

Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы

Ю.В. Диникина^{1,2}, О.В. Шадринова³, М.Б. Белогурова^{1,2}, С.М. Игнатьева³, Т.С. Богомолова³, Н.Н. Клишко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;
Россия, 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Представлен клинический случай инвазивного кандидоза, вызванного *Candida albicans*, у 13-летней пациентки с саркомой Юинга, получавшей интенсивную комбинированную химиотерапию согласно протоколу EWING 2008 и антифунгальную профилактику. Наиболее значимыми факторами риска были повторные эпизоды химиоиндуцированного агранулоцитоза, мультифокальная колонизация грибами рода *Candida*, длительное стояние центрального венозного катетера, комбинированная антибактериальная терапия (>10 дней), парентеральное питание. Несмотря на проводимую антифунгальную профилактику и последующую антимикотическую терапию, летальный исход ассоциирован с прогрессирующим течением инвазивного кандидоза. Мы проанализировали данные литературы по частоте инвазивного кандидоза у детей с саркомой Юинга и случаи «прорывного» инвазивного кандидоза при онкологических заболеваниях у детей.

Ключевые слова: дети, онкология, саркома Юинга, химиотерапия, кандидоз, инвазивный микоз, эхинокандины, антифунгальная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Шадринова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы. Онкогематология 2019;14(4):59–66.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66

Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review

Yu. V. Dinikina^{1,2}, O. V. Shadrivova³, M. B. Belogurova^{1,2}, S. M. Ignatyeva³, T. S. Bogomolova³, N. N. Klimko³

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russia;

³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 1/28 Sant'yago-de-Kuba St., Saint-Petersburg 194291, Russia

We presented clinical case of invasive candidiasis in 13 years old girl with Ewing's sarcoma during intensive treatment with combined chemotherapy according EWING 2008 protocol. The most significant risk factors were recurrent chemotherapy induced neutropenia gr IV, multifocal *Candida* colonization, prolonged central venous catheter use, combined antibiotic therapy in the previous >10 days, parenteral nutrition. In spite of provided prophylaxis and antifungal therapy patient died because of progression of invasive candidiasis. We analyzed literature data on frequency of invasive candidiasis in children with Ewing's sarcoma and cases of breakthrough candidiasis in pediatric malignancies.

Key words: children, oncology, Ewing's sarcoma, chemotherapy, candidiasis, invasive mycosis, echinocandins, antifungal therapy

For citation: Dinikina Yu. V., Shadrivova O. V., Belogurova M. B. et al. Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):59–66. (In Russ.).

Введение

За последние годы были интенсифицированы режимы противоопухолевой терапии и внедрены методы высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга солидных новообразований, в том числе опухолей центральной нервной

системы, саркомы костей и мягких тканей, нейробластомы, что позволило достичь значимого прогресса в результатах лечения данной когорты больных [1, 2]. Но повышение интенсивности противоопухолевой терапии может сопровождаться повышением инфекционно-опосредованной летальности [1, 2].

Случаи инвазивных микозов (ИМ) при терапии солидных опухолей у детей описываются как спорадические и, по данным зарубежных эпидемиологических исследований, в среднем составляют 4,6 (0,5–12) %, при этом частота инвазивного кандидоза (ИК) – 1,6 % [3, 4]. Основным фактором риска ИМ у пациентов с неонкогематологическими заболеваниями является постцитостатическая аплазия кроветворения, степень и длительность которой определяется объемом проводимой химиотерапии [5–7]. Следует подчеркнуть нередкую недооценку риска ИМ у пациентов с солидными опухолями, что влечет за собой позднюю диагностику, неверную трактовку результатов проведенного обследования и позднюю антифунгальную терапию, что ухудшает результаты лечения [5]. Летальность при ИК у иммуносупрессированных пациентов может достигать 60 % [8, 9]. Отсутствие своевременного контроля над грибковой инфекцией приводит к вынужденному увеличению межкурсовых интервалов и значительно повышает риски прогрессирования/рецидива онкологического заболевания [5]. Кроме этого, остается актуальной проблема «прорывных» ИМ, т. е. развившихся на фоне антифунгальной профилактики [10].

