

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У ДЕТЕЙ

Н.Н. Клишко, О.П. Козлова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Invasive candidiasis in children

N.N. Klimko, O.P. Kozlova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Распространенность инвазивного кандидоза в педиатрических стационарах составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных, в отделениях реанимации и интенсивной терапии – от 3,5 до 7 случаев на 1000, при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 2,9%. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития инвазивного кандидоза варьирует от 21 до 56 дней, в отделениях реанимации и интенсивной терапии превышает 15 суток. Знание факторов риска (пребывание в отделениях реанимации и интенсивной терапии ≥ 15 дней, применение антибактериальных лекарственных средств и парентерального питания, активное злокачественное новообразование и пр.) позволяет выявить пациентов с высоким (10–46%) риском развития инвазивного кандидоза. *Candida albicans* остается ведущим возбудителем инвазивного кандидоза у детей, но увеличилось количество инфекций, вызванных не-*albicans Candida spp.* и отмечен рост устойчивости возбудителей инвазивного кандидоза к азольным антимикотикам. Основной клинический вариант инвазивного кандидоза у детей – кандидемия, возможно поражение центральной нервной системы, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз. Посев крови (основной метод лабораторной диагностики инвазивного кандидоза) отличается низкой чувствительностью и требует длительного времени. Методы некультуральной диагностики ИК (определение 1,3- β -D-глюкана, маннана и антиманнанных антител, T2 *Candida*) у детей изучены недостаточно. Основные препараты для лечения инвазивного кандидоза у детей – эхинокандины (анидулафунгин и пр.), кроме того, необходима замена центрального венозного катетера. Общая летальность педиатрических пациентов в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза составляет от 37% до 44%.

Ключевые слова: анидулафунгин, инвазивный кандидоз, эхинокандины, *Candida*.

Введение

Инвазивный кандидоз (ИК) – наиболее распространенный инвазивный микоз у детей разных возрастных групп. В последние десятилетия

Abstract

The prevalence of invasive candidiasis (IC) in pediatric hospitals is from 4,3 to 15,2 per 10,000 hospitalized, in ICU – from 3,5 to 7 cases per 1,000, with HSCT – 2,9%. The average length of stay of a patient in the hospital before the development of IC varies from 21 to 56 days, in the ICU – more than 15 days. Knowledge of risk factors (ICU stay for ≥ 15 days, use of antibacterial drugs and parenteral nutrition, active malignant neoplasm, etc.) makes it possible to identify patients with a high (10-46%) risk of developing IC. *Candida albicans* remains the leading causative agent of IC in children, but infections with non-*albicans Candida spp.* have increased and an increase in the resistance of IC pathogens to azole antimicrobials was noted. The main clinical variant of IC in children is candidemia, other forms include the central nervous system, abdominal organs, eyes, heart, bones and joints, kidneys, skin and subcutaneous tissue involvement, as well as chronic disseminated (hepatolienal) candidiasis. Blood culture, the main method of laboratory diagnostics of IC, is characterized by low sensitivity and requires a long time. Methods of non-cultural diagnostics of IC (1,3- β -D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, T2 *Candida* etc) in children have not been sufficiently studied. The main drugs for the treatment of IC in children are echinocandins (anidulafungin, etc.), and CVC removal/replacement is necessary. The overall mortality rate in pediatric patients within 30 days after the diagnosis of IC is 37% to 44%.

Key words: anidulafungin, *Candida*, echinocandins, invasive candidiasis.

Candida spp. занимают второе место среди возбудителей внутрибольничных катетер-ассоциированных инфекций кровотока у детей [1, 2]. Факторы риска, клинические симптомы ИК у детей

старшего возраста похожи на таковые у взрослых, у новорожденных – уникальны [3, 4]. Летальность при ИК у пациентов педиатрического профиля составляет 37–44% [4, 5], у новорожденных – 43–54% [1, 4, 5]. Публикации, посвященные инвазивному кандидозу у детей, немногочисленны, отечественные – единичны.

Материалы и методы

Был проведен обзор литературы баз данных PubMed, Embase, DVIU, Cochrane library и Web of Science. В поиске использовали ключевые слова: инвазивный кандидоз, кандидемия, нейтропения, иммуносупрессия, педиатрия, триазолы, эхинокандины, Candida.

Распространенность и время возникновения инвазивного кандидоза у детей

По данным европейских исследований, частота ИК у педиатрических пациентов составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных [3]. При этом частота ИК у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) колеблется от 3,5 до 7 случаев на 1000 госпитализированных [6]. В нашей стране изучили ИК у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При анализе результатов проведенных в 2009–2016 гг. 754 ТГСК (494 аллогенных (алло-ТГСК) и 260 аутологичных (ауто-ТГСК) частота ИК составила 2,9%: после алло-ТГСК – 3%, ауто-ТГСК – 2,7% [7].

Инвазивный кандидоз у детей, как правило, является внутрибольничной инфекцией. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития ИК варьирует от 21 до 56 дней, в ОРИТ – превышает 15 суток [8–11]. Медиана срока развития ИК после алло-ТГСК составила 63 дня (4–243), ауто-ТГСК – 12 дней (3–20) [7]. Установлено, что развитие ИК у пациента увеличивает продолжительность пребывания его в стационаре на 15,8% [3].

Факторы риска развития инвазивного кандидоза у детей

В педиатрии ИК обычно возникает после длительного пребывания в ОРИТ, хирургического вмешательства и трансплантации органов и тканей, при использовании центрального венозного катетера (ЦВК), антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммуносупрессивной терапии, парентерального питания, гемодиализа, а также при развитии тяжелого сепсиса и/или септического шока [8, 9]. Установлены факторы риска развития ИК в специфических группах педиатрических пациентов. Например, у детей после ТГСК факторами риска были длительное применение ЦВК (100%) и антибактериальных препаратов ши-

рокого спектра действия (100%), а также агранулоцитоз (50%) и поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (мукозит, энтеропатия – 45%) [7].

