

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112>

Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов

С.С. Андреев¹, Г.О. Бронин², Н.Ю. Епифанова³, О.П. Козлова⁴, Е.А. Пристанскова⁵, С.Н. Хостелиди⁴, О.В. Шадривова⁴

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28;

⁵Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, Ленинский пр-кт, 117

Контакты: Сергей Сергеевич Андреев nerowolf@mail.ru

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) представляют серьезную угрозу для пациентов с гематологическими заболеваниями. Эти инфекции характеризуются высокой летальностью и приводят к значительным финансовым затратам на лечение. Наиболее частыми возбудителями ИГИ являются *Aspergillus* spp. и *Candida* spp., но в последние годы участились случаи инфекций, вызванных редкими возбудителями. Диагностика ИГИ и выбор стратегии терапии остаются сложными задачами из-за неспецифичности симптомов и разнообразия клинических случаев. В связи с этим вопрос о времени начала и выборе стратегии антимикотической терапии остается актуальным. В данном обзоре кратко описаны диагностические критерии, проблемы, связанные с диагностикой ИГИ, приведены данные об эмпирической и превентивной стратегиях как о двух подходах раннего лечения, а также рассмотрено влияние начала терапии на исходы. Лечение ИГИ у гематологических пациентов должно быть индивидуализировано. При этом раннее назначение терапии препаратами широкого спектра действия при фебрильной нейтропении и параллельное проведение диагностических мероприятий могут улучшить результаты лечения. Отмечена нехватка актуальных данных о преимуществах конкретных стратегий лечения, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: инвазивный микоз, инвазивная грибковая инфекция, инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, превентивная терапия, эмпирическая терапия

Для цитирования: Андреев С.С., Бронин Г.О., Епифанова Н.Ю. и др. Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. Онкогематология 2024;19(1):99–112. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112>

Benefits of early antifungal therapy in hematology patients

S.S. Andreev¹, G.O. Bronin², N. Yu. Epifanova³, O.P. Kozlova⁴, E.A. Pristanskova⁵, S.N. Khostelidi⁴, O.V. Shadrivova⁴

¹Moscow City Clinical Hospital 52; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 1/9, 4 Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 1/28 Santiago de Cuba St., Saint Petersburg 194291, Russia;

⁵Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Andreev nerowolf@mail.ru

Invasive fungal infections (IFIs) are a serious threat to patients with hematological diseases. These infections are characterized by high mortality and lead to significant financial costs for treatment. The most common pathogens

of IFIs are *Aspergillus* spp. and *Candida* spp., but in recent years, cases of infections caused by rare pathogens have become more frequent. Diagnosis of IFIs and choice of treatment remain challenging due to the nonspecificity of symptoms and the diversity of clinical cases. In this regard, the problem of start time and choice of antifungal therapy remains of current interest. This review briefly describes diagnostic criteria, challenges associated with IFIs diagnosing, provides evidence for empiric and preventive strategies as two early treatment approaches, and examines the impact of therapy initiation on patient outcomes. Treatment of IFIs in hematologic patients should be individualized. At the same time, early administration of therapy with broad-spectrum drugs for febrile neutropenia and parallel diagnostic measures can improve treatment outcomes. There is a lack of current data on the benefits of specific treatment strategies, highlighting the need for further research.

Keywords: invasive mycosis, invasive fungal infection, invasive candidiasis, invasive aspergillosis, preventive therapy, empirical therapy

For citation: Andreev S.S., Bronin G.O., Epifanova N.Yu. et al. Benefits of early antifungal therapy in hematology patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):99–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112>

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются серьезной проблемой в онкогематологии ввиду высокой летальности пациентов и высоких финансовых затрат, связанных с лечением. ИГИ наиболее часто возникают у иммунокомпрометированных пациентов, среди которых к группе высокого риска относятся больные острым лейкозом, прежде всего острым миелоидным лейкозом, пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности осложненной реакцией «трансплантат против хозяина» [1]. В последнее время выделяют группу риска пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию новыми таргетными агентами (например, ибрутинибом). Также отмечается, что частота распространенности ИГИ и атрибутивной летальности у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, выше, чем в других популяциях [2, 3]. Так, T. Varughese и соавт. отмечали, что частота ИГИ у пациентов, получающих лечение ибрутинибом, составляет 4,2 %, а среди общего числа развившихся тяжелых инфекций ИГИ составили 37,2 % [4]. В исследовании 2017 г. указана более высокая заболеваемость аспергиллезом (39 %), которая потенциально связана с ибрутинибом, поскольку заболевание было зарегистрировано во время монотерапии данным препаратом. Следует отметить, что у пациентов, принявших участие в этом исследовании, не было классического фактора риска — длительной нейтропении [5]. Также в данной статье авторы указывают на то, что при получении таргетной терапии они не видят классических факторов хозяина ИГИ (62,5 %). Большинство пациентов не получали кортикостероиды, не имели нейтропении или лимфопении за 4 нед до развития ИГИ или не получали агенты, связанные с долгосрочной иммунной дисфункцией, такие как алектузумаб и флударабин, за 2 года до получения ибрутиниба [5].

Наиболее частыми возбудителями ИГИ у пациентов с гематологическими заболеваниями являются *Aspergillus* spp. и *Candida* spp. Однако в связи с широким

применением профилактики эхинокандинами и триазолами 1-го поколения в последние годы стали все чаще встречаться случаи ИГИ, вызванные редкими возбудителями, включая *Mucorales* spp., *Candida non-albicans* (например *Candida orthopsilosis* или *Candida parapsilosis*), *Aspergillus non-fumigatus* (например *Aspergillus flavus*) и др. [6]. По данным за 2008–2019 гг., в России основным возбудителем редких инвазивных микозов являлись *Rhizopus* spp. [7]. Доля редких ИГИ от общего количества ИГИ в группе онкогематологических пациентов составила 33 % [7]. Такая ситуация может оказывать влияние на эффективность стандартного лечения и выживаемость пациентов. При этом наличие ИГИ у онкогематологического пациента снижает показатели выживаемости и увеличивает срок пребывания в стационаре [8].

В мире ежегодно регистрируется около 700 тыс. случаев инвазивного кандидоза, что составляет 7,07 эпизода на 1 тыс. госпитализаций в отделениях интенсивной терапии в Европе (общий годовой уровень заболеваемости в Европе — 3,88 на 100 тыс. населения) [6, 9]. В общеевропейском исследовании *Candida* III, в которое вошли 632 пациента с кандидемией из 64 медицинских учреждений, 90-дневный показатель летальности среди взрослых составил 43 %, 30-дневный показатель — 37 % [10]. По другим данным, летальность у гематологических пациентов с инвазивным кандидозом достигает 45 % [11, 12].

Ранее сообщалось, что летальность, связанная с инвазивным аспергиллезом, может составлять от 30 до 80 % [13]. В исследовании 2023 г. данные были уточнены: общая годовая летальность при инвазивном легочном аспергиллезе составила 32 % [14]. У пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии этот показатель достигал 54 %, у пациентов с острым миелоидным лейкозом — 50 %, а у пациентов с апластической анемией — 39 %.

Внимание к инфекциям, вызванным грибами, остается крайне высоким. В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала перечень грибковых патогенов, требующих первоочередного внимания

с точки зрения проведения научно-исследовательской работы и предполагаемого их значения для здравоохранения. Критический приоритет отдан *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, высокий приоритет — *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma* spp., *Eumycetoma causative agents*, *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis*. Средний уровень приоритетности принадлежит таким патогенам, как *Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii* и *Pneumocystis jirovecii* [15].