Материалы и методы

Постцитостатические осложнения химиотерапии оценивали согласно критериям СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 (2017). Для постановки диагноза ИК использовали критерии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [11]. Лабораторная диагностика ИК включала микроскопию и посев биологических сред (кровь, моча, кал). Определение чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам осуществляли на основании стандарта EUCAST [12]. Проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, придаточных пазух, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Проанализировали данные научной литературы за 18-летний период с 1990 г. по декабрь 2018 г., посвященной случаям ИК у больных саркомой Юинга (СЮ), а также случаям «прорывного» ИК у детей с онкологическими заболеваниями.

Клинический случай

Пациентка, 13 лет, фоновое заболевание: СЮ с поражением тел Th6–Th8 позвонков с интратекральным распространением, T3NXM0.

Анамнез онкологического заболевания с момента появления первых симптомов составил 4 мес, при этом клиническая картина манифестировала с болевого синдрома в межлопаточной области. Неврологическая симптоматика прогрессировала появлением непроизвольного мочеиспускания, нижнего парапареза. По данным магнитно-резонансной томографии диагностировано новообразование тел Th6–Th8 позвонков с интратекральным

распространением, компрессионный перелом Th7. С учетом распространения опухоли была выполнена трепанобиопсия образования, по результатам гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований поставлен диагноз СЮ. При стадировании метастатического распространения опухоли не выявлено.

Пациентка была госпитализирована в отделение детской онкологии в тяжелом состоянии, обусловленном наличием неврологических осложнений основного заболевания (нижняя параплегия, нейрогенный мочевой пузырь), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, нутритивной недостаточности. Согласно рекомендациям протокола EWING 2008 инициирована индукционная комбинированная химиотерапия по схеме VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид). С учетом предстоящего объема терапии пациентке выполнена постановка периферически-имплантируемого центрального венозного катетера (ЦВК).

Осложнениями 1-го курса химиотерапии были постцитостатическая миелосупрессия IV степени, фебрильная нейтропения, гастроинтестинальные осложнения (стоматит, кандидозный эзофагит, нейтропенический энтероколит). Течение эзофагита сопровождалось выраженным болевым синдромом, что потребовало использования опиоидных анальгетиков. По результатам фиброгастроскопии диагностировали поражение слизистой оболочки пищевода от средней до нижней трети с наличием циркулярно расположенных сливных линейных эрозий, покрытых рыхлым «творожистым» налетом. При посевах со слизистой оболочки полости рта и пищевода выделили *Candida albicans*. При посевах биологического материала (кровь, кал, моча) возбудителей не выявили. На фоне комбинированной противомикробной терапии (меронем, амикацин, ванкомицин, флуконазол 6 мг/кг/сут внутривенно) и сопроводительного лечения (стимуляция лейкопоза, заместительные гемотрансфузии, инфузионная терапия, частичное парентеральное питание) достигнуто восстановление гемопоэза и разрешение инфекционных осложнений. Последующие 2 курса программной химиотерапии сопровождалось развитием постцитостатической аплазии кроветворения III–IV степени, фебрильной нейтропении IV степени, стоматита III–IV степени, нейтропенического энтероколита II–III степени (без верификации возбудителя), что потребовало возобновления комбинированной антимикробной терапии.

Средняя длительность нейтропении IV степени (абсолютное число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) за период 3 курсов химиотерапии составила 9,6 дня.

В периоды постцитостатического агранулоцитоза пациентка получала противогрибковую профилактику флуконазолом (400 мг/сут перорально), начало приема – через 24 ч после завершения химиотерапии, окончание – за сутки до начала следующего курса противоопухолевой терапии (для снижения вероятности межлекарственных взаимодействий с винкристином).