Понимание факторов риска развития ИК может помочь разработке превентивных стратегий у данных групп пациентов. К настоящему времени проведено несколько ретроспективных исследований, посвященных изучению факторов риска развития ИК в педиатрии. Т.Е. Zaoutis et al. провели исследование «случай – контроль» у пациентов в ОРИТ, которое включало 101 педиатрического пациента с ИК. К независимым факторам риска развития ИК отнесли наличие ЦВК (OR 30,4; CI, [7,7–119,5]), злокачественные новообразования (OR 4,0; CI, [1,23–13,1]), использование ванкомицина более 3 дней в предыдущие две недели (OR 6,2; CI, [2,4–16]), а также антибактериальной терапии с активностью против анаэробных микроорганизмов более 3 дней за предыдущие две недели (OR 3,5; CI, [1,5–8,4]). При этом прогнозируемый риск ИК для пациентов с несколькими из этих факторов риска в различных комбинациях варьировал от 10% до 46% [1]. В обсервационном исследовании 125 случаев ИК у пациентов из 24 испанских детских ОРИТ Jordan I. et al. показали, что значимыми факторами риска развития ИК были пребывание в ОРИТ ≥ 15 дней (OR = 3,3), лихорадка (OR = 2,6), тромбоцитопения при поступлении (OR = 2,0) и парентеральное питание (OR = 2,4). Также в данном исследовании установлено, что факторы риска ИК у детей отличаются в зависимости от вида возбудителя. Так, для ИК, вызванного *S. albicans*, значимыми факторами риска были наличие у пациента хронического метаболического заболевания (OR = 10,7), ранее проведенные абдоминальные хирургические операции (OR = 2,8), длительная лихорадка (OR = 2,8) и полное парентеральное питание (OR = 2,3). Обусловленный *S. parapsilosis* ИК чаще развивался при наличии у пациента поверхностной колонизации этими грибами (OR = 7,1), трахеостомы (OR = 5,1), полного парентерального питания (OR = 4,3), тромбоцитопении (OR = 3,6), а также предшествующей бактериальной инфекции (OR = 3,0). *S. tropicalis* чаще выявляли при тромбоцитопении (OR = 53,8), наличии гематологического заболевания (OR = 22,4), госпитализации в ОРИТ ≥ 15 дней (OR = 17,2), нейтропении (OR = 7,2), а также патологии сердечно-сосудистой системы (OR = 5,5) [12]. В исследовании Rodrigues et al. включили 94 педиатрических пациента с ИК, основными факторами риска были тромбоцитопения (OR 6,399; CI 1,254–32,66; $P = 0,03$) и кардиологическое заболевание (врожденные пороки сердца) (OR 11,55; CI 2,532–52,66; $P < 0,01$) [13] (табл. 1).

Кроме того, выделяют такие факторы риска, как злокачественные и аутоиммунные заболевания,

Факторы риска развития инвазивного кандидоза у детей

Показатель	Zaoutis et. al [1] n = 101	Jordan et. al. [12] n = 125	Rodrigues et. al. [13] n = 94
Пребывание в ОРИТ \geq 15 дней		OR = 3,3	
Лихорадка		OR = 2,6 Для <i>C. albicans</i> OR = 2,8	
Поверхностная колонизации <i>C. parapsilosis</i>		Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 7,1	
ЦВК	OR 30,4; CI, [7,7 – 119,5]	Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 5,1	
Трахеостома		Для <i>C. albicans</i> OR = 10,7	
Злокачественные новообразования	OR 4,0; CI, [1,23 – 13,1]	Для <i>C. albicans</i> OR = 2,8	
Хроническое метаболическое заболевание		Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 3,0	
Операции на органах брюшной полости			
Предшествующая бактериальная инфекция			
Антибактериальная терапия	Ванкомицин > 3 дней в предыдущие 2 недели (OR 6,2; CI, [2,4 – 16]) антианаэробная терапия > 3 дней в предыдущие 2 недели (OR 3,5; CI, [1,5 – 8,4])		
Тромбоцитопения		OR = 2,0 Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 3,6	OR 6,399; CI 1,254 – 32,66; P = 0,03
Парентеральное питание		OR = 2,4 Для <i>C. albicans</i> OR = 2,3 Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 4,3	
Кардиологическое заболевание (врожденные пороки сердца)			OR 11,55; CI 2,532 – 52,66; P < 0,01

связанную с ними иммуносупрессию и длительный прием системных глюкокортикостероидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, требующую применения гемодиализа почечную недостаточность, искусственную вентиляцию легких, а также генетические нарушения иммунной системы. Но чаще данные состояния относят к факторам, влияющим на выживаемость пациентов с ИК [11, 14, 15].

Этиология инвазивного кандидоза у детей

Основным возбудителем ИК остается *Candida albicans*, но многие исследователи отмечают увеличение количества инфекций, вызванных не-*albicans* *Candida* spp. [3, 16, 17]. Этиология ИК у детей изучена в разных странах. Крупное многоцентровое исследование ИК у детей было проведено The international pediatric fungal network (IPFN [www.ipfn.org]) [18, 19]. Авторы отметили

преобладание не-*albicans* *Candida* spp. (56%) в этиологии ИК у педиатрических пациентов. В южноамериканском исследовании *C. albicans* составил 44% возбудителей ИК у детей, *C. parapsilosis* – 27% [20]. Исследование австралийских авторов также показало высокую частоту выявления *C. parapsilosis* (38%) у детей с ИК [16]. Китайские ученые показали, что основными возбудителями ИК у детей были *C. albicans* (45,3%), *C. parapsilosis* (27,8%), *C. tropicalis* (6,4%) и *C. glabrata* (6,1%) [21]. A. Dutta et al. установили что основными возбудителями ИК у пациентов в возрасте от 6 месяцев до \leq 18 лет были *C. albicans* (44,2%) и *C. parapsilosis* (23,9%) [22]. В России у детей после ТГКС возбудителями ИК были *C. parapsilosis* (50%), *C. albicans* (27%), *C. krusei* (14%), *C. tropicalis* (5%) и *C. dubliniensis* (4%) [7].

Согласно данным крупнейшего в Европе многоцентрового исследования ИК у детей (EURO-

CANDY – 1395 эпизодов ИК у неонатальных и педиатрических пациентов в 23 центрах из 10 различных европейских стран [23]), *C. albicans* были возбудителями 48,2% случаев ИК, *C. parapsilosis* – 25,8% (табл. 2).

Также авторы EURO-CANDY указывают на возможные различия этиологии ИК у детей в зависимости от возраста и профиля отделения (табл. 3). *C. albicans* остается ведущей причиной ИК в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Дети в ОИТ

представляют собой гетерогенную группу с повышенным риском развития ИК в результате сочетания критических клинических состояний, включая длительную потребность в госпитализации, частые инвазивные вмешательства, наличие катетеров и эндотрахеальных трубок и т.п. У детей в отделениях гематологии и онкологии был самый высокий уровень не-*albicans* *Candida* spp. [23, табл. 3]. Стоит отметить, что *C. glabrata* является редким патогеном у детей. Факторы риска