Диагностика ИГИ и выбор стратегии терапии остаются сложными задачами. С одной стороны, отсутствие настороженности врачей, несовершенство методов идентификации возбудителей и поздняя диагностика могут отсрочить начало лечения и стать причиной неблагоприятных исходов. С другой стороны, применение унифицированного подхода также не представляется возможным ввиду гетерогенности пациентов: различий по фоновому заболеванию, продолжительности воздействия факторов хозяина и степени их выраженности, локализации инфекционного процесса, клинических проявлений и локальной эпидемиологии.

Таким образом, обсуждение времени начала и выбора стратегии антимикотической терапии является актуальным вопросом.

Диагностика инвазивных микозов

В соответствии с рекомендациями EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) 2020 г. выделяют возможный, вероятный и доказанный инвазивные микозы. Определения вероятного и возможного инвазивных микозов основаны на установлении клинических проявлений, микологических признаков и факторов, влияющих на организм пациента на момент предполагаемого диагноза или в течение предыдущих 60–90 дней (факторы, связанные с хозяином).

Согласно обновленному консенсусу EORTC/MSG 2020 г. [16], критерии доказанной ИГИ применимы к пациентам как с иммуносупрессией, так и без нее. Доказанный инвазивный аспергиллез устанавливается только при наличии гистологического подтверждения, доказанный инвазивный кандидоз — при наличии гистологического (для поражения органов) или микробиологического (для крови, перитонеальной и плевральной жидкостей) подтверждения. Гистологическая диагностика требует наличия патогенов в ткани пораженного участка. Для выявления элементов грибов проводятся окраска срезов и мазков гематоксилином и эозином, PAS-реакция (периодическое окрашивание кислотой Шиффа) и окраска по методу Грокотта–Гомори.

Микробиологические методы включают микроскопию (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), мокрота, биоптат, спинномозговая жидкость, отделяемое из но-

са) и культуральное исследование образцов БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, тканевого биоптата, полученного с помощью инвазивной процедуры [16].

Также современные критерии рекомендуют использование диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования ДНК в сочетании с классическими микробиологическими, гистологическими и серологическими методами. Образцы в этих случаях получают из **стерильных локусов**. Ткань и клетки, представленные для гистопатологических или цитопатологических исследований, должны быть окрашены метенаминовым серебром по методу Грокотта–Гомори или Шиффа [17]. В свою очередь, галактоманнан, 1,3-β-D-глюкан не считаются микологическими признаками доказанного микоза, обусловленного плесневыми возбудителями. Наличие 1,3-β-D-глюкана не является специфичным в отношении аспергиллеза и позволяет лишь предположить ИГИ. Тем не менее мониторинг уровня 1,3-β-D-глюкана в сыворотке может быть использован в группах высокого риска (у онкогематологических больных (степень убедительности рекомендаций СII)) [18].

В то же время посев крови и других стерильных в норме субстратов является основным методом диагностики инвазивного кандидоза. При инвазивном кандидозе у взрослых чувствительность посевов крови колеблется от 38 до 83 % [19]. У детей данный показатель еще ниже, что связано с меньшим объемом крови при посеве. Европейские рекомендации по культуральному исследованию крови указывают на необходимость проведения 3 посевов крови через венепункцию из различных локализаций с интервалом 30 мин ежедневно в объеме 60 мл у взрослого пациента, 6 мл у ребенка массой 2–12 кг и 20 мл у ребенка массой 12–36 кг [20]. Стоит отметить, что педиатрические рекомендации не содержат дополнительной информации по данному вопросу [21]. Кроме этого, для получения результата посева требуется 3–5 дней [20]. Однако ввиду низкой чувствительности этого теста рекомендовано проведение от 2 до 4 посевов крови в день [22, 23]. Взятие материала необходимо производить с соблюдением правил асептики. Биоматериал следует доставлять в лабораторию в специальной таре в максимально короткие сроки. Несоблюдение сроков хранения может вести к значительным изменениям количественного содержания возбудителя и контаминантов.

Критерии вероятного и возможного инвазивного микоза применимы только к пациентам с иммуносупрессией. Вероятная ИГИ требует наличия одного фактора риска у пациента, клинических признаков инфекции и положительного серологического или микробиологического теста на микромицеты. При этом забор образцов для микологического исследования происходит из **исходно нестерильных локусов**. Возможная ИГИ определяется при наличии хотя бы одного фактора хозяина, клинического и рентгенологического

признаков, но при отсутствии микробиологического подтверждения диагноза.

Таким образом, без наличия у пациентов факторов риска развития микозов диагноз вероятной или возможной ИГИ не может быть установлен. Факторы хозяина для онкогематологических пациентов едины для мицелиальных микозов и инвазивного кандидоза (за исключением лечения признанными иммунодепрессантами В-клеток — только для плесневого инвазивного микоза; трансплантации солидных органов — только для инвазивного кандидоза).

Факторы риска вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]:

- нейтропения <500 кл/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью ≥ 10 дней;
- злокачественное гематологическое заболевание;
- реципиент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- длительное применение кортикостероидов $\geq 0,3$ мг/кг/сут (преднизолон) >3 нед в предыдущие 60 дней;
- лечение препаратами-супрессорами Т-клеток (ингибиторами кальциневрина, блокаторами фактора некроза опухоли α , лимфоцитарно-специфическими моноклональными антителами, иммуносупрес-

сивными аналогами нуклеозидов) в течение последних 90 дней;

- лечение препаратами-супрессорами В-клеток (ингибиторами тирозинкиназы Брутона, например ибрутинибом; только для плесневого инвазивного микоза);
- первичный иммунодефицит;
- острая реакция «трансплантат против хозяина» III/IV степени с поражением кишечника, легких или печени, резистентная к терапии 1-й линии стероидами;
- трансплантация солидных органов (только для инвазивного кандидоза).

В то же время разные ИГИ требуют соответствия различным клиническим и микологическим признакам (табл. 1, 2).

Проблемы диагностики инвазивных микозов

Сложность диагностики ИГИ связана с неспецифичностью клинических симптомов, которые часто неотличимы от симптомов бактериальной инфекции, а также могут вовсе отсутствовать у ряда пациентов, например получающих стероиды [24].

Лучевые методы диагностики также могут давать неоднозначные результаты. В исследованиях 2016 и 2018 гг. классические симптомы «полумесяца»

Таблица 1. Клинические критерии вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]

Table 1. Clinical criteria for probable mold invasive mycosis and probable invasive candidiasis in hematology/oncology patients [16]

