

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

И.И. Калинина¹, Д.Д. Байдильдина¹, Е.В. Сунцова¹, О.В. Горонкова³, Л.А. Хачатрян¹,
У.Н. Петрова¹, Г.Г. Солопова¹, В.В. Синицына¹, Г.А. Новичкова¹, М.А. Масчан¹, Д.В. Литвинов^{1,3},
Н.В. Мякова^{1,3}, Г.А. Клясова², А.А. Масчан¹

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

²Гематологический научный центр РАМН, Москва;

³Российская 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. Kalinina¹, D.D. Baydildina¹, E.V. Suntsova¹, O.V. Goronkova³, L.A. Khachatryan¹, U.N. Petrova¹, G.G. Solopova¹,
V.V. Sinitsina¹, G.A. Novichkova¹, M.A. Maschan¹, D.V. Litvinov^{1,3}, N.V. Myakova^{1,3}, G.A. Klyasova², A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Children Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

²Russian Hematological Research Center, Moscow

³Russian 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, histocytic 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 ± 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, Е-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 «саниации» 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/м²/сут в первый день, затем 50 мг/м²/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 χ -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/м²/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

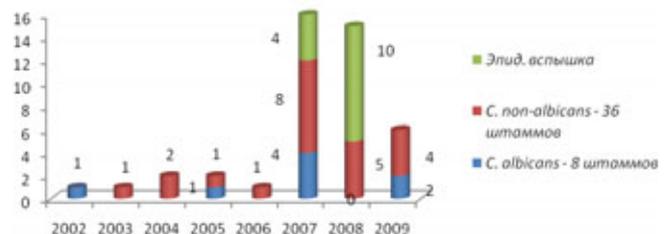


Рис. 1. Изменение спектра кандидемии в течение исследовательского периода

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

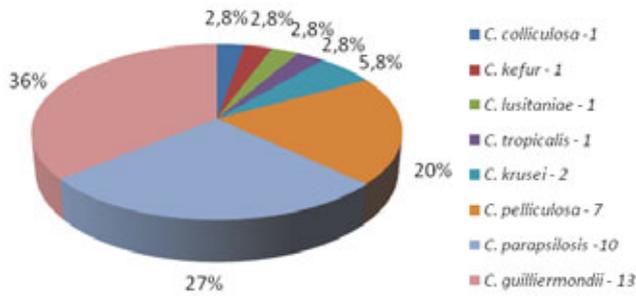


Рис. 2. Этиологический спектр грибов вида *C. non-albicans* (32 пациента, 36 штаммов)

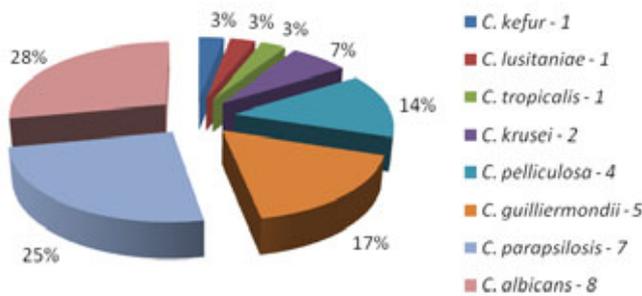


Рис. 3. Этиологический спектр грибов рода *Candida* у пациентов без учета эпидемических вспышек (24 пациента, 29 штаммов)

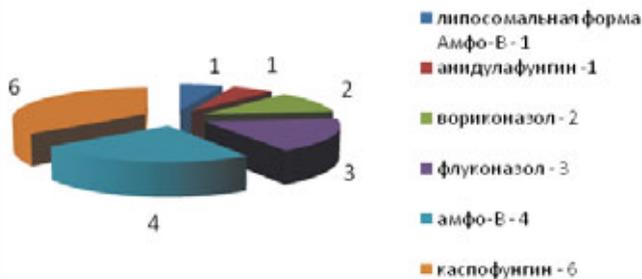


Рис. 4. Спектр противогрибковых препаратов, используемых для монотерапии ($n = 17$)

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*. Использовалось 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 гранулоцитопоэза. 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
Клиническое течение		
Лихорадка	12/14 (86 %)	12/24 (50 %) ($p = 0,03$)
Пневмония	2	4 ($p = 0,6$)
Множественные очаги	0	8 ($p = 0,015$)
ЦВК		
Удален / умерли	7 / 0	15 / 1
Не удален / умерли	7 / 0	9 / 5 ($p = 0,01$)
Гранулоцитопоз		
Восстановлен / умерли	14 / 0	16 / 0
Не восстановлен / умерли	0	8 / 6 ($p = 0,0002$)
Исход		
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.

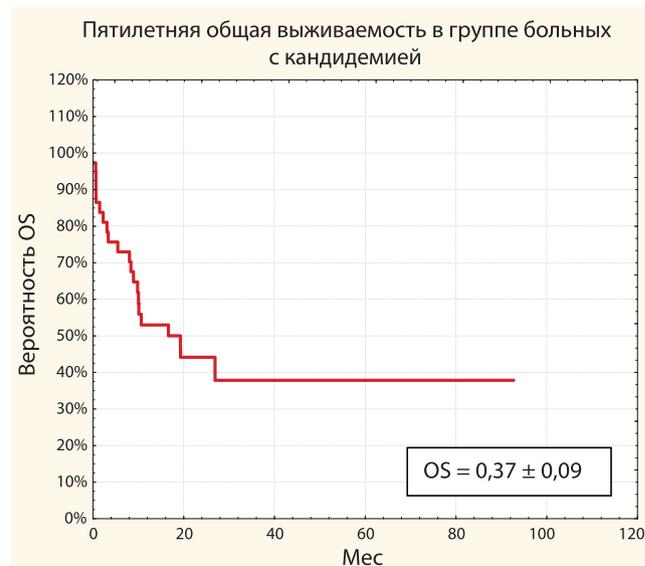


Рис. 5. Пятилетняя ОВ для пациентов с кандидемией

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 органные 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. lusitaniae*, *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*. 1st 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)- β -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.