеличение доли грибов рода *C. non-albicans* в последние несколько лет, что совпадает с данными мировой литературы [3, 20]. Поверхностным объяснением таких эпидемиологических изменений является широкое применение азолов для профилактики и эмпирической терапии кандидозов, особенно флуконазола, высоко активного в отношении *C. albicans* и *C. tropicalis* [9, 21]. Однако следует подчеркнуть, что из 37 пациентов, составивших исследуемую группу, у 10 развитие кандидемии было вызвано использованием внутривенного контаминированного раствора хлорида калия, а еще у 4 весьма вероятно наличие единого внешнего источника. Таким образом, если оценивать лишь частоту спорадических кандидемий, спектр возбудителей был представлен следующим образом: *C. albicans* — 28%, *C. parapsilosis* — 25%, *C. guilliermondii* — 17%, *C. pelliculosa* — 14%, *C. krusei* — 7%, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. kefyr* — по 3%.

Развитие истинной эпидемии кандидемии позволяет говорить о том, что системная антимикотическая профилактика не защищает пациента от развития кандидемии, если причиной последней является инокуляция микромицета в кровотоки.

Мы не исследовали очаги колонизации грибами рода *Candida* у пациентов ни до, ни после развития кандидемии, исходя из того факта, что убедительных и статистически значимых доказательств влияния колонизации на риск развития или исход кандидемии при проведении единственного многоцентрового рандомизированного проспективного исследования NEMIS получено не было [22].

Клиническая картина грибковой инфекции в исследуемой группе больных не отличалась от представленной в литературе: изолированная лихорадка и умеренные признаки системного воспалительного синдрома были у всех больных, клиническая картина тяжелого сепсиса примерно у 10% пациентов [9]. Развитие СШ в нашей группе пациентов было в 2 (5,4%) случаях, развитие ХДК — также у 2 пациентов. Чаще всего развивалась пневмония, случаев артрита и эндофталмита не было.

При анализе чувствительности *C. albicans* отмечено, что 50% штаммов были устойчивы к флуконазолу. У 1 пациента было 4 ЭК. Штамм *C. albicans*

в первом эпизоде был чувствителен к флуконазолу, и больной длительное время получал его в качестве вторичной профилактики. Три штамма, полученные у этого пациента при развитии следующих 3 ЭК, были устойчивы к флуконазолу. При анализе чувствительности грибов рода *C. non-albicans* к антимикотическим препаратам наиболее интересным представляется спектр чувствительности *C. guilliermondii*, 10 из 13 штаммов которой были устойчивы *in vitro* к каспофунгину, 10 — к итраконазолу, 9 — к флуконазолу, и 8 штаммов — ко всем 3 препаратам. Несмотря на такую чувствительность 7 пациентов из 10 получали каспофунгин (5 — в качестве монотерапии, 2 — в составе комбинированной терапии), летальный исход зарегистрирован только в 1 случае (у пациента с прогрессией ОМЛ, который в связи с ЭК получал комбинированную терапию, включающую каспофунгин и вориконазол), остальные 6 эпизодов были купированы (см. табл. 4). У 3 штаммов *C. pelliculosa* с течением времени было отмечено появление устойчивости к 4 препаратам, к которым ранее полученные штаммы были чувствительны.

Современные методы диагностики кандидемии довольно разнообразны: наряду с традиционно используемыми микроскопией, культуральным и гистологическим исследованием в настоящее время распространенными становятся серологические (определение маннана, антиманнанных антител, D-арабинитола, 1,3-β-d-глюкана) и молекулярные (определение ДНК *Candida* с помощью полимеразной цепной реакции) методы определения и идентификации грибов рода *Candida*. Однако новые методы не входят в стандартные диагностические критерии [23–25].

Для выявления кандидемии, идентификации и определения спектра чувствительности к антимикотикам мы использовали классические микробиологические методы, при использовании которых кандидемия выявляется только у половины больных. Тем самым отсутствие выделения *Candida* из крови не исключает развития диссеминированного кандидоза; таких пациентов мы не включили в данное исследование.