Вероятный плесневый инвазивный микоз Probable mold invasive mycosis	Вероятный инвазивный кандидоз Probable invasive candidiasis
<ul style="list-style-type: none">• Легочный аспергиллез — наличие одного из признаков на компьютерной томограмме: плотные, хорошо очерченные очаги с симптомами «ореола» или без них; симптом полумесяца; полость; клиновидно-сегментарное или долевое уплотнение <i>Pulmonary aspergillosis</i> — the presence of one of the computed tomogram signs: dense, well-defined lesions with or without “halo” symptoms; crescent sign; cavity; wedge-segmental or lobar consolidation• Другой плесневый микоз легких (например, мукомикоз) — как для легочного аспергиллеза, но включая признак «обратного ореола» <i>Other mold pulmonary mycosis</i> (eg, mucormycosis) — as for pulmonary aspergillosis, but including the reverse halo sign• Трахеобронхит — трахеобронхиальное изъязвление, узелок, псевдомембрана, бляшка или струп при бронхоскопическом исследовании <i>Tracheobronchitis</i> — tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque or eschar on bronchoscopic examination• Инвазивный микоз с поражением придаточных пазух носа — острая локализованная боль, в том числе иррадиирующая в глаза; язва в носу с черным налетом; распространение поражения от пазух через костные барьеры — деструкция костной ткани, в том числе на орбиту <i>Invasive mycosis with paranasal sinuses involvement</i> — acute localized pain, including radiating to the eyes; ulcer in the nose with a black coating; spread of lesions from the sinuses through bone barriers — destruction of bone tissue, including into the orbit• Инвазивный микоз с поражением центральной нервной системы — один из следующих признаков: очаговые поражения при визуализации; менингеальное усиление на магнитно-резонансной или компьютерной томограмме <i>Invasive mycosis involving the central nervous system</i> — one of the following: focal lesions on imaging; meningeal enhancement on magnetic resonance or computed tomography	<p>Хотя бы 1 из следующих 2 случаев после эпизода кандидемии в течение предыдущих 2 нед:</p> <ul style="list-style-type: none">• Небольшие похожие на мишени абсцессы в печени или селезенке (поражения типа «бычий глаз») либо в головном мозге или усиление менингеального сигнала• Прогрессирующее экссудативное поражение сетчатки или помутнение стекловидного тела при офтальмологическом обследовании <p>At least 1 of the following 2 cases after an episode of candidemia in the previous 2 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none">• Small, target-like abscesses in the liver or spleen (bulls-eye lesions) or in the brain or increased meningeal signal• Progressive retinal exudative lesions or vitreous opacities on ophthalmologic examination

Таблица 2. Микологические признаки вероятного плесневого инвазивного микоза и вероятного инвазивного кандидоза у онкогематологических больных [16]

Table 2. Mycological signs of probable mold invasive mycosis and probable invasive candidiasis in hematology/oncology patients [16]

<p>Вероятный плесневый инвазивный микоз Probable mold invasive mycosis</p>	<p>Вероятный инвазивный кандидоз Probable invasive candidiasis</p>
<ul style="list-style-type: none"> Наличие высева культуры микромицетов из мокроты, жидкости БАЛ, материала щеточной биопсии бронхов или аспирата, т. е. <i>исходно нестерильных источников</i> Isolation of micromycetes culture from sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate, i. e., <i>initially non-sterile sources</i> Микроскопическое обнаружение элементов мицелиальных грибов в мокроте, БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов или аспирате Microscopic detection of filamentous fungi in sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate Трахеобронхит — рост культуры аспергилл из жидкости БАЛ или материала щеточной биопсии бронхов; микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в мокроте, жидкости БАЛ, материале щеточной биопсии бронхов <i>Tracheobronchitis</i> — growth of <i>Aspergillus</i> culture from BAL fluid or bronchial brush biopsy material; microscopic detection of mold elements in sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material Инвазивный микоз с поражением придаточных пазух носа — рост плесневых грибов при посеве образцов аспирата из придаточных пазух носа; микроскопическое обнаружение элементов плесневых грибов в образцах аспирата из придаточных пазух носа <i>Invasive mycosis involving the paranasal sinuses</i> — growth of molds from paranasal sinuses aspirate; microscopic detection of mold elements in paranasal sinuses aspirate Только аспергиллез: <ul style="list-style-type: none"> галактоманнанный антиген, обнаруженный в плазме, сыворотке, жидкости БАЛ или спинномозговой жидкости. Один любой критерий (числа означают коэффициент позитивности): <ul style="list-style-type: none"> ✓ одна сыворотка или плазма $\geq 1,0$, ✓ жидкость БАЛ $\geq 1,0$, ✓ одна сыворотка или плазма $\geq 0,7$ и жидкость БАЛ $\geq 0,8$, ✓ спинномозговая жидкость $\geq 1,0$; ПЦР на <i>Aspergillus</i> spp. Один любой критерий: <ul style="list-style-type: none"> ✓ плазма, сыворотка или цельная кровь: положительные результаты ≥ 2 последовательных ПЦР-тестов, ✓ жидкость БАЛ: результаты ≥ 2 повторных ПЦР-тестов положительны (не зарегистрирована в России, может быть рекомендована в совокупности с другими методами), ✓ по крайней мере 1 положительный результат ПЦР-теста в плазме, сыворотке или цельной крови и 1 положительный результат ПЦР-теста в жидкости БАЛ; культура <i>Aspergillus</i> spp., выделенная посевом из мокроты, жидкости БАЛ, материала щеточной биопсии бронхов или аспирата Aspergillosis only: <ul style="list-style-type: none"> galactomannan antigen found in plasma, serum, BAL fluid or cerebrospinal fluid. Any one criterion (numbers indicate positivity coefficient): <ul style="list-style-type: none"> ✓ one serum or plasma ≥ 1.0, ✓ BAL fluid ≥ 1.0, ✓ one serum or plasma ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8, ✓ cerebrospinal fluid ≥ 1.0; PCR for <i>Aspergillus</i> spp. Any one criterion: <ul style="list-style-type: none"> ✓ plasma, serum or whole blood: positive results of ≥ 2 consecutive PCR tests, ✓ BAL fluid: results of ≥ 2 repeated PCR tests are positive (not registered in Russia, can be recommended in combination with other methods), ✓ at least 1 positive PCR test result in plasma, serum or whole blood and 1 positive PCR test result in BAL fluid; culture of <i>Aspergillus</i> spp., isolated from sputum, BAL fluid, bronchial brush biopsy material or aspirate 	<ul style="list-style-type: none"> 1,3-β-D-глюкан (фунгителл) ≥ 80 нг/л (пг/мл), обнаруженный в ≥ 2 последовательных образцах сыворотки при условии исключения возбудителей другой этиологии 1,3-β-D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detected in ≥ 2 consecutive serum samples, provided other pathogens have been excluded Положительный результат теста T2Candida (нет в России*) Positive T2Candida test result (not available in Russia*)

*Метод одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для обнаружения в крови *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

Примечание. Случаи, которые соответствуют критериям фактора хозяина и клиническим критериям, но для которых не было обнаружено микологических признаков, считаются возможными инвазивными грибковыми инфекциями. БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

*Method is FDA approved for the detection of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida glabrata* in blood.

Note. Cases that meet host factor and clinical criteria, but for which no mycologic evidence was found, are considered possible invasive fungal infections. BAL — bronchoalveolar lavage; PCR — polymerase chain reaction.

и «ореола» наблюдали у 11 и 4,1–7 % пациентов с инвазивным аспергиллезом соответственно [25, 26]. В ряде случаев было показано полное отсутствие рентгенологических симптомов [27]. Особенно это касается детей младше 5 лет, у которых типичные для взрослых признаки могут не наблюдаться. С учетом крайней важности ранней постановки диагноза у пациентов с риском развития ИГИ при наличии фебрильной нейтропении длительностью ≥ 96 ч или специфических клинических признаков рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки [16]. Даже атипичные легочные инфильтраты у детей могут свидетельствовать о наличии плесневой ИГИ и должны быть основанием для выполнения дополнительных обследований и начала антимикотической терапии.

Некультуральные методы исследования легли в основу превентивной стратегии лечения, построенной на диагностике, однако и с их проведением связан ряд проблем. Так, в случае с инвазивным кандидозом некультуральные методы диагностики хотя и существуют, но до сих пор не стандартизированы. Они включают серологические маркеры (включенный в критерии 1,3- β -D-глюкан, а также предлагаемые рядом исследователей, но не включенные в критерии тесты на маннан и антиманнан, антитела к *Candida albicans*) и молекулярные методы (тест T2Candida (нет в России), который сочетает в себе ПЦР и технологию магнитного резонанса) [28, 29]. Результаты исследований показали, что чувствительность теста на 1,3- β -D-глюкан составляет 60,0–87,9 %, специфичность – 78,0–80,5 % [30–32].