В дни межкурсового интервала был проведен аферез периферических стволовых клеток (обсуждали проведение последующей ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток). По данным магнитно-резонансной томографии в динамике выявили значимый регресс опухоли, планировали продолжение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением.

После 4-го курса химиотерапии на 8-е сутки развилась постцитостатическая миелосупрессия IV степени с фебрильной нейтропенией и последующим развитием гастроинтестинальных осложнений (стоматит IV степени, эзофагит и энтероколит), вульвовагинита, цистита и перианального дерматита. При регулярных посевах биологического материала (кал, моча, перианальная область) выделили *Enterococcus faecium* с сохраненной чувствительностью *in vitro* к используемым антибиотикам. Эндоскопическое исследование в целях оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выполняли в связи с тяжестью состояния девочки, риском развития вероятных осложнений манипуляции. Пациентка получала массивную антибактериальную терапию с постепенной эскалацией дозы (меропенем, амикацин, линезолид, полимиксин В), в качестве сопроводительного лечения — заместительные гемотрансфузии, частичное парентеральное питание, стимуляцию лейкопоза. С учетом сохраняющейся фебрильной лихорадки на фоне противомикробной терапии широкого спектра действия для эмпирической антимикотической терапии был назначен микафунгин в дозе 3 мг/кг/сут. К 22-му дню курса химиотерапии отсутствовали признаки восстановления гемопоэза, что послужило показанием к проведению трансфузии периферических стволовых клеток ($6,8 \times 10^6$ /кг массы тела пациентки).

На фоне проводимого лечения по данным лабораторной диагностики отмечалась диссоциация маркеров системного воспаления, характеризующаяся прогрессирующим нарастанием уровня С-реактивного белка и стабильными показателями прокальцитонинового теста, сохранялась фебрильная лихорадка, признаков полиорганной недостаточности не было. По данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования диагностировать очаг инфекции не удалось. С учетом отсутствия положительной динамики на фоне широкого спектра проводимой антибактериальной и антимикотической терапии и отсутствия верификации возбудителя эмпирически был назначен липосомальный амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут. На 10-е сутки после проведения трансфузии периферических стволовых клеток отмечено восстановление лейкопоза с нормализацией абсолютного числа нейтрофилов. По данным микробиологического мониторинга (на фоне терапии микафунгином) при посеве крови из ЦВК и периферической вены получен рост *S. albicans*, из влагалища — *Candida krusei*. Пациентке была выполнена замена ЦВК. По результатам чувствительности к антимикробным препаратам с использованием метода

EUCAST диагностированы высокие значения минимальной подавляющей концентрации для флуконазола (256 мкг/мл), анидулафунгина (0,12 мкг/мл), микафунгина (0,06 мкг/л), что может свидетельствовать о сниженной чувствительности [12] к указанным препаратам. Минимальные подавляющие концентрации для амфотерицина В и вориконазола составили 0,5 и 0,25 мкг/мл соответственно.

Несмотря на проводимое лечение, восстановление абсолютного числа нейтрофилов, в течение 3 сут после эскалации антифунгальной терапии отмечалось стремительное ухудшение состояния пациентки с прогрессирующей полиорганной недостаточностью и летальным исходом. В связи с отказом родителей аутопсию не проводили.

Обсуждение

Злокачественные опухоли костей составляют 3–5 % всех онкологических заболеваний у детей в возрасте до 18 лет, при этом наиболее частыми являются остеосаркома (51 %) и СЮ (45,9 %) [13]. На сегодняшний день при СЮ показано комплексное лечение с включением неoadъювантной комбинированной химиотерапии, операции, адъювантной химиотерапии, использованием режимов ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга (опционально) и лучевой терапии, что позволяет достигать 5-летней общей выживаемости у 60–70 % пациентов с локализованными стадиями заболевания. Общая длительность 1-й линии терапии может варьировать от 8–9 мес до 1,5 лет в зависимости от стадии заболевания, переносимости и ответа на проводимое лечение [13, 14].