На наш взгляд, актуален вопрос — откуда должен быть произведен забор крови для последующего микробиологического исследования. Учитывая контингент больных (дети с фебрильной нейтропенией, тромбоцитопенией), мы производили забор крови только из ЦВК, что более гуманно по сравнению с рекомендациями некоторых авторов о проведении многократных повторных посевов с интервалом в 1 час из периферической вены [26]. Так, Lecciones et al. показали, что из 155 пациентов с кандидемией у 58% больных *Candida* из крови была выявлена только однократно, вне зависимости от места забора крови — ЦВК и/или периферическая кровь — показатели летальности были схожими [27]. Основой современной подхода к профилактике ИК является использование азолов (флуконазол и итраконазол), большинство ис-

следований по профилактике азолами показали снижение частоты кандидозной инфекции и связанной с ней летальности [28, 29]. Однако широкое применение азолов для профилактики ИК привело к изменению эпидемиологической картины кандидемии и росту резистентности грибов рода *Candida* к флуконазолу. Несмотря на проведение ПП у 31 (83,8 %) пациента из них азолы получали 28 (90%) пациентов. В нашем центре зарегистрировано 37 эпизодов доказанной кандидемии. Только у 2 пациентов получен рост *C. krusei* при применении азолов для профилактики. Больные с ОЛЛ не получали профилактику итраконазолом на фоне терапии винкристином в связи с риском опасных для жизни осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [30]. Если принимается решение о проведении профилактики ИМ у пациентов из группы высокого риска, то лучше использовать препараты, обладающие широким спектром действия и позволяющие защитить и от аспергиллеза, например позаконазол, уровень доказательности А I.

Терапия кандидемии у больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями, особенно у больных, находящихся в аплазии кроветворения, представляет очень сложную задачу. Необходимо добиться не только купирования всех признаков смертельно опасного осложнения, но и продолжать проведение специфической противоопухолевой терапии, которая, как известно, может вновь осложниться рядом тяжелых осложнений. Терапия кандидемии должна быть длительной не только для того, чтобы устранить сам факт кандидемии, но и чтобы санировать тканевые очаги. Согласно современным рекомендациям, терапия кандидемии должна проводиться в течение еще 2 нед с момента последнего положительного роста гемокультуры при условии полного разрешения всех клинически выявленных очагов и купирования всех симптомов, в частности лихорадки [31]. Не было проведено ни одного рандомизированного исследования с целью определения оптимальной терапии кандидемии у больных с нейтропенией.

Эмпирический подход к терапии ИМ является наиболее распространенным. Согласно современным рекомендациям (уровень доказательности А I), в качестве эмпирической противогрибковой терапии показано применение каспофунгина либо липосомального амфо-В, последний не зарегистрирован в России [32]. В рекомендациях по терапии ИК у пациентов с нейтропенией препаратами выбора также представлены эхинокандины или липидный комплекс амфо-В (уро-

вень доказательности А II). Важно также руководствоваться чувствительностью различных видов *Candida*. Необходимо помнить о природной резистентности некоторых видов *Candida* к современным противогрибковым препаратам.

До сих пор нет обоснованных рекомендаций по комбинированной противогрибковой терапии, которая широко применяется, особенно у больных в нейтропении.

Удаление ЦВК при кандидемии согласно международным рекомендациям является общепринятым для пациентов с различными неонкогематологическими заболеваниями, у гематологических больных доказательств положительного влияния удаления ЦВК на исход кандидемии меньше. Удаление ЦВК всегда рекомендовано при выделении *C. parapsilosis* [32]. Важным терапевтическим действием при лечении кандидемии у данной категории больных служат усилия по восстановлению гранулоцитопоза с помощью применения донорских гранулоцитов и/или стимуляции гемопоэза G-CSF [33].

В нашем исследовании показана исключительно важная роль восстановления гранулоцитопоза — практически единственного независимого фактора успешной терапии ЭК, так как ни количество применяемых противогрибковых препаратов, ни удаление ЦВК (для всей группы) не показали статистически значимого влияния на исход этого осложнения.