Важно отметить, что соответствующее пороговое значение для положительного результата анализа 1,3- β -D-глюкана у детей не определено [33]. Китайские ученые оценили некоммерческий тест на 1,3- β -D-глюкан у 130 педиатрических пациентов, чувствительность теста составила 81,8 % [34]. P.B. Smith и соавт. ретроспективно изучили уровни 1,3- β -D-глюкана в сыворотке крови детей без инвазивных микозов. Авторы обнаружили, что исходные значения 1,3- β -D-глюкана в этих условиях были примерно на треть выше у детей, чем у взрослых [35]. Вследствие ограниченности данных нет рекомендаций по использованию теста на 1,3- β -D-глюкан для диагностики инвазивного кандидоза у детей [36]. Возможность использования теста на 1,3- β -D-глюкан для оценки эффективности противогрибковой терапии у детей также нуждается в дальнейшем изучении. Только в одном исследовании сообщается о серийном измерении уровня 1,3- β -D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у новорожденных [37], данных по другим педиатрическим группам нет.

Для диагностики инвазивного аспергиллеза рекомендовано выполнять тест на галактоманнан. В систематическом обзоре литературы по инвазивному аспергиллезу у детей сообщалось, что совокупная

чувствительность и специфичность этого теста составляют 85 и 88 % соответственно [38], что свидетельствует о возможности проведения этого теста в педиатрической популяции. Применение теста на галактоманнан в БАЛ для диагностики инвазивного аспергиллеза имеет высокую степень убедительности рекомендаций (АII) [18]. Важно отметить, что диагностическая ценность определения уровня галактоманнана у пациентов без нейтропении при анализе жидкости БАЛ превышает 80 % и значительно выше, чем при анализе сыворотки крови [39]. Эффективность теста повышается при проведении повторных исследований – каждые 3–4 дня (степень убедительности рекомендаций AI) [18]. Однако у пациентов, ранее получавших антимикотическую терапию (в том числе в рамках профилактики), анализ может быть непоказателен из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов, поэтому скрининговые исследования в данной когорте не рекомендованы [40, 41].

Для постановки диагноза «доказанная ИГИ» требуются данные биопсии и обнаружение возбудителей в стерильных в норме биосубстратах. Однако забор образцов ткани также может быть затруднен или противопоказан у пациентов с нестабильной гемодинамикой, тромбоцитопенией или нарушениями свертывания крови [42, 43]. Эти требования часто не могут быть соблюдены, особенно на ранних стадиях инфекции. Стандартом диагностики инвазивного кандидоза является посев крови, для проведения которого может требоваться ежедневный забор образцов (от 2–4 мл/сут для детей массой <2 кг до 20 мл/сут у детей массой 12–36 кг), что в случае детей затруднительно [23]. У взрослых объем крови, необходимой для диагностики, составляет примерно 40–60 мл/сут, при этом забор необходимо проводить несколько раз в день, что также создает сложности.

Остро стоят вопросы недоступности специальных микологических исследований в реальной практике, необходимых для стандартизированной диагностики [44]. В исследовании Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕСММ) в Восточной и Юго-Восточной Европе было показано [45], что в большинстве центров-участников (87,1 %; $n = 27$) имелся доступ к тесту на *Aspergillus* spp. – иммуноферментному анализу на галактоманнан. Большинство учреждений сообщили о доступе к препаратам антимикотической терапии, активным против плесневых грибов (83,9 %; $n = 26$). Согласно данным ЕСММ [46], хотя результаты лечения ИГИ в целом по Европе остаются удовлетворительными, некоторые учреждения не имеют доступа к определенным диагностическим инструментам и антифунгальным препаратам. Аналогичных объективных масштабных данных в отечественной литературе не представлено, хотя из опыта можно заключить, что доступность ряда диагностических методов и антифунгальных препаратов в России ограничена.

Таким образом, решение о начале антимикотической терапии у иммунокомпрометированного пациента с длительной гранулоцитопенией основывается на клинических критериях, таких как резистентная к антибиотикам лихорадка и/или легочные симптомы с обнаружением инфильтратов при компьютерной томографии органов грудной клетки [47], которые имеют вышеуказанные недостатки.

Лечение инвазивных микозов

Доступно 3 основных подхода к лечению инвазивных микозов: эмпирическая, превентивная и целенаправленная терапия [48] (табл. 3). Эмпирический и превентивный подходы являются стратегиями раннего назначения лечения, которые были разработаны для пациентов с подозрением на ИГИ. Эмпирическая терапия может быть начата у онкогематологических пациентов с фебрильной нейтропенией при наличии клинических симптомов [49, 50]. Превентивная терапия основана на использовании чувствительных методов экспресс-диагностики [49]. Целенаправленная терапия назначается на основании идентификации возбудителя [51].

Каждая из стратегий имеет свои достоинства и недостатки. Проведение целенаправленной терапии зачастую не представляется возможным ввиду временных ограничений диагностических методов. Превентивная терапия основана на диагностике, ввиду чего может

сопровождаться задержкой начала лечения. В случае превентивного и целенаправленного подходов к лечению выбор препаратов одинаков и зависит от возбудителя, т.е. превентивное лечение, по сути, равно целенаправленному, но начатому раньше.

Эмпирическая терапия

Эмпирическая терапия является стандартным подходом, позволяющим проводить лечение в период, когда можно достичь наибольшей эффективности. Данная стратегия применяется для пациентов с нейтропенией, у которых сохраняется или отмечается повторное повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 96 ч при отсутствии микологических признаков (в связи с отрицательным результатом теста, отсутствием тест-систем, задержкой результата) [52].

Эмпирическое лечение может быть прекращено после восстановления количества лейкоцитов при подтверждении отсутствия ИГИ у пациента (отсутствия лихорадки и симптомов активной инфекции/инфильтратов) [18].

Важным фактором в назначении эмпирической терапии является выбор антимикотического препарата [53, 54]. Поскольку эмпирическая стратегия предполагает раннее начало лечения при отсутствии микологических признаков, препарат выбора должен обладать широким спектром действия.

Таблица 3. Стратегии лечения инвазивных микозов (адаптировано из [52])

Table 3. Treatment strategies for invasive mycoses (adapted from [52])

Критерий Criterion	Стратегия Strategy			
	эмпирическая empirical	превентивная preventive		целенаправленная goal-oriented
		I	II	
Факторы хозяина Host factors	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да/нет* Yes/no*
Радиологические признаки и клинические симптомы Radiological signs and clinical symptoms	Персистирующая фебрильная нейтропения Persistent febrile neutropenia	Нет* или не соответствуют критериям EORTC/MSG No* or do not meet EORTC/MSG criteria	Да Yes	Да/нет* Yes/no*
Микологические признаки Mycological signs	Нет* No*	Да – из нестерильных локусов Yes – from non-sterile loci	Нет* No*	Да – из стерильных локусов Yes – from sterile loci
Диагноз по EORTC/MSG (2020) Diagnosis according to EORTC/MSG (2020)	Возможная ИГИ Possible IFIs	Вероятная ИГИ Probable IFIs		Доказанная ИГИ Proven IFIs

*«Нет» означает отсутствие данных по любым причинам как ввиду невозможности провести тест в связи с отсутствием тест-системы, так и ввиду отрицательного результата.

Примечание. EORTC/MSG – Европейская организация по исследованию и лечению рака/Группа по изучению микозов.

*“No” means the absence of data for any reason, either due to the inability to conduct a test due to the lack of a test system, or due to a negative result.