Таблица

Возбудители инвазивного кандидоза у детей

Авторы	<i>C. albicans</i>	He- <i>albicans</i> <i>Candida</i> spp.
Oeser et al., n = 1473 [18]	55,3% (n = 815)	<i>C. parapsilosis</i> 21,7% (n = 320) <i>C. glabrata</i> 4,1% (n = 60) Другие 10,4% (n = 153)
Santolaya et al., n = 302 [20]	43,8% (n = 115)	<i>C. parapsilosis</i> 26,5% (n = 80) <i>C. tropicalis</i> 14,6% (n = 44) <i>C. guilliermondii</i> 10,3% (n = 31)
Blyth, et al., n = 1005 [16]	43,9% (n = 47)	<i>C. parapsilosis</i> 38,3% (n = 41) <i>C. glabrata</i> 2,8% (n = 3) <i>C. krusei</i> 1,9% (n = 2) <i>C. tropicalis</i> 1,9% (n = 2) <i>C. orthopsilosis</i> 1,9% (n = 2)
Hsu JF, et al., n = 342 [21]	45,3%	<i>C. parapsilosis</i> (27,8%) <i>C. tropicalis</i> (6,4%) <i>C. glabrata</i> (6,1%)
Dutta, et al., n = 276 [22]	44,2%	<i>C. parapsilosis</i> (23,9%)
Маркова И.В. и соавт., n = 22 [7]	27%	<i>C. parapsilosis</i> (50%) <i>C. krusei</i> (14%) <i>C. tropicalis</i> (5%) <i>C. dubliniensis</i> (4%)
EURO-CANDY n = 1395 [23]	52,5%	<i>C. parapsilosis</i> (28,1%) <i>C. tropicalis</i> (4,4%) <i>C. glabrata</i> (3,5%) <i>C. krusei</i> (2,2%) Другие (7,5%)

Таблица 3

Этиология инвазивного кандидоза у детей в зависимости от возраста и профиля отделения

Виды	Вся популяция n = 1395	Дети от 1 года n = 258	Отделения общего профиля n = 238	Онко-гематология n = 236	Хирургическое отделение n = 106	Другие отделения n = 99	ОИТ n = 36
<i>C. albicans</i>	52,5%	50,5%	55%	39,8%	56%	40,4%	72,2%
<i>C. parapsilosis</i>	28,1%	31%	23,5%	28,8%	23,6%	36,6%	27,8%
<i>C. tropicalis</i>	4,4%	5,9%	4,2%	5,9%	3,8%	6%	0%
<i>C. glabrata</i>	3,5%	2,3%	3,3%	4,6%	4,7%	4%	0%
<i>C. krusei</i>	2,2%	1,6%	3,3%	5,5%	0%	1%	0%
Другие виды	7,5%	7,4%	9,6%	15,2%	0,9%	7,8%	0%
Сочетание видов	0,7%	1,2%	0,8%	0%	0,9%	2%	0%
Неидентифицированные виды	1%	0%	0%	0%	9,4%	1%	0%

развития ИК, обусловленного *C. glabrata* или *C. krusei* (оба возбудителя с высоким уровнем резистентности к флуконазолу), были определены как возраст > 2 лет (OR 4,63), применение флуконазола в предыдущие 15 дней (OR 3,03) и проведение хирургической операции за последние 15 дней (OR 2,73) [24].

Чувствительность к противогрибковым препаратам возбудителей инвазивного кандидоза у детей

Врачам необходимо знать вид *Candida* и чувствительность патогена к противогрибковым препаратам для выбора терапии. Несмотря на то, что в литературе есть многочисленные данные о чувствительности *in vitro* возбудителей ИК к противогрибковым препаратам у взрослых, количество исследований у детей ограничено. Наиболее часто применяемые противогрибковые препараты – триазолы. Флуконазол обладает высокой биодоступностью при пероральном применении и имеет высокий профиль безопасности. Однако широкое использование флуконазола в профилактических и эмпирических целях привело к увеличению

устойчивости к этому лекарственному средству (ЛС). По данным различных исследований, устойчивость *Candida* к разным триазолам *in vitro* составляет от 1% до 33% [25]. Sutcu M. et al. провели исследование чувствительности *in vitro* к антимикотикам 54 возбудителей ИК у педиатрических пациентов в период с декабря 2012 г. по июнь 2016 г. Частота устойчивости *Candida* к вориконазолу составила 5%, флуконазолу – 7%; итраконазолу – 33%, а дозозависимая чувствительность к вориконазолу была обнаружена у 6% возбудителей, итраконазолу – у 42% [26].

Эхинокандины (анидулафунгин и пр.) и амфотерицин В (АмВ) обладают высокой активностью против *Candida spp. in vitro* [26, 27, 28].

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей включают кандидемию, поражение ЦНС, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз (табл. 4).

Таблица 4

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей

Авторы	Локализация	Клинические проявления
Ming-Hornng Tsai [17]	Кандидемия 24 до 32,3 эпизодов на 100 00 госпитализаций	Признаки неспецифичны Стойкая лихорадка рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия Тяжелый сепсис (39,8%) и септический шок (27,9%)
McCullers J.A. [30]	ЦНС	Лихорадка без неврологических симптомов – 42% Нарушение сознания – 50% Судороги – 33% Головная боль – 25% Ригидность затылочных мышц – 25% Паралич – 17%
Fierro J.L. [31]	Эндофтальмит 3,2% у детей с кандидемией	Нарушение зрения Боли в области орбиты
Gamaletsou M.N. [35]	Остеомиелит Локализация: бедренная кость, позвонки, плечевая кость, ребра; более 2 очагов	Местные симптомы (боль, болезненность, эритема, отек) – 90% Лихорадка – 31% Ограничение движения – 31% Отделяемое из очага – 16% Распространение на мягкие ткани – 27% Перелом – 9% Периостальная реакция – 7% Костный абсцесс – 3% Уменьшение суставной щели – 2% Секвестр – 2% Системная воспалительная реакция обычно отсутствует
Kara A [39]	Эндокардит 1,9% у детей с кандидемией	Длительная лихорадка Появление или изменение шума в сердце
King J [29]	Гепатолиенальный	Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным ЛС Широкого спектра действия Тошнота, рвота Боль в правом подреберье Гепатоспленомегалия Повышение трансаминаз Очаговые изменения на КТ или УЗИ печени и/или селезенки

Авторы	Локализация	Клинические проявления
Raaijmakers R. [37]	Кандидозный перитонит 2,9% микотический перитонит (78% от этого кандидозный)	Признаки неспецифичны у детей, находящихся на перитонеальном диализе Помутнение диализата Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия
King J [29]	Гепатолиенальный	Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия Тошнота, рвота Боль в правом подреберье Гепатоспленомегалия Повышение трансаминаз Очаговые изменения на КТ или УЗИ печени и/или селезенки

Кандидемия (выявление *Candida spp.* при посеве крови) — наиболее распространенный вариант ИК у детей. Распространенность кандидемии варьирует от 24 до 32,3 эпизодов на 10 000 госпитализаций. В ряде стран распространенность кандидемии стабилизировалась или снизилась, а в других она продолжает расти. Клинические признаки кандидемии неспецифичны, характерна стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным ЛС широкого спектра действия. Возможно развитие симптомов тяжелого сепсиса и септического шока. Кандидемия отличается высокой летальностью — 22–60% [17].