Ведущими осложнениями интенсификации режимов противоопухолевой терапии при СЮ являются нейтропения и ассоциированные с ней инфекционные заболевания, включая ИМ [14]. Согласно данным литературы медиана времени до развития ИМ составляет 6,2 (0,6–20) мес [14–16]. В исследовании V. Ridoла и соавт. имеются указания на более короткий период от начала противоопухолевой терапии до развития ИК, составляющий 2 мес [17].

К. Czyzewski и соавт. по результатам ретроспективного мультицентрового когортного исследования пациентов со злокачественными новообразованиями костей показали 7,15-кратное увеличение рисков инфекционных осложнений у детей с СЮ в сравнении с остеосаркомой преимущественно за счет бактериальных инфекций, при этом кумулятивная частота ИМ составила 7,1 % (77,8 % vs 22,2 % при СЮ и остеосаркоме соответственно) [14]. Случаи ИК составили 33,3 %, при этом все из них зарегистрированы в группе больных СЮ и были ассоциированы с *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr* и *Candida* spp. [14]. В ретроспективном многоцентровом австралийском исследовании ИК составил 43,1 % всех ИМ у детей за 10-летний период. В 12,5 % зарегистрированных

ИМ фоновыми заболеваниями были солидные опухоли, наиболее частыми – нейробластома (5,3 %), саркомы (2,5 %) и опухоли центральной нервной системы (1,5 %) [18].

Частота ИМ у пациентов со злокачественными новообразованиями костей (7,1 %) при использовании стандартных режимов химиотерапии ниже по сравнению с таковой в когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями (13–43 %), но значимо выше, чем у больных лимфомой Ходжкина (1,8 %). Следует подчеркнуть, что использование ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в терапии СЮ может повышать риск возникновения ИМ до 17,1 % [19].

При проведении поиска литературы выявили немногочисленные описания ИК у пациентов детского возраста с СЮ, получавших противоопухолевую терапию (табл. 1).

Следует отметить, что у пациентов с солидными опухолями, в том числе с СЮ, преобладающими патогенами ИК являются *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *C. krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* [15, 18, 20–22] и в ряде исследований подчеркивается доминирование видов не-*albicans* [18, 23]. В исследовании J.J. Hawkshead и соавт. показано повышение частоты *C. albicans*-ассоциированных случаев ИК у пациентов, получающих противоопухолевую терапию при ряде негематологических заболеваний (СЮ, злокачественные новообразования периферических нервов), однако риск диссеминации инфекции возрастал при инфицировании *C. tropicalis* и другими не-*albicans*-штаммами [24].

Основными факторами риска ИК у детей с солидными опухолями являются персистирующая глубокая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ≤ 500 кл/мкл в течение ≥ 5 –10 дней), нарушение целостности слизистых оболочек, наличие ЦВК, предшествующая антибактериальная терапия широкого спектра действия, полное парентеральное питание ≥ 14 дней [17, 20, 25–28], а также колонизации слизистых оболочек грибами рода *Candida* [22].

По данным литературы, профилактическое использование антифунгальных препаратов приводит к снижению риска возникновения ИМ, особенно у пациентов с гемобластомами [5, 29, 30]. Согласно рекомендациям ESCMID у детей с онкологическими заболеваниями при низком риске вызванных плесневыми грибами ИМ возможно использование флуконазола (8–12 мг/кг/сут, А-1). Другими схемами антифунгальной терапии (А-1) являются применение вориконазола (≥ 2 лет) или микафунгина [31]. Тем не менее за последнее время отмечается снижение эффективности флуконазола у пациентов данной группы ввиду возрастающей резистентности *Candida* spp. [24, 27], что может быть показанием для применения микафунгина [31–33].