Note. EORTC/MSG – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group.

Международные клинические руководства по лечению ИГИ у онкогематологических пациентов рекомендуют липосомальный амфотерицин В и каспофунгин (степень убедительности рекомендаций А1) в качестве препаратов выбора для проведения эмпирической терапии у взрослых и детей [18, 55–57]. В настоящее время только у этих препаратов зарегистрировано показание «эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией» при подозрении на грибковую инфекцию. Каспофунгин продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с липосомальным амфотерицином В при проведении эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией, однако в группе каспофунгина отмечалось большее количество прорывных микозов, которые были обусловлены редкими возбудителями [58, 59], что возможно объяснить ограниченным спектром действия каспофунгина (не действует на другие дрожжи, кроме *Candida* spp., и плесени, кроме *Aspergillus* spp.). Каспофунгин, показавший свою эффективность [60] и одобренный для применения в рамках эмпирического подхода, обладает фунгицидным действием в отношении дрожжей, но фунгистатическим действием в отношении мицелиальных грибов [61, 62].

Несмотря на то что в литературе описаны случаи применения вориконазола в качестве препарата для эмпирической терапии [63], следует отметить, что вориконазол не был одобрен для эмпирической терапии, так как не продемонстрировал неменьшую эффективность по сравнению с липосомальным амфотерицином В у пациентов с нейтропенией [64].

На выбор оптимального препарата также оказывает влияние предполагаемая локализация инфекционного процесса. В частности, при подозрении на инфекционный процесс в центральной нервной системе (ЦНС) следует помнить о том, что эхинокандины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и не применяются для лечения микотических инфекций ЦНС [65].

Превентивная терапия

Превентивная стратегия основана на диагностике, поэтому в данном случае выбор препарата зависит от предполагаемого возбудителя.

Согласно международным рекомендациям [18, 56, 57], препаратами выбора при лечении инвазивного аспергиллеза являются азолы — вориконазол, исаваконазол. При назначении азолов необходимо учитывать их широкий спектр межлекарственных взаимодействий [66]. Так, совместное применение азолов с лекарствами, клиренс которых в значительной степени зависит от CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19 и которые имеют узкий терапевтический индекс, может привести к токсичности одновременно вводимых препаратов. Следует проводить коррекцию доз и терапевтический лекарственный мониторинг препаратов, являющихся субстратами изоферментов цитохрома P450 (например,

венетоклакса, циклоспорина и др.) при сочетанном назначении азолов [67]. Совместное применение азолов с мощными индукторами CYP (рифампицин, карбамазепин, длительно действующие барбитураты (фенобарбитал), рифабутин, нафциллин, кетоконазол, экстракт зверобоя продырявленного) может привести к субтерапевтическим концентрациям азола в сыворотке крови и терапевтической неэффективности антимикотического лечения. Совместное применение азолов с мощными ингибиторами CYP3A4/5 (амиодарон, ципрофлоксацин, кларитромицин, некоторые антиретровирусные препараты и др.) может привести к повышению концентрации азолов в сыворотке крови и потенциальной токсичности. Кроме того, если пациент ранее получал лечение или профилактику азолами, при терапии прорывного микоза необходима смена класса препарата и переход ко 2-й линии лечения — липосомальному амфотерицину В [18, 56, 57]. В связи с узким терапевтическим диапазоном при применении вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга [68–70].

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины и липосомальный амфотерицин В, преимущество которых по сравнению с азолами было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях [56, 57]. Неэффективность лечения может быть обусловлена резистентностью к препарату или наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации. В связи с этим при неэффективности 1-й линии терапии необходима смена класса препарата с учетом его спектра действия. Также при наличии неврологической симптоматики необходимо делать выбор в пользу препарата, способного проникать через гематоэнцефалический барьер, — полиенов или при подтвержденной чувствительности азолов [71].

Следует учитывать нейротоксичность вориконазола, так как препарат часто вызывает нежелательные явления, связанные с нарушениями зрения и расстройствами нервной системы: согласно французской базе данных, частота таких реакций составляет 18 и 14 % соответственно [72]. Нейротоксичность вориконазола связана с его способностью вызывать изменения в сетчатке глаза и ЦНС, что приводит к нарушениям зрения, галлюцинациям, изменениям психического состояния и спутанности сознания, головным болям [73].

Лечение мукормикоза предполагает хирургическое вмешательство для локального контроля заболевания и незамедлительное начало антимикотической терапии [55, 57]. Липосомальный амфотерицин В в этом случае является препаратом выбора как у взрослых, так и у детей (разрешен к применению у детей старше 1 мес). Оценку ответа на терапию рекомендовано проводить еженедельно с помощью лучевых методов диагностики. В случае развития нефротоксичности рекомендован переход на 2-ю линию терапии — исаваконазол или позаконазол.

Сравнение эмпирического и превентивного подходов

При сравнении подходов к лечению ИГИ необходимо оговориться о значительной неоднородности данных, которая влияет в том числе на результаты исследований [74]. Несмотря на наличие метаанализов, унифицировать данные и подходы зачастую не представляется возможным. Важно отметить необходимость своевременного назначения лечения препаратом широкого спектра действия, особенно в условиях ограниченного доступа к диагностическим тестам.

Согласно данным ряда работ, отличия в летальности между 2 стратегиями отсутствуют. У пациентов с фебрильной нейтропенией превентивная терапия не уменьшала выживаемость (95,1 % по сравнению с 97,3 % при эмпирическом лечении) при снижении стоимости лечения на 35 %, но ассоциировалась с большей частотой ИГИ: 2,7 % в группе эмпирической терапии и 9,1 % в группе превентивной терапии. В группе эмпирической терапии были зарегистрированы 2 случая аспергиллеза и ни одного случая кандидоза. Всего было диагностировано 12 случаев аспергиллеза (2 доказанных и 10 вероятных) с поражением легких, 1 случай также ассоциировался с поражением ЦНС. Пять случаев кандидоза были диагностированы с помощью культурального анализа крови (3 случая были вызваны *Candida albicans*, 1 случай — *Candida tropicalis*, 1 случай — неуточненным видом рода *Candida*) [75]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в систематическом обзоре и метаанализе 6 исследований: эмпирическое лечение у пациентов с нейтропенией и лихорадкой было связано с более низкой частотой прорывных инфекций, однако без преимущества при оценке общей смертности [76]. Необходимо отметить, что увеличение числа прорывных инфекций при превентивном лечении может быть связано как с дополнительными рисками для иммунокомпрометированных пациентов, так и с увеличением итоговой стоимости лечения 1 пациента [76].

В то же время при изучении документации системы итальянского регистра НЕМА e-Chart было обнаружено, что у пациентов, получавших эмпирическую терапию, частота подтвержденных/вероятных ИГИ была значимо ниже, чем у пациентов, получавших превентивную терапию (7,4 % против 23,7 %; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были показаны для летальности: в группе эмпирической терапии летальность составила 7,1 %, тогда как в группе превентивной терапии — 22,5 % ($p = 0,002$). Таким образом, в данном исследовании летальность и частота ИГИ в группе превентивной терапии отличались в 3 раза [77].

Существуют и обратные данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в частоте прорывных ИГИ, но говорящих в пользу эмпирической терапии ввиду ее большей эффективности. В исследовании 2020 г. с участием пациентов с тяжелой апластической анемией и ИГИ после интенсивной иммуно-

супрессивной терапии заболеваемость ИГИ была выше в группе превентивной терапии по сравнению с эмпирической ($p > 0,05$), при этом показатель эффективности терапии был значимо выше в группе эмпирической терапии (78,1 % против 47,1 %; $p < 0,05$) [78].