Кандидозный менингит у детей с кандидемией встречается чаще, чем у взрослых (11,4% против 0,8%, соответственно; $P < 0,001$) [29], может возникать без кандидемии и протекать без неврологических симптомов [30]. J.A. McCullers et al. показали, что у 42% (5/12) детей течение кандидозного менингита сопровождалось лишь лихорадкой, неврологических симптомов не было [30]. Наиболее частыми признаками кандидозного менингита были спутанность сознания (50%), судороги (33%), головная боль (25%), ригидность затылочных мышц (25%), паралич (17%). У 1/3 детей выявили поражения кожи, что указывало на гематогенный путь распространения инфекции. При этом исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) могут быть отрицательными [29, 30].

Поражение глаз — редкое осложнение при ИК у детей. Наиболее частые проявления — хориоретинит и эндофтальмит [31, 29]. Поражения могут быть односторонними или двусторонними, сопровождаются стойким нарушением зрения [32]. Американское общество инфекционистов (IDSA) рекомендует офтальмоскопию в первую неделю после постановки диагноза ИК для пациентов без нейтропении и в течение 1 недели после восстановления нейтрофилов для пациентов с нейтропенией [33]. В литературе единичны описания осложнений эндофтальмита у детей с ИК. J.L. Fierro et al. провели офтальмоскопию у 254 детей с кан-

дидемией, поражение глаз диагностировали у 8 пациентов (3,2%), отслоение сетчатки — у 2, разрыв глазного яблока — у 1 [31].

Кандидозный остеомиелит у детей, как правило, протекает с поражением метафиза бедренной кости (OR, 20,6; 95% ДИ, 8,4–48,1), плечевой кости, позвонков, ребер [34]. Пациенты предъявляют жалобы на лихорадку, боль, гиперемию и отечность мягких тканей в области поражения, ограничение движений [34, 35].

Кандидозный перитонит — редкое, но серьезное осложнение у детей. Заболеваемость кандидозным перитонитом у получающих перитонеальный диализ детей — 4–10% [36]. Другие факторы риска — абдоминальная хирургия, несостоятельность анастомоза ЖКТ, а также бактериальный перитонит, особенно обусловленный грамотрицательными бактериями. Клинические признаки заболевания неспецифичны и не отличаются от таковых при бактериальном перитоните. Стоит отметить стойкую лихорадку, рефрактерную к антибактериальным препаратам широкого спектра действия [37].

Кандидозный эндокардит редко встречается у детей, обычно возникает у пациентов с врожденными пороками сердца. Клинические признаки неспецифичны, проявляются в виде длительной лихорадки и патологических сердечных шумов. Всем пациентам с кандидемией необходимо проведение эхокардиографии [29, 38, 39].

Поражение кожи и подкожной клетчатки чаще выявляют у гематологических пациентов с ИК. Характерен гематогенный путь заражения. При данной форме заболевания отмечают наличие макуло-папулезной сыпи, узелков, пустул, пузырьков, поверхностных гранулем, реже заболевание протекает с формированием абсцессов [40].

Хронический (гепатолиенальный) кандидоз у детей встречается редко, как правило, у гематологических пациентов после длительного агранулоцитоза [41]. Клинические признаки неспецифичны, возникают после завершения агрануло-

цитоза: лихорадка, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, гепатоспленомегалия, повышение трансаминаз. На КТ или УЗИ печени и/или селезенки выявляют очаговые изменения или абсцессы. Протекает длительно, в течение месяцев, возможны рецидивы при последующих эпизодах агранулоцитоза [29, 42].

Уровень летальности у детей с ИК к настоящему времени остается высоким. По данным различных авторов, у педиатрических пациентов общая летальность в течение 30 дней после диагностики ИК составляет от 37% до 44% [5, 14]. Zaoutis et al. сообщают, что у детей (медиана возраста — 1 год (0–7) развитие ИК сопровождалось повышением летальности на 10% (95% ДИ = 6,2–13,8) [43].

Диагностика инвазивного кандидоза у детей

Диагностика инвазивного кандидоза у детей основана на выявлении у пациентов факторов риска и клинических проявлений, а также лабораторного подтверждения диагноза [31, 43, 44]. Основным методом лабораторной диагностики ИК — посев крови и материала из очагов поражения. При ИК у взрослых чувствительность посевов крови колеблется от 38% до 83% [45]. У детей данный показатель еще ниже, что связано с меньшим объемом крови при посеве. Европейские рекомендации по посеву крови указывают на необходимость проведения трех посевов крови в объеме 6 мл при весе ребенка 2–12 кг и 20 мл при весе 12–36 кг через венепункцию из различных локализаций в течение 30 минут ежедневно [46]. Стоит отметить, что педиатрические рекомендации не содержат дополнительной информации по данному вопросу [4]. Кроме того, посев требует нескольких дней для получения положительного результата [47].

Выявление в сыворотке грибковых биомаркеров (1,3-β-D-глюкана, маннана и антиманнанных антител) могло бы стать быстрым способом выявления ИК у детей с высоким риском, тем самым способствуя раннему началу противогрибковой терапии. При изучении определения 1,3-β-D-глюкана у взрослых гематологических и онкологических пациентов установлено, что чувствительность и специфичность двух последовательных тестов составляет 49,6% и 98,9% соответственно [48]. Китайские ученые оценили некоммерческий тест на 1,3-β-D-глюкан у 130 педиатрических пациентов, чувствительность теста составила 81,8% [49]. Важно отметить, что соответствующее пороговое значение для положительного результата анализа 1,3-β-D-глюкана у детей не определено [43]. P.V. Smith et al. 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 [50]. Вследствие ограниченности данных, нет рекомендаций по использованию теста на 1,3-β-D-глюкана для диагностики ИК у детей. Возможность использования теста на 1,3-β-D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у детей также нуждается в дальнейшем изучении. Мы выявили только одно исследование, посвященное серийным измерениям 1,3-β-D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у новорожденных [51], данных по другим педиатрическим группам нет.

Выявление маннана и антиманнанных антител используют как вспомогательный метод диагностики ИК у взрослых пациентов. Возможна комбинация доступных тестов Platelia Candida Antigen Plus (Ag Plus™) и Antibody Plus (Ab Plus™), Bio-Rad Laboratories, что оптимизирует диагностику ИК [52]. Установлено, что использование комбинации этих двух тестов у взрослых приводит к повышению чувствительности до 83% (увеличение на 60%, в отличие от отдельного анализа) и повышению специфичности до 86%. Чувствительность наиболее высока для *C. albicans*, за которыми следуют *C. glabrata* и *C. tropicalis* [53]. У детей эти тесты использовали только в небольших сериях клинических случаев, поэтому педиатрические рекомендации не разработаны.