Согласно рекомендациям ESCMID препаратами выбора (А-1) для эмпирической антифунгальной терапии являются липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут), каспофунгин (нагрузочная доза – 70 мг/м²/сут, терапевтическая – 50 мг/м²/сут) или микафунгин (2–4 мг/кг/сут). Лечение кандидемии согласно рекомендациям ESCMID и IDSA у пациентов с нейтропенией включает использование

Таблица 1. Анализ данных литературы по случаям инвазивного кандидоза у детей с саркомой Юинга

Table 1. Reported data of invasive candidiasis in children with Ewing sarcoma

Автор Author	Возраст, лет/пол Age, years/gender	ВДХТ с аутоТКМ HDCT with autoBMT	Возбудитель Pathogen	Лечение Treatment	Исход Outcome
И. В. Маркова и соавт. [34] I. V. Markova et al. [34]	5/женский 5/female	Да Yes	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Е. Adamkiewicz-Drozynska и соавт. [5] E. Adamkiewicz-Drozynska et al. [5]	14/женский 14/female	Да Yes	<i>Candida glabrata</i>	Каспофунгин Позаконазол Амфотерицин В Caspofungin Posaconazole Amphotericin B	Смерть Death
S. Kim и соавт. [16] S. Kim et al. [16]	13/мужской 13/male	Нет No	<i>Candida tropicalis</i>	Итраконазол Itraconazole	Выздоровление Convalescence
M. D. Muro и соавт. [35] M. D. Muro et al. [35]	9/женский 9/female	Нет No	<i>Candida haemulonii</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Выздоровление Convalescence
Н. Yera и соавт. [15] H. Yera et al. [15]	16/женский 16/female	Да Yes	<i>C. tropicalis Candida krusei</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Нет данных No data

Примечание. ВДХТ – высокодозная химиотерапия; аутоТКМ – аутологичная трансплантация костного мозга.

Note. HDCT – high-dose chemotherapy; autoBMT – autologous bone marrow transplantation.

эхинокандинов (А-1) и липидной формы амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут, А-1) [31, 36]. У клинически стабильных пациентов при достижении эффекта в качестве деэскалации терапии возможно использование вориконазола или флуконазола (6 мг/кг/сут). Минимальная длительность терапии составляет 14 дней после достижения эрадикации *Candida* spp. из кровотока и разрешения нейтропении.

Актуальной проблемой являются «прорывные» ИМ у получающих системную антифунгальную терапию пациентов. Эксперты MSG-ERC и ЕСММ определили «прорывные» ИМ как любой случай ИМ, развившийся на фоне проводимой антифунгальной терапии, включая инфекции с устойчивым к используемым противогрибковым лекарственным средствам возбудителем. Время возникновения «прорывных» ИМ определено как появление первого относящегося к инфекции клинического и/или радиологического симптома и/или получение микологического подтверждения [10]. По данным М. Lai и соавт., медиана времени от начала противогрибковой терапии до дебюта «прорывного» ИК составляет 37 (3–114) дней [37]. Предрасполагающие факторы «прорывного» ИМ можно разделить на ятрогенные, относящиеся к пациенту и виду патогена [10].

В ряде публикаций представлены связанные с резистентными *Candida* spp. к азолам и эхинокандинам случаи «прорывного» ИК, возникших на фоне антифунгальной профилактики и эмпирической терапии [5, 28, 38, 39]. Согласно данным литературы частота резистентности *Candida* spp. к эхинокандинам варьирует от 0 до 2,8 % [40, 41], у *C. albicans* устойчивость выявляют очень редко [40].

Посвященные проблеме «прорывного» ИК у детей с онкологическими заболеваниями публикации немногочисленны [37–39, 42, 43], при этом следует отметить, что основной фоновой патологией были гемобластозы (табл. 2).