В Кокрановском систематическом обзоре и метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1480 пациентов (2022 г.) было продемонстрировано, что различия в показателях летальности, связанной с микозом и иными причинами, ассоциированными с микозом, между 2 подходами могут быть незначительными или отсутствовать. Однако ввиду серьезной гетерогенности данных и сложностей с проведением рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований высокого качества уровень достоверности доказательств был оценен как низкий [79].

Согласно Кокрановскому обзору [79], превентивная терапия сокращала продолжительность применения препаратов (разница средних значений — 3,51 дня (95 % доверительный интервал (ДИ) — 6,99...—0,06) свидетельствует об очень низком уровне достоверности). Однако эта стратегия может повышать вероятность выявления прорывной ИГИ (относительный риск 1,70; 95 % ДИ 0,71—4,05 свидетельствует об очень низком уровне достоверности). При этом отличий в частоте или тяжести нежелательных явлений между группами не отмечали [79].

Таким образом, данные о сравнении 2 стратегий зачастую обладают низким уровнем достоверности в силу несовершенств дизайна исследований, а также гетерогенности случаев. Однако из сказанного можно сделать общий вывод о том, что превентивная терапия может снижать риск развития резистентности вследствие избыточного использования антимикотических препаратов [80], но ее проведение связано с рисками прорывных инфекций. В то же время эмпирическая стратегия позволяет вовремя начать лечение, тогда как превентивная терапия может быть начата поздно. Следовательно, выбор стратегии лечения должен быть индивидуализирован.

Влияние начала лечения на исходы

В то время как единый подход к лечению пациентов с ИГИ выработать довольно сложно с учетом большой гетерогенности пациентов, установлено, что позднее начало терапии коррелирует с высокой летальностью. Согласно данным литературы, отсроченное лечение было связано с увеличением показателей летальности в общей популяции пациентов с ИК или кандидемией до 1,5 раза [81—83] и в общей популяции пациентов с аспергиллезом до 2 раз [84].

В многомерном регрессионном анализе [85] соответствующее противогрибковое лечение в течение первых 48 ч было единственным фактором, независимо связанным с более низкой летальностью у пациентов

с инвазивным кандидозом. Адекватное противогрибковое лечение (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % ДИ 0,27–0,95) и удаление центрального венозного катетера (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,21–0,87) в течение первых 48 ч были ассоциированы со снижением ранней летальности.

По данным систематического обзора 2022 г. рандомизированных контролируемых или когортных исследований ранней эмпирической антимикотической терапии, опубликованных с января 2012 г. по январь 2022 г., в ряде исследований раннее начало терапии при наличии показаний улучшало результаты лечения пациентов. Сообщалось о взаимосвязи между ранним началом терапии и показателями выживаемости при онкогематологических заболеваниях: надлежащая ранняя терапия значимо снижала 28-дневную летальность от всех причин ($p = 0,03$) и внутригоспитальную летальность от всех причин ($p = 0,011$) [74].

Летальность иммунокомпрометированных пациентов при задержке начала лечения ИГИ может увеличиваться значительно, чем в общей популяции. В исследовании с участием 106 онкологических пациентов 24-часовая задержка лечения кандидемии почти удваивала риск смерти (отношение рисков 1,823) [86]. При этом уровень госпитальной летальности увеличился на 2,5 % на каждый час задержки. Среднее время инкубации составило 32,1 ч, а сам показатель был связан с летальностью (одномерное отношение рисков в час 1,025; $p = 0,001$). Медиана времени, необходимого для определения дрожжей в культуре крови и для уведомления лечащего врача, и медиана времени до начала антимикотической терапии составили 0,3 и 7,5 ч соответственно. Эти результаты говорят о взаимосвязи между временем от дебюта инфекции до начала лечения и летальностью, при этом в значительной степени эта связь обусловлена временем, необходимым для проведения диагностических мероприятий и получения результатов [86].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями отсрочка терапии амфотерицином В на ≥ 6 дней после постановки диагноза мукормикоза приводила к двукратному увеличению 12-недельной летальности по сравнению с группой с более ранним лечением: 82,9 % против 48,6 % [87]. Отсроченная терапия амфотерицином В была определена как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода (ОШ 8,1; 95 % ДИ 1,7–38,2; $p = 0,008$).

В другом исследовании с участием 56 пациентов, у которых не получен ответ на проводимую антибиотикотерапию, начало антифунгальной терапии на 4-й день фебрильной нейтропении было связано с разрешением лихорадки в течение $5,4 \pm 3,9$ дня, тогда как в группе начала терапии на 8-й день разрешение наступало в течение $11,3 \pm 4,0$ дня ($p < 0,001$). Частота удовлетворительного ответа также была выше в группе с началом лечения на 4-й день (85,2 % против 69,0 %), хотя различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты были получены для смертности от всех причин после 3 дней приема амфотерицина В – 7,4 % против 13,8 % ($p = 0,671$). Значимость в различиях частоты исходов может быть связана с небольшой выборкой [88].

После пересмотра критериев EORTC/MSG был проведен ретроспективный анализ данных пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или с тяжелой нейтропенией в течение 14 дней, получавших липосомальный амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут для лечения инвазивного плесневого микоза в рамках клинического исследования [89]. Показатели выживаемости через 6 нед для возможных случаев составили 87 %, для вероятных/доказанных – 69 % ($p = 0,009$), через 12 нед – 82 и 58 % соответственно ($p = 0,006$). Данные этого исследования свидетельствуют о лучших результатах лечения при возможной ИГИ по сравнению с вероятной/доказанной ИГИ, что, скорее всего, связано с началом лечения на более ранней стадии, так как возможная ИГИ не требует серологического или микробиологического подтверждения. Более низкая смертность может быть также обусловлена отсутствием микоза у таких пациентов.

Важно отметить, что отсутствие высококачественных доказательств преимуществ в выживаемости, связанных с ранним назначением антимикотической терапии, не следует интерпретировать как свидетельство преимуществ позднего назначения терапии [90]. Низкое качество данных о ценности раннего назначения обусловлено множеством факторов: сложностью регистрации случаев, ограниченной положительной прогностической ценностью тестов, неоднородными популяциями пациентов [90]. Таким образом, отсроченное начало лечения ИГИ может быть связано с увеличением риска смерти, тогда как раннее начало лечения ассоциировано с увеличением частоты благоприятных исходов [91].

Заключение

Инвазивные микозы являются частым осложнением у пациентов с гематологическими заболеваниями. Несмотря на значительную степень настороженности, диагностика ИГИ у гематологических пациентов остается трудной задачей. Клинические проявления часто неспецифичны, а многие диагностические тесты остаются недоступны в реальной практике. Кроме этого, проведение диагностических исследований может быть затруднено ввиду временных ограничений и состояния пациента.

Выделяют 3 подхода к лечению инвазивных микозов, среди которых эмпирический и превентивный представляют стратегии раннего лечения. Выбор подхода зависит от конкретного клинического случая, локальной эпидемиологии, доступности диагностических методов и должен быть индивидуализирован. В условиях ограниченности ресурсов рациональными

представляются раннее назначение терапии препаратом широкого спектра действия пациентам с фебрильной нейтропенией и параллельное проведение диагностических мероприятий в целях установления возбудителя. После получения результатов тестов препарат может быть заменен при необходимости.