T2 Candida — это первый одобренный FDA быстрый автоматизированный молекулярный диагностический тест для обнаружения *Candida* spp. непосредственно в крови, без получения культуры. Разработчики метода указывают на то, что T2 Candida может обнаружить 5 видов *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. glabrata*, которые составляют более 90% возбудителей ИК. Время получения результата при проведении данного теста составляет в среднем до 3–4 ч [47]. У взрослых пациентов чувствительность метода составляет 0,91 (95% ДИ: 0,88–0,94), специфичность — 0,94 (95% ДИ: 0,93–0,95) [54]. Стоит подчеркнуть, что данный метод диагностики может использоваться для надежного выявления кандидоза в образцах крови небольшого объема (2 мл), что крайне важно в педиатрической практике. Но на сегодняшний день опубликовано только одно исследование использования T2 Candida у детей [47, 54]. Поэтому чувствительность и специфичность метода у данной категории больных не просчитаны.

Таким образом, необходимы дополнительные исследования некультуральных методов диагностики ИК у детей, что сократит время диагностического поиска, объем биоматериала, а также повысит эффективность лечения.

Лечение инвазивного кандидоза у детей

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, применяемые для ле-

чения ИК у детей правила аналогичны таковым у взрослых пациентов [28, 55, 56]. Они включают ранее начало адекватной антимикотической терапии, удаление или замену ЦВК, уменьшение влияния факторов риска, в том числе иммуносупрессии, а также должную продолжительность лечения. При кандидемии продолжительность противогрибковой терапии должна составлять не менее 14 дней после разрешения клинических признаков ИК и первого отрицательного посева крови. Стоит отметить, что для терапии кандидозного эндокардита, эндофтальмита, медиастинита или остеомиелита может потребоваться терапия от 6 месяцев и более [56].

Препаратами выбора для лечения инвазивного кандидоза, согласно рекомендациям ESCMID, являются эхинокандины (каспофунгин [AI] с нагрузочной дозой 70 мг/м², затем 50 мг/м²/день; микафунгин [AI] в дозе 2–4 мг/кг/день, а с 2020 г. разрешен к применению с 1 месяца жизни анидулафунгин [B-II] с нагрузочной дозой 3 мг/кг, затем 1,5 мг/кг/день) [27]. Альтернативный препарат – липосомальный амфотерицин В (AI) (в дозе 3 мг/кг/день). Амфотерицин В (CI) в дозе 0,6–1 мг/кг можно использовать для лечения инвазивного кандидоза у детей, но как препарат резерва из-за неблагоприятного профиля безопасности. Триазолы рекомендовано применять у гемодинамически стабильных пациентов. Вориконазол (B-I) рекомендуют при ИК, вызванном *C. glabrata* и *C. krusei*, нечувствительных к флуконазолу [56].

Эксперты ECIL-6 рекомендуют эхинокандины (B-II) в качестве первой линии для лечения инвазивного кандидоза и липосомальный амфотерицин-В (B-II) в качестве альтернативного варианта. Применение флуконазола не рекомендуют при ИК, вызванном *Candida krusei* и *Candida glabrata*, из-за устойчивости к данному ЛС. Удаление или замена ЦВК показаны во всех случаях кандидемии [28].

Эксперты IDSA также рекомендуют эхинокандины в качестве первой линии терапии ИК у пациентов без нейтропении (каспофунгин [AI] с нагрузочной дозой 70 мг/м², затем 50 мг/м²/день, микафунгин [AI] в дозе 2 мг/кг/день, который можно увеличить до 4 мг/м²/день для детей с массой тела <40 кг и анидулафунгина [AI]) в дозе 3 мг/кг в 1-й день, затем 1,5 мг/кг/день). Липосомальный амфотерицин В (AI) можно использовать в качестве альтернативной терапии, но следует учитывать его возможную токсичность. Флуконазол можно использовать только у пациентов без нейтропении, которые не находятся в критическом состоянии и ранее не использовали азолы (AI). Переход на флуконазол рекомендуется через 5–7 дней стартовой терапии для клинически стабильных пациентов, с отрицательными результатами посевов крови, а также чувствительным к препарату возбудителем ИК. У пациентов с нейтропенией следует использовать эхинокандины (A-II) и липосомальный амфотерицин-В (A-II) [33].

Рекомендации немецкого общества PEG поддерживают использование эхинокандинов (каспофунгина [A-II] и микафунгина [AI]) и липосомального амфотерицина В (AI) [57].

Рекомендации канадского общества микробиологов и инфекционистов AMMI (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease, Canada) указывают на то, что эхинокандины являются ЛС первой линии терапии ИК у пациентов без нейтропении, а у пациентов с нейтропенией – липидный комплекс АмВ и эхинокандины [56] (табл. 5).

Несмотря на различия между указанными рекомендациями, стоит отметить, что эхинокандины являются препаратами первой линии для лечения ИК, как у иммунокомпетентных, так и иммуносупрессивных детей. Липосомальный АмВ – альтернативное ЛС. Триазолы следует использовать при гемодинамической стабильности

Таблица 5

Противогрибковые ЛС для лечения инвазивного кандидоза у детей

ESCMID	IDSA	ECIL-6	DMYKG/PEG	AMMI Canada
Каспофунгин (AI), Микафунгин (AI), Анидулафунгин (B-II) л-АмВ (AI), Флуконазол (BI), Вориконазол (BI) АмВ (CI)	Пациенты без нейтропении: Каспофунгин (AI), Микафунгин (AI), Анидулафунгин (AI) л-АмВ (AI) Флуконазол (AI) Пациенты с нейтропенией: Каспофунгин (A-II), Микафунгин (A-II), Анидулафунгин (A-II) л-АмВ (A-II)	Онкогематологические больные или реципиенты ТГСК: Каспофунгин (B-II), микафунгин (B-II), л-АмВ (B-II), флуконазол (B-II), вориконазол (B-II)	Каспофунгин (A-II) Микафунгин (AI), L-АмВ (AI), Флуконазол (A-II), Вориконазол (A-II)	Пациенты без нейтропении: Эхинокандины (AI) Флуконазол (AI) Пациенты с нейтропенией: л-АмВ (AI), Каспофунгин (AI), Микафунгин (B-III)

пациента и отсутствии предшествующего применения.

Выводы

1. Распространенность инвазивного кандидоза в педиатрических стационарах составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных, в ОРИТ — от 3,5 до 7 случаев на 1000, при проведении ТГСК — 2,9%.

2. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития инвазивного кандидоза варьирует от 21 до 56 дней, в ОРИТ — превышает 15 суток.

3. Знание факторов риска (пребывание в ОРИТ ≥ 15 дней, применение антибактериальных ЛС и парентерального питания, злокачественное новообразование и пр.) позволяет выявить пациентов с высоким (10–46%) риском развития инвазивного кандидоза.

4. *Candida albicans* остается ведущим возбудителем инвазивного кандидоза у детей, но увеличилось количество инфекций, вызванных не-*albicans* *Candida* spp. У педиатрических пациентов отмечен рост устойчивости возбудителей инвазивного кандидоза к азольным антимикотикам.

5. Основной клинический вариант инвазивного кандидоза у детей — кандидемия, возможно поражение ЦНС, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз.

6. Общая летальность педиатрических пациентов в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза составляет от 37% до 44%.

7. Основным методом лабораторной диагностики инвазивного кандидоза — посев крови, отличается низкой чувствительностью и требует длительного времени. Методы некультуральной диагностики ИК (определение 1,3- β -D-глюкана, маннана и антиманнанных антител, T2 *Candida*) у детей изучены недостаточно.

8. Основные препараты для лечения инвазивного кандидоза у детей — эхинокандины. Кроме того, необходимо удаление или замена ЦВК.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Литература

1. Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., Coffin S.E., Bell L.M., Walsh T.J., Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clinical infectious disease*. 2010;51(5):e38-45. doi: 10.1086/655698.

2. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;20(1):133-163. doi:10.1128/CMR.00029-06.

3. Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A.H., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017; 6(1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046.

4. Steinbach W.J. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. *Journal of Fungi*. 2016; 2(1):5. Published 2016 Jan 8. doi:10.3390/jof2010005.

5. Steinbach W.J., Roilides E., Berman D., Hoffman J.A., Groll A.H., Bin-Hussain I., Palazzi D.L., Castagnola E., Halsa N., Velegriaki A., Dvorak C.C., Charkabarti A., Sung L., Danziger-Isakov L., Lachenauer C., Arrieta A., Knapp K., Abzug M.J., Ziebold C., Lehrnbecher T., Klingspor L., Warris A., Leckerman K., Martling T., Walsh T.J., Benjamin D.K., Zaoutis T.E. International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31(12): 1252-1257. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427. PMID: 22982980.

6. Pana Z.D., Kotzadamis D., Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Dec; 37 (12):1309-1311 doi: 10.1097/INF.0000000000002186.

7. Маркова, И.В. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток И.В. Маркова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2019. — № 18 (2). — С. 53-58.

8. Pasqualotto A., de Moraes A., Zanini R., Severo L. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infect Control Hospital Epidemiology*. 2007; 28:799-804.

9. Tragiannidis A., Fegeler W., Rellensmann G., et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clinical Microbiology Infection*. 2012;18:E27-E30.

10. Caggiano G., Lovero G., De Giglio O., et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *Biomed Research International*. 2017;2017:7901763. doi:10.1155/2017/7901763.

11. Strollo S., Lionakis M.S., Adjemian J., Steiner C.A., Prevots D.R. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012. *Emerging Infectious Diseases Journal*. 2016;23(1):7-13. doi:10.3201/eid2301.161198.

12. Jordan I., Balaguer M., Lopez-Castilla J.D., Belda S., Shuffelman C., Garcia-Teresa M.A., Madurga P., Flores-Gonzalez J.C., Anguita P., Aguilar L.; ERICAP Study Group. Per-species risk factors and predictors of invasive *Candida* infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(8):187-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000274. PMID: 24717965.

13. Rodrigues L.S., Motta F.A., Picharski G.L., Vasconcelos T.M., Ricciari M.C., Dalla-Costa L.M. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(23):e15933. doi:10.1097/MD.00000000000015933.

14. Hammoud M.S., Al-Taiar A., Fouad M., Raina A., Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17:624-628.

15. Motta F.A., Dalla-Costa L.M., Muro M.D., Cardoso M.N., Picharski G.L., Jaeger G., et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *Journal Pediatric (Rio J)*. 2017;93:165-171.

16. Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A., Serena C., Nguyen Q., Marriott D., Ellis D., Meyer W., Sorrell T.C. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization,

and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5):1360-8.

17. Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., et al. Clinical and microbiological characteristics, and impact of therapeutic strategies on the outcomes of children with candidemia. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1083. Published 2017 Apr 24. doi:10.1038/s41598-017-01123-6

18. Oeser C., Lamagni T., Heath P.T., Sharland M., Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32:23–6.

19. Warris A. European Paediatric Mycology Network (EPMyn)* The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Current Fungal Infection Reports*. 2016; 10:7–9.

20. Santolaya M.E., Alvarado T., Queiroz-Telles F., et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33:40–4.

21. Hsu J.F., Lai M.Y., Lee C.W., et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):194. Published 2018 Apr 24. doi:10.1186/s12879-018-3100-2.

22. Dutta A., Palazzi D.L. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Aug; 30(8):664-8.

23. Warris A., Pana Z.D., Oletto A., Lundin R., Castagnola E., Lehrnbecher T., Groll A.H., Roilides E.; EURO CANDY Study Group. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Feb;39(2):114-120. doi: 10.1097/INF.0000000000002530.

24. Prasad P.A., Fisher B.T., Coffin S.E., Walsh T.J., McGowan K.L., Gross R., Zaoutis T.E. Pediatric Risk Factors for Candidemia Secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* Species. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013 Sep;2(3):263-6. doi: 10.1093/jpids/pis093. Epub 2012 Oct 30. PMID: 24009984; PMCID: PMC3761321.

25. Bakir M., Cerikcioglu N., Barton R., Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. // *APMIS*. 2006 Sep; 114(9):601-10.

26. Suçur M., Acar M., Genç G. E., Kokçu İ., Akturk H., Atay G., Torun S. H., Salman, N., Erturan, Z., Somer A. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Türk pediatri arşivi*, 2017; 52(3): 145–153.

27. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H., Roilides E., Akova M., Arendrup M.C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18(Suppl 7):38–52.

28. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., 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(3):433–44.

29. King J., Pana Z.D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(suppl_1):S12-S21. doi:10.1093/jpids/pix053.

30. McCullers J.A., Vargas S.L., Flynn P.M., et al. Candidal meningitis in children with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:451–7.

31. Fierro J.L., Prasad P., Fisher B., Gerber J., Coffin S.E., Walsh T.J., Zaoutis T.E. Ocular manifestations of candidemia in a pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32:84–86. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f547c.

32. Baley J.E., Ellis F.J. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27:401–5.

33. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62:e1–50.