В исследовании А. Pasqualotto и соавт. частота «прорывного» ИК составляет 10,5 %, при этом большая часть эпизодов ассоциирована со штаммами *C. не-albicans*, а в первую очередь – с *C. parapsilosis* [43]. Авторы отмечают такие факторы риска, как мукозит, длительное использование антибиотиков широкого спектра действия, инвазивные медицинские манипуляции, при этом вклад ЦВК остается до конца не изученным [43]. В исследовании М. Lai и соавт. к независимым факторам риска ПК отнесены предшествующая терапия азолами, нейтропения и рецидивирующие эпизоды кандидемии [37].

Таблица 2. Публикации о случаях «прорывного» инвазивного кандидоза у детей с онкологическими заболеваниями

Table 2. Reported data of breakthrough invasive candidiasis in children with malignancies

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Фоновое заболевание Background disease	Возбудитель Pathogen	Лечение Treatment	Исход Outcome
Y. Chong и соавт. [39] Y. Chong et al. [39]	2	5 и 7 5 and 7	Лимфома Лейкоз Lymphoma Leukemia	<i>Candida tropicalis</i>	Микафунгин Вориконазол Micafungin Voriconazole	Смерть по причине основного заболевания Death due to primary disease
T. Funaki и соавт. [42] T. Funaki et al. [42]	2	11 и 15 11 and 15	Апластическая анемия Лейкоз Aplastic anemia Leukemia	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida</i> spp (без идентификации) (without identification)	Флуконазол Амфотерицин В Fluconazole Amphotericin B	Смерть Death
M. Lai и соавт. [37] M. Lai et al. [37]	11	Нет данных No data	Гематологические заболевания Солидные опухоли Hematological diseases Solid tumors	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
M. Nucci и соавт. [38] M. Nucci et al. [38]	4	16	Лимфома/лейкоз Lymphoma/leukemia	<i>Candida albicans</i> <i>C. parapsilosis</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Смерть – 2 Живы – 2 Death – 2 Alive – 2
A. Pasqualotto и соавт. [43] A. Pasqualotto et al. [43]	2	2 и 3 2 and 3	Герминогенно- клеточная опухоль Germ cell tumor	<i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i>	Амфотерицин В Amphotericin B	Живы Alive

Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями сопряжен с высокой летальностью — до 54 % [9, 12, 14, 21, 24, 27, 44]. Ряд исследователей отмечают увеличение риска летального исхода в случае ИК, вызванных штаммами *C. albicans*, по сравнению с видами не-*albicans* [9, 21, 29, 45]. Противоположные данные продемонстрированы в работах других авторов, отмечающих агрессивное течение ИК, вызванного *Candida glabrata* и *C. tropicalis* [5, 24, 39]. Уровень летальности у пациентов с «прорывным» ИК составляет от 36,6 до 55,0 % [43, 46]. Обсуждается необходимость более агрессивного лечения «прорывного» ИК [37], однако контролируемых исследований пока не было проведено.

Заключение

Интенсификация режимов химиотерапии у пациентов с солидными опухолями приводит к возник-

новению факторов рисков развития ИК: агранулоцитозу, нарушению целостности слизистых оболочек, длительному применению ЦВК, повторной антибактериальной терапии, длительному парентеральному питанию.

Все пациенты с солидными опухолями в периоды длительного постцитостатического агранулоцитоза (>10 дней) нуждаются в проведении антифунгальной профилактики.

При высокой резистентности *Candida* spp. к флуконазолу у пациентов с нейтропенией в качестве первичной профилактики ИК целесообразно использование эхинокандинов.