В процессе поиска литературы мы обнаружили серьезную нехватку актуальных данных о преимуществах той или иной стратегии лечения у онкогематологических пациентов, что подчеркивает актуальность темы и свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Souza L., Nouér S.A., Morales H. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses* 2021;64:252–6. DOI: 10.1111/MYC.13205
2. Ruchlemer R., Ben-Ami R., Bar-Meir M. et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: an observational study. *Mycoses* 2019;62:1140–7. DOI: 10.1111/MYC.13001
3. Ghez D., Calleja A., Protin C. et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1955–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-11-818286
4. Varughese T., Taur Y., Cohen N. et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis* 2018;67:687. DOI: 10.1093/CID/CYI175
5. Lionakis M.S., Dunleavy K., Roschewski M. et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell* 2017;31:833–43.e5. DOI: 10.1016/J.CCELL.2017.04.012
6. Puerta-Alcalde P., Monzó-Gallo P., Aguilar-Guisado M. et al. Breakthrough invasive fungal infection among patients with haematologic malignancies: a national, prospective, and multicentre study. *J Infect* 2023;87:46–53. DOI: 10.1016/J.JINF.2023.05.005
7. Попова М.О., Рогачева Ю.А. Инвазивные микозы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: результаты систематического обзора, обзора литературы и метаанализа. *Онкогематология* 2023;18(1):101–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120
8. Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Invasive mycoses in patients with hematological malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation: results of a systematic review, literature review and meta-analysis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):101–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-101-120
9. Valentine J.C., Morrissey C.O., Tacey M.A. et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005–2016. *BMC Infect Dis* 2019;19. DOI: 10.1186/S12879-019-3901-Y
10. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7): 19–37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039
11. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023;23:751–61. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00872-6
12. Tsay S.V., Mu Y., Williams S. et al. Burden of candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis* 2020;71:e449–53. DOI: 10.1093/CID/CIAA193
13. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fungi* 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/JOF3040057
14. Henao-Martínez A.F., Corbisiero M.F., Salter I. et al. Invasive pulmonary aspergillosis real-world outcomes: clinical features and risk factors associated with increased mortality. *Med Mycol* 2023;61(8):myad074. DOI: 10.1093/mmy/myad074
15. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241> (accessed: 26.09.2023).
16. Donnelly P.J., Chen S.C., Kauffman C.A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367–76. DOI: 10.1093/CID/CIZ1008
17. Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC. Злокачественные опухоли 2020;10(3s1):39–48. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-10-3S1-39-48
18. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:e1–38. DOI: 10.1016/J.CMI.2018.01.002/ATTACHMENT/8391D917-C74B-49C7-877A-F8E9B9D9FE1F6/MMC1.XLSX
19. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the “missing 50 %” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284–92. DOI: 10.1093/CID/CIT006
20. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7): 9–18. DOI: 10.1111/1469-0691.12038
21. Steinbach W.J., Perfect J.R. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. *J Fungi* 2016;2:5. DOI: 10.3390/JOF2010005
22. Carpio A.L.M., Climaco A. Fungemia Candidiasis. *StatPearls*, 2022.
23. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. 2-е издание. М., 2015. Доступно по: <http://nasci.ru/?id=2269&download=1> (дата обращения 26.09.2023). Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations. 2nd edn. Moscow, 2015. Available at: <http://nasci.ru/?id=2269&download=1> (accessed 09.26.2023).

24. Zhang H., Zhu A. Emerging invasive fungal infections: clinical features and controversies in diagnosis and treatment processes. *Infect Drug Resist* 2020;13:607. DOI: 10.2147/IDR.S237815
25. Rotjanapan P., Chen Y.C., Chakrabarti A. et al. Epidemiology and clinical characteristics of invasive mould infections: A multicenter, retrospective analysis in five Asian countries. *Med Mycol* 2018;56:186–96. DOI: 10.1093/MMY/MYX029
26. Anugulruengkitt S., Trinavarat P., Chantranuwat P. et al. Clinical features and survival outcomes of invasive aspergillosis in pediatric patients at a Medical School in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2016;99:150–8.
27. Fracchiolla N.S., Sciumè M., Orofino N. et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: results from a single-centre study. *PLoS One* 2019;14(5):e0216715. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0216715
28. Arendrup M.C., Andersen J.S., Holten M.K. et al. Diagnostic performance of T2Candida among ICU patients with risk factors for invasive candidiasis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(5):ofz136. DOI: 10.1093/OFID/OFZ136
29. Lamoth F., Clancy C.J., Tissot F. et al. Performance of the T2Candida panel for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):075. DOI: 10.1093/OFID/OFAA075
30. Pini P., Bettua C., Orsi C.F. et al. Evaluation of serum (1 → 3)-β-D-glucan clinical performance: kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors. *Infection* 2016;44:223–33. DOI: 10.1007/S15010-015-0849-8
31. Furfaro E., Giacobbe D.R., Del Bono V. et al. Performance of serum (1,3)-β-D-glucan screening for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2018;61:650–5. DOI: 10.1111/MYC.12787
32. Dichtl K., Seybold U., Wagener J. Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection* 2019;47:217–24. DOI: 10.1007/S15010-018-1224-3
33. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T. et al. Invasive candidiasis in infants and children: recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi* 2019;5:11. DOI: 10.3390/JOF5010011
34. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L. et al. (1–3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(1):44–8. DOI: 10.3109/14767058.2012.722716
35. Smith P.B., Benjamin D.K., Alexander B.D. et al. Quantification of 1,3-β-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the β-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(7):924–5. DOI: 10.1128/COI.00025-07
36. Ferreras-Antolin L., Borman A., Diederichs A. et al. Serum beta-D-glucan in the diagnosis of invasive fungal disease in neonates, children and adolescents: a critical analysis of current data. *J Fungi* 2022;8(12):1262. DOI: 10.3390/JOF8121262/S1
37. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G. et al. Evaluation of the (1,3)-β-D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. *Med Mycol* 2018;56:78–87. DOI: 10.1093/MMY/MYX021
38. Tong T., Shen J., Xu Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive aspergillosis in pediatric patients: a meta-analysis. *Microb Pathog* 2018;118:347–56. DOI: 10.1016/J.MICPATH.2018.03.059
39. Wu Z., Wang L., Tan L. et al. Diagnostic value of galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;99:115274. DOI: 10.1016/J.DIAGMICROBIO.2020.115274
40. Kim R., Koh Y., Shin D.Y. et al. The limited role of serum galactomannan assay in screening for invasive pulmonary aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation recipients on micafungin prophylaxis: a retrospective study. *Blood Res* 2017;52:300–6. DOI: 10.5045/BR.2017.52.4.300
41. Marr K.A., Laverdiere M., Gugel A., Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762–9. DOI: 10.1086/429921
42. Prattes J., Flick H., Prüller F. et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:922–9. DOI: 10.1164/RCCM.201407-1275OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
43. He H., Ding L., Sun B. et al. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care* 2012;16(4):R138. DOI: 10.1186/CC11443/FIGURES/2
44. Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B.J. et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021;72:S121–7. DOI: 10.1093/CID/CIAA1751
45. Driemeyer C., Falci D.R., Hoenigl M. et al. The current state of clinical mycology in Eastern and South-Eastern Europe. *Med Mycol* 2022;60(4):017. DOI: 10.1093/mmy/myac017
46. Salmanton-García J., Hoenigl M., Gangneux J.P. et al. The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: a European Confederation of Medical Mycology survey. *Lancet Microbe* 2023;4:e47–56. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00261-0
47. Ruhnke M., Behre G., Buchheidt D. et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses* 2018;61:796–813. DOI: 10.1111/MYC.12838
48. Kontoyiannis D.P. Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med* 2012;125:S25–38. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2011.10.009
49. Maertens J., Groll A.H., Cordonnier C. et al. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 1):37–43. DOI: 10.1093/JAC/DKQ440
50. Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A. et al. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014;19:1085–119. DOI: 10.3390/MOLECULES19011085
51. Zaragoza R., Pemán J., Salavert M. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1261. DOI: 10.2147/TCRM.S3994
52. Mercier T., Maertens J. Clinical considerations in the early treatment of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl 1):i29–38. DOI: 10.1093/jac/dkx031
53. Denning D.W., Hope W.W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol* 2010;18(5):195–204. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.004
54. Ashley E.S.D., Lewis R., Lewis J.S. et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28–39. DOI: 10.1086/504492
55. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433–44. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2016.152900
56. Lehrnbecher T., Averbuch D., Castagnola E. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021;22:e270–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30725-7
57. Groll A.H., Pana D., Lanternier F. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021;22:e254–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3