В литературе описаны случаи повторных ЭК, вызванных тем же штаммом, что и при первом эпизоде, с частотой встречаемости до 15% [34]. В нашем исследовании все повторные ЭК, вызванные тем же штаммом, что и первый ЭК, были купированы.

Таким образом, атрибутивная летальность в анализируемой нами группе пациентов составила 16 %, что соответствует данным литературы [9, 19, 35]. Медиана от момента регистрации кандидемии до смерти составила 19,5 (8–67) дня.

У 5 больных из-за ЭК последующая специфическая терапия основного заболевания была вынужденно модифицирована: в 3 случаях были уменьшены дозы химиопрепаратов, в 2 — значительно удлинен интервал между курсами ХТ. Четверо из этих больных в последующем умерли от рецидива основного заболевания, что еще раз говорит о важной роли первичной противогрибковой профилактики и своевременной и адекватной терапии, которая должна проводиться согласно международным рекомендациям с использованием современных противогрибковых препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pagano L., Girmenia C., Mele L., Ricci P., Tosti M.E., Nosari A. et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391

cases by GIMEMA Infection Program. GIMEMA Infection Program; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Haematologica 2001;86:862–70.

2. Nucci M., Spector N., Bueno A.P., Solza C. et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 1997;24:575–9.

3. Marr K.A., Seidel K., White T.C., Bowden R.A. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309–16.
4. Marr K.A., Carter R.A., Crippa F., Wald A., Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909–17.
5. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A., eds. *Clinical mycology*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 2003; pp. 417–42.
6. Pagano L. et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica* 2002;87:535–41.
7. Bodey G., Bueltmann B., Duguid W., Gibbs D. et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:99–109.
8. Ascoglu S., Rex J.H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7–14.
9. Viscoli C., Girmenia C., Marinus A., Collette L. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071–9.
10. Pagano L., Antinori A., Ammassari A. et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999;63:77–85.
11. Marodi L., Johnston R.B. Jr. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:693–7.
12. Kao A.S., Brandt M.E., Pruitt W.R. et al. The Epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164–70.
13. Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:19–25.
14. Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J Clin Microbiol* 1998;36:1886–9.
15. Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A. et al. SCOPE Participant Group: national surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121–9.
16. Pfaller M.A., Messer S.A., Houston A. et al. National epidemiology of mycoses survey: multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:289–96.
17. Rennert G., Rennert H.S., Pitlik S. et al. Epidemiology of candidemia: a nationwide survey in Israel. *Infection* 2000;28:26–9.
18. Wenzel R.P. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531–4.
19. Zaoutis T.E., Argon J., Chu J., Berlin J.A., Walsh T.J., 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;41:1232–9.
20. Van Burik J.A., Ratanatharathorn V., Stepan D.E. et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407–16.
21. Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R. et al. Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the USA during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627–30.
22. Blumberg H. et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177–86.
23. Ellepola A.N.B., C.J. Morrison. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005;43:65–84.
24. Fasahat F.A., Mustafa A.S., Khan Z.U. Comparative evaluation of (1, 3)- $\beta$ -D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infectious Diseases* 2007;7:103–11.
25. Morace G., Pagano L. et al. PCR-Restriction enzyme analysis for detection of *Candida* DNA in blood from febrile patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1999;37:1871–5.
26. Horstkotte D. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–76.
27. Lecciones J.A., Lee J.A., Navarro E.E. et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14:875–83.
28. Bow E.J., Laverdiere M. et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230–46.
29. Marr K., Seidel K., Slavin M.A. et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055–61.
30. Kamaluddin M., McNally P., Breathach F. et al. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* 2001 Oct; 90(10):1204–7.
31. Raad J., Tarrand J., Hanna H. et al. Epidemiology, molecular mycology and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:532–7.
32. ECIL-2, 2007, antifungal therapy guidelines. <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.Antifungaltherapy.pdf>.
33. Price T., Bowden R., Boeckh M. et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;95:3302–9.
34. Sychev D., Maya I., Allon M. Clinical outcomes of dialysis catheter – related candidemia in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1102–5.
35. Morgan J., Meltzer M.I., Plikaytis B.D. et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:540–7.