При профилактическом применении антимикотиков следует учитывать риск развития «прорывного» ИК, что обусловлено появлением резистентных к азолам и эхинокандинам штаммов *Candida* spp.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Craft A.W. Childhood cancer – mainly curable so where next? Acta Paediatr 2000;89(4):386–92. DOI: 10.1080/080352500750028041.
- Alexander S., Pole J., Gibson P. et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. Lancet Oncol 2015;16(16):e604–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7.
- Groll A., Castagnola E., Cesaro S. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in pediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol 2014;15(8):e327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
- Zirke J., Klinker H., Kuhn A. et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. Med Mycol 2012;50(1):50–5. DOI: 10.3109/13693786.2011.587211.
- Adamkiewicz-Drozynska E., Bien E., Ploszynska A. Invasive fungal infection in a child with Ewing's sarcoma. Onco Rev 2017;1(25):A38–43. DOI: 10.5604/01.3001.0009.7393.
- Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных. Онкогематология 2019;14(1):40–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-40-48. [Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B. et al. Invasive aspergillosis in children and adolescents with solid tumors: clinical cases and registry analysis. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):40–8. (In Russ.)].
- Choi Y.B., Yi E.S., Kang J.M. et al. Infectious complications during tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for children with high-risk or recurrent solid tumors. PLoS ONE 2016;11(9):e0162178. DOI: 10.1371/journal.pone.0162178.
- Zaoutis T.E., Argon J., Chu J. et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005;41(9):1232–9. DOI: 10.1086/496922.
- Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R. et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: Implications for prevention. Clin Infect Dis 2010;51(5):e38–45. DOI: 10.1086/655698.
- Cornely O.A., Hoenigl M., Lass-Flörl C. et al. Defining breakthrough invasive fungal infection – position paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Mycoses 2019;62(9):716–29. DOI: 10.1111/myc.12960.
- De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660.
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018–03. 206 с. [Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations “Determination of microorganisms sensitivity to antimicrobial agents”, 2018–03 version. 206 p. (In Russ.)].
- Kaatsh P., Strothotte J., Becker C. et al. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. Acta Oncol 2016;55(9–10):1145–51. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1195509.
- Czyzewski K., Galazka P., Zalas-Wieczek P. et al. Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. Infect Drug Resist 2019;12:1471–80. DOI: 10.2147/IDR.S199657.
- Yera H., Poulain D., Lefebvre A. et al. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. J Clin Pathol 2004;57(2):196–8. DOI: 10.1136/jcp.2003.9340.
- Kim S.Y., Lim J.S., Kim D.H. et al. Candida tropicalis arthritis of the elbow