58. Lafaurie M., Lapalu J., Raffoux E. et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1191–6. DOI: 10.1111/J.1469-0691.2009.03050.X
59. Walsh T.J., Teppler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391–402. DOI: 10.1056/NEJMOA040446
60. Aoun M. Clinical efficacy of caspofungin in the treatment of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006;44:S363–6. DOI: 10.1080/13693780600860961
61. Garnock-Jones K.P., Keam S.J. Caspofungin: in pediatric patients with fungal infections. *Paediatr Drugs* 2009;11:740–4. DOI: 10.2165/00148581-200911040-00005
62. Клясова Г.А. Место Кандидаса в лечении инвазивных микозов. *РМЖ* 2004;5:335
Klyasova G.A. The place of *Candida* in the treatment of invasive mycoses. *RMZh* = *RMJ* 2004;5:335. (In Russ.).
63. Koh H., Hino M., Ohta K. et al. Empirical voriconazole therapy for febrile neutropenic patients with hematological disorders: a prospective multicenter trial in Japan. *J Infect Chemother* 2013;19:1126–34. DOI: 10.1007/S10156-013-0634-5
64. Jørgensen K.J., Gotzsche P.C., Dalbøge C.S., Johansen H.K. Voriconazole *versus* amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(2):CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub3
65. Strenger V., Farowski F., Müller C. et al. Low penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid following intravenous administration of standard doses. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50(2):272–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.024
66. Brüggemann R.J.M., Alffenaar J.W.C., Blijlevens N.M.A. et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009;48:1441–58. DOI: 10.1086/598327
67. Stemler J., de Jonge N., Skoetz N. et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol* 2022;9:e361–73. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00073-4
68. Takesue Y., Hanai Y., Oda K. et al. Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-Asian and Asian adult patients: consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther* 2022;44:1604–23. DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2022.10.005
69. Park W.B., Kim N.H., Kim K.H. et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55:1080–7. DOI: 10.1093/CID/CIS599
70. Li H., Li M., Yan J. et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;127:495–504. DOI: 10.1111/BCPT.13465
71. Wirth F., Ishida K. Antifungal drugs: an updated review of central nervous system pharmacokinetics. *Mycoses* 2020;63:1047–59. DOI: 10.1111/MYC.13157
72. Eiden C., Peyrière H., Cociglio M. et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63. DOI: 10.1345/APH.1H671
73. Yang L., Wang C., Zhang Y. et al. Central nervous system toxicity of voriconazole: risk factors and threshold — a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist* 2022;15:7475. DOI: 10.2147/IDR.S391022
74. Kanj S.S., Omrani A.S., Al-Abdely H.M. et al. Survival outcome of empirical antifungal therapy and the value of early initiation: a review of the last decade. *J Fungi* 2022;8(11):1146. DOI: 10.3390/JOF8111146
75. Cordonnier C., Pautas C., Maury S. et al. Empirical *versus* preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042–52. DOI: 10.1086/597395
76. Goldberg E., Gafter-Gvili A., Robenshtok E. et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192–203. DOI: 10.1016/J.EJCA.2008.06.040
77. Pagano L., Caira M., Nosari A. et al. The use and efficacy of empirical *versus* pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011;96:1366–70. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2011.042598
78. Wu Y., Yan L., Wang H. et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anaemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:949–54. DOI: 10.1007/S10096-020-04054-9/TABLES/2
79. Uneno Y., Imura H., Makuuchi Y. et al. Pre-emptive antifungal therapy *versus* empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11(11):CD013604. DOI: 10.1002/14651858.CD013604.pub2
80. Zhang M.K., Rao Z.G., Ma T. et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Front Med* 2022;9:952611. DOI: 10.3389/fmed.2022.952611
81. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25–31. DOI: 10.1086/504810
82. Gómez J., García-Vázquez E., Espinosa C. et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002–2005). *Med Clin* 2010;134(1):1–5. DOI: 10.1016/J.MEDCLI.2009.06.066
83. Patel G.P., Simon D., Scheetz M. et al. The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009;16(6):508–11. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181a1afb7
84. Von Eiff M., Roos N., Schulten R. et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341–7. DOI: 10.1159/000196477
85. Puig-Asensio M., Padilla B., Garnacho-Montero J. et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(4):O245–54. DOI: 10.1111/1469-0691.12380
86. Taur Y., Cohen N., Dubnow S. et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):184–90. DOI: 10.1128/AAC.00945-09
87. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503–9. DOI: 10.1086/590004
88. Malhotra P., Makkar A., Guru Murthy G.S. et al. Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia. *Mycoses* 2014;57:110–5. DOI: 10.1111/MYC.12108
89. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54:e449–55. DOI: 10.1111/J.1439-0507.2010.01947.X
90. Cortegiani A., Russotto V., Raineri S.M., Giarratano A. The paradox of the evidence about invasive fungal infection prevention. *Crit Care* 2016;20(1):114. DOI: 10.1186/S13054-016-1284-7
91. Rajendran R., Sherry L., Deshpande A. et al. A prospective surveillance study of candidaemia: epidemiology, risk factors, antifungal treatment and outcome in hospitalized patients. *Front Microbiol* 2016;7:20266. DOI: 10.3389/FMICB.2016.00915/BIBTEX

Благодарность. Статья подготовлена с помощью группы MAG (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

Acknowledgment. The article was prepared with the help of the MAG group (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) represented by Yakov Pakhomov and Irina Bode.

Вклад авторов

С.С. Андреев, Г.О. Бронин, Н.Ю. Епифанова, О.П. Козлова, Е.А. Пристанскова, С.Н. Хостелиди, О.В. Шадрикова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, редактирование финального текста статьи.

Все авторы указаны в алфавитном порядке. Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

S.S. Andreev, G.O. Bronin, N.Yu. Epifanova, O.P. Kozlova, E.A. Pristanskova, S.N. Khostelidi, O.V. Shadrivova: article writing, review of publications on the article topic, data analysis, article editing.

All authors are listed in alphabetical order. All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Г.О. Бронин / G.O. Bronin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Н.Ю. Епифанова / N.Yu. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

О.П. Козлова / O.P. Kozlova: <https://orcid.org/0000-0002-2467-4945>

Е.А. Пристанскова / E.A. Pristanskova: <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

С.Н. Хостелиди / S.N. Khostelidi: <https://orcid.org/0000-0001-5794-5396>

О.В. Шадрикова / O.V. Shadrivova: <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Сбор материала и подготовка статьи были выполнены с помощью группы MAG (MedicalAdviser's Group, <http://mdwrt.com>) при финансовой поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Funding. Data collection and article writing were carried out with the help of the MAG group (MedicalAdviser's Group, <http://mdwrt.com>) with the financial support of Gilead Sciences Russia LLC.