34. Gamaletsou M.N., Kontoyiannis D.P., Sipsas N.V., et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55:1338–51.

35. Gamaletsou M.N., Rammaert B., Bueno M.A., et al. *Candida* arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3:ofv207.

36. Garcia-Agudo R., Garcia-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Nefrologia*. 2009;29(6):506-17. Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.2009.29.6.5650.en.full.

37. Raaijmakers R., Schroder C., Monnens L., Cornelissen E., Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):288-93. doi: 10.1007/s00467-006-0289-x. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17111161.

38. Lin Y.T., Hsieh K.S., Chen Y.S., et al. Infective endocarditis in children without underlying heart disease. *Journal of Microbiology, Immunology*. 2013; 46:121–8.

39. Kara A., Devrim İ., Meşe T., Bayram N., Yılmaz M., G İfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in *Candida* Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(1):54-58. doi:10.21470/1678-9741-2017-0049

40. Ruhnke M., Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016; 7(6):345-359. doi:10.1177/2040620716656381.

41. Castagnola E., Faraci M., Moroni C., et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(Suppl 2):S107–11.

42. Donker A.E., Mavinkurve-Groothuis A.M., van Die L.E., et al. Favorable outcome of chronic disseminated candidiasis in four pediatric patients with hematological malignancies. *Medical Mycology*. 2012; 50:315–9.

43. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T., Salvatore C.M., Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2019; 5(1):11. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jof5010011.

44. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Human Development*. 2011;87:S75–S76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.017.

45. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1284–1292. doi: 10.1093/cid/cit006.

46. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P., Jensen H.E., Lass-Flörl C., Richardson M.D., Akova M., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:9–18. doi: 10.1111/1469-0691.12038.

47. Beyda N.D., Alam M.J., Garey K.W. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;77(4):324-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.007>

48. Lamoth F., Cruciani M., Mengoli C., Castagnola E., Lortholary O., Richardson M., Marchetti O. -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3) Clin. Infect. Dis. 2012;54:633–643. doi: 10.1093/cid/cir897.
49. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L., Imestouren F., Cornu M., Leke A., Chouaki T. (1–3)- β -d-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. The journal of maternal-fetal and neonatal medicine. 2013; 26:44–48. doi:10.3109/14767058.2012.722716.
50. Smith P.B., Benjamin D.K.J., Alexander B.D., Johnson M.D., Finkelman M.A., Steinbach W.J. Quantification of 1,3- β -d-glucan levels in children: Preliminary data for diagnostic use of the β -glucan assay in a pediatric setting. Clinical and Vaccine Immunology. 2007;14:924–925. doi: 10.1128/CVI.00025-07.
51. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G., Leke A., Poulain D., Chouaki T., Sendid B. Evaluation of the (1,3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. Medical Mycology. 2018 Jan 1;56(1):78-87. doi: 10.1093/mmy/mux021.
52. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко . – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.
53. Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M., Viscoli C., Verweij P., Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant. 2012;47:846–854. doi: 10.1038/bmt.2011.178.
54. Tang D.L., Chen X., Zhu C.G., Li Z.W., Xia Y., Guo X.G.. Pooled analysis of T2 Candida for rapid diagnosis of candidiasis. BMC Infection Disease. 2019 Sep 11;19(1):798. doi: 10.1186/s12879-019-4419-z.
55. Клишко, Н.Н. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА / Н.Н. Клишко [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 21–25.
56. Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010;21(4):122–50.
57. Ruhnke M., Rickerts V., Cornely O.A., Buchheidt D., Glöckner A., Heinz W., et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Mycoses. 2011; 54(4): 279–310.
- References**
- Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., Coffin S.E., Bell L.M., Walsh T.J., Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. Clinical infectious disease. 2010;51(5):e38-45. doi: 10.1086/655698.
 - Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clinical Microbiology Reviews. 2007;20(1):133-163. doi:10.1128/CMR.00029-06.
 - Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A.H., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2017; 6(1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046.
 - Steinbach W.J. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. Journal of Fungi. 2016; 2(1):5. Published 2016 Jan 8. doi:10.3390/jof2010005.
 - Steinbach W.J., Roilides E., Berman D., Hoffman J.A., Groll A.H., Bin-Hussain I., Palazzi D.L., Castagnola E., Hala-sa N., Velegraki A., Dvorak C.C., Charkabarti A., Sung L., Danziger-Isakov L., Lachenauer C., Arrieta A., Knapp K., Abzug M.J., Ziebold C., Lehrnbecher T., Klingspor L., Warris A., Leckerman K., Martling T., Walsh T.J., Benjamin D.K., Zaoutis T.E. International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31(12): 1252-1257. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427. PMID: 22982980.
 - Pana Z.D., Kotzadamis D., Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018 Dec; 37 (12):1309-1311 doi: 10.1097/INF.0000000000002186.
 - Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Екушов К.А., Фролова А.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н., Геворгян А.Г., Паина О.В., Быкова Т.А., Голощапов О.В., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2019; 18 (2) – с.53–58.
 - Markova I.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Volkova A.G., Ekushov K.A., Frolova A.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Pinegina O.N., Gevorgyan A.G., Paina O.V., Bykova T.A., Goloshchapov O.V., Vladovskaya M.D., Moiseev I. S., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Invasive candidiasis / candidemia in children after hematopoietic stem cell transplantation // Questions of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. - 2019; 18 (2) - pp. 53–58.
 - Pasqualotto A., de Moraes A., Zanini R., Severo L. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. Infect Control Hospital Epidemiology. 2007; 28:799-804.
 - Tragiannidis A., Fegeler W., Rellensmann G., et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. Clinical Microbiology Infection. 2012;18:E27-E30.
 - Caggiano G., Lovero G., De Giglio O., et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. Biomed Research International. 2017;2017:7901763. doi:10.1155/2017/7901763.
 - Strollo S., Lionakis M.S., Adjemian J., Steiner C.A., Prevots D.R.. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012. Emerging Infectious Diseases Journal. 2016;23(1):7-13. doi:10.3201/eid2301.161198.
 - Jordan I., Balaguer M., Lopez-Castilla J.D., Belda S., Shuffelman C., Garcia-Teresa M.A., Madurga P., Flores-Gonzalez J.C., Anguita P., Aguilar L.; ERICAP Study Group. Per-species risk factors and predictors of invasive Candida infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33(8):187-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000274. PMID: 24717965.
 - Rodrigues L.S., Motta F.A., Picharski G.L., Vasconcelos T.M., Ricciari M.C., Dalla-Costa L.M. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. Medicine (Baltimore). 2019; 98(23):e15933. doi:10.1097/MD.00000000000015933.
 - Hammoud M.S., Al-Taïar A., Fouad M., Raina A., Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17:624-628.