- in a patient with Ewing's sarcoma that successfully responded to itraconazole. *Korean J Pediatr* 2011;54(9):385–8. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.9.385.
17. Ridola V., Chachaty E., Raimondo G. et al. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(4):332–7. DOI: 10.1002/pbc.10452.
 18. Barlett A., Cann M., Yeoh D. et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(4):e27564. DOI: 10.1002/pbc.27564.
 19. Styczynski J., Czyzewski K., Wysocki M. et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicenter nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(2):179.e1–10. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.017.
 20. El-Mahallawy H.A., Attia I., Ali-El-Din N.H. et al. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol* 2002;51(7):601–5. DOI: 10.1099/0022-1317-51-7-601.
 21. Celebi S., Hacimustafaoglu M., Ozdemir O., Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008;51(3):248–57. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01464.x.
 22. Alberth M., Majoros L., Kovalecz G. et al. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res* 2006;12(4):237–41. DOI: PAOR.2006.12.4.0237.
 23. Pana Z., Roilides E., Warris A. et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1093/jpids/pix046.
 24. Hawkshead J.J. 3rd, Van Dyke R.B., Hassig S.E. et al. Species-based comparison of disease severity and risk factors for disseminated *Candida* infections in pediatric patients. *Infect Drug Resist* 2016;9:59–70. DOI: 10.2147/IDR.S102490.
 25. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1092–7. DOI: 10.1002/pbc.23005.
 26. Mullen C., Ei-Baki H., Samir H. et al. *Non-albicans Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11(5):321–5. DOI: 10.1007/s00520-003-0453-9.
 27. Doring M., Eikemeier M., Cabanillas Stanchi K. et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(6):1189–200. DOI: 10.1007/s10096-015-2340-y.
 28. Carr A., Berhe M., Colley P. Risk factors for Candidemia as Compared with patients with negative blood cultures placed on empiric micafungin. OFID, Poster abstracts 2017;4(1):S79.
 29. Hirano R., Sakamoto Y., Kitazawa J. et al. Epidemiology, practice patterns, and prognostic factors for candidemia; and characteristics of fourteen patients with breakthrough *Candida* bloodstream infections: a single tertiary hospital experience in Japan. *Infect Drug Resist* 2018;11:821–33. DOI: 10.2147/IDR.S156633.
 30. Robenshtok E., Gafter-Gvili A., Goldberg E. et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5471–89. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3851.
 31. Hope W., Castagnola E., Groll A. et al. ESCMMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):38–52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
 32. Pfeiffer C., Garcia-Effron G., Zaas A. et al. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010;48(7):2373–80. DOI: 10.1128/JCM.02390-09.
 33. Mehta P., Vinks A., Filipovich A. et al. Alternate-day micafungin antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1458–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.002.
 34. Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О. и др. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(2):53–8. [Markova I.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O. and others. Invasive candidiasis/candidaemia in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics 2019;18(2):53–8. (In Russ.)].
 35. Muro M.D., Motta F., Burger M. et al. Echinocandin resistance in two *Candida haemulonii* isolates from pediatric patients. *J Clin Mycol* 2012;50(11):3783–5. DOI: 10.1128/JCM.01136-12.
 36. Pappas P., Kauffman C., Andes D. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
 37. Lai M.Y., Hsu J.F., Chu S.M. et al. Breakthrough candidemia in children: clinical and microbiological characteristics, therapeutic strategies and impact on outcomes. *Future Microbiol* 2017;6:695–705. DOI: 10.2217/fmb-2016-0223.
 38. Nucci M., Colombo A.L., Spector N. Breakthrough candidemia in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:275–6.
 39. Chong Y., Shimoda S., Yakushiji H. et al. Fatal candidemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematological malignancies. *J Infect Chemother* 2012. DOI: 10.1007/s10156-012-0412-9.
 40. Park M., Park J., Song D. et al. First case of echinocandin-resistant *Candida albicans* in Korea. *Ann Lab Med* 2017;37(6):556–8. DOI: 10.3343/alm.2017.37.6.556.
 41. Fraser M., Borman A., Thorn R., Lawrance L. Resistance to echinocandin antifungal agents in the United Kingdom in clinical isolates of *Candida glabrata*: Fifteen years of interpretation and assessment. *Medical Mycology* 2019;0:1–8. DOI: 10.1093/mmy/myz053.
 42. Funaki T., Miyairi I. Breakthrough candidemia in children on micafungin. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(12):1258–60. DOI: 10.1097/INF.0000000000002020.
 43. Pasqualotto A.C., Nedel W.L., Machado T.S., Severo L.C. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidemia. *J Infect* 2006;52:216–22. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.04.020.
 44. Breda G., Tuon F., Meis J. et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: a 5-year retrospective study. *Medical Mycology* 2017;0:1–10. DOI: 10.1093/mmy/myx077.
 45. Weinberger M., Leibovici L., Perez S. et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with *nonalbicans Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect* 2005;61(2):146–54. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.02.009.
 46. Krcmery V., Laho L., Huttova M. et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol* 2002;51:110–6. DOI: 10.1099/0022-1317-51-2-110.

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, описание клинического случая, написание текста рукописи;

О.В. Шадринова: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;

С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова: получение данных для анализа;

Н.Н. Климко: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: reviewing of publications on the article's topic, obtaining data for analysis, clinical case description, article writing;

O.V. Shadrivova: study design development, analysis of the obtained data, article writing;

M.B. Belogurova: scientific analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of an article;

S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova: obtaining data for analysis;

N.N. Klimko: study design development, analysis of the obtained data, scientific editing of an article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Диникина/Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

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

М.Б. Белогурова/M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.