16. Motta F.A., Dalla-Costa L.M., Muro M.D., Cardoso M.N., Picharski G.L., Jaeger G., et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *Journal Pediatric (Rio J)*. 2017;93:165-171.
17. Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A., Serena C., Nguyen Q., Marriott D., Ellis D., Meyer W., Sorrell T.C. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5):1360-8.
18. Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., et al. Clinical and microbiological characteristics, and impact of therapeutic strategies on the outcomes of children with candidemia. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1083. Published 2017 Apr 24. doi:10.1038/s41598-017-01123-6
19. Oeser C., Lamagni T., Heath P.T., Sharland M., Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32:23–6.
20. Warris A. European Paediatric Mycology Network (EPMyn)* The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Current Fungal Infection Reports*. 2016; 10:7–9.
21. Santolaya M.E., Alvarado T., Queiroz-Telles F., et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33:40–4.
22. Hsu J.F., Lai M.Y., Lee C.W., et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):194. Published 2018 Apr 24. doi:10.1186/s12879-018-3100-2.
23. Dutta A., Palazzi D.L. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Aug; 30(8):664-8.
24. Warris A., Pana Z.D., Oletto A., Lundin R., Castagnola E., Lehrnbecher T., Groll A.H., Roilides E.; EURO CANDY Study Group. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Feb;39(2):114-120. doi: 10.1097/INF.0000000000002530.
25. Prasad P.A., Fisher B.T., Coffin S.E., Walsh T.J., McGowan K.L., Gross R., Zaoutis T.E. Pediatric Risk Factors for Candidemia Secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* Species. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013 Sep;2(3):263-6. doi: 10.1093/jpids/pis093. Epub 2012 Oct 30. PMID: 24009984; PMCID: PMC3761321.
26. Bakir M., Cerikcioglu N., Barton R., Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. // *APMIS*. 2006 Sep; 114(9):601-10.
27. Sutçur M., Acar M., Genç G. E., Kokçu İ., Akturk H., Atay G., Torun S. H., Salman, N., Erturan, Z., Somer A. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk pediatri arsivi*, 2017; 52(3): 145–153.
28. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H., Roilides E., Akova M., Arendrup M.C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18(Suppl 7):38–52.
29. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikkos G., Groll A.H., Skiada A., 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(3):433–44.
30. King J., Pana Z.D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(suppl_1):S12-S21. doi:10.1093/jpids/pix053.
31. McCullers J.A., Vargas S.L., Flynn P.M., et al. Candidal meningitis in children with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:451–7.
32. Fierro J.L., Prasad P., Fisher B., Gerber J., Coffin S.E., Walsh T.J., Zaoutis T.E. Ocular manifestations of candidemia in a pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32:84–86. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f547c.
33. Baley J.E., Ellis F.J. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27:401–5.
34. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62:e1–50.
35. Gamaletsou M.N., Kontoyiannis D.P., Sipsas N.V., et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55:1338–51.
36. Gamaletsou M.N., Rammaert B., Bueno M.A., et al. *Candida* arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3:ofv207.
37. Garcia-Agudo R., Garcia-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Nefrologia*. 2009;29(6):506-17. Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.2009.29.6.5650.en.full.
38. Raaijmakers R., Schroder C., Monnens L., Cornelissen E., Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):288-93. doi: 10.1007/s00467-006-0289-x. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17111161.
39. Lin Y.T., Hsieh K.S., Chen Y.S., et al. Infective endocarditis in children without underlying heart disease. *Journal of Microbiology, Immunology*. 2013; 46:121–8.
40. Kara A., Devrim İ., Meşe T., Bayram N., Yilmazer M., Gülfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in *Candida* Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(1):54-58. doi:10.21470/1678-9741-2017-0049
41. Ruhnke M., Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016; 7(6):345-359. doi:10.1177/2040620716656381.
42. Castagnola E., Faraci M., Moroni C., et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(Suppl 2):S107–11.
43. Donker A.E., Mavinkurve-Groothuis A.M., van Die L.E., et al. Favorable outcome of chronic disseminated candidiasis in four pediatric patients with hematological malignancies. *Medical Mycology*. 2012; 50:315–9.
44. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T., Salvatore C.M., Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2019; 5(1):11. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jof5010011.
45. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Human Development*. 2011;87:S75–S76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.017.
46. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1284–1292. doi: 10.1093/cid/cit006.
47. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P., Jensen H.E., Lass-Flörl C., Richardson M.D., Akova M., et al. ESCMID guideline for the di-

agnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:9–18. doi: 10.1111/1469-0691.12038.

48. Beyda N.D., Alam M.J., Garey K.W. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of Candida species using seeded blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;77(4):324-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.007>

49. Lamoth F., Cruciani M., Mengoli C., Castagnola E., Lortholary O., Richardson M., Marchetti O. β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3) *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:633–643. doi: 10.1093/cid/cir897.

50. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L., Imestouren F., Cornu M., Leke A., Chouaki T. (1–3)- β -d-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2013; 26:44–48. doi:10.3109/14767058.2012.722716.

51. Smith P.B., Benjamin D.K.J., Alexander B.D., Johnson M.D., Finkelman M.A., Steinbach W.J. Quantification of 1,3- β -d-glucan levels in children: Preliminary data for diagnostic use of the β -glucan assay in a pediatric setting. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14:924–925. doi: 10.1128/CVI.00025-07.

52. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G., Leke A., Poulain D., Chouaki T., Sendid B. Evaluation of the (1,3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. *Medical Mycology*. 2018 Jan 1;56(1):78-87. doi: 10.1093/mmy/myx021.

53. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Климко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.

54. Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care and intensive care units: Russian recommendations / Отв. ed. N.N. Klimko. - 2nd ed. add. and revised - М.: Pharmtek, 2015. - 96 p.

55. Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M., Viscoli C., Verweij P., Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:846–854. doi: 10.1038/bmt.2011.178.

56. Tang D.L., Chen X., Zhu C.G., Li Z.W., Xia Y., Guo X.G.. Pooled analysis of T2 Candida for rapid diagnosis of candidiasis. *BMC Infectious Disease*. 2019 Sep 11;19(1):798. doi: 10.1186/s12879-019-4419-z.

57. Климко Н.Н., Рубинчик Соболев М.М., Ларионова В.Б., Тьренко В.В., Талипова Л.И., Журавель С.В., Петрова Е.В., Трухина Т.Н., Козлова О.П. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунагина – ЭРА // Проблемы медицинской микологии. - 2018. - Т.20.№3. - С.21-25

58. Klimko N.N., Rubinchik Sobol M.M., Larionova V.B., Tyrenko V.V., Talipova L.I., Zhuravel S.V., Petrova E.V., Trukhina T.N., Kozlova O.P. Results of a prospective multicenter study of the use of anidulafungin - ERA // Problems of medical mycology. - 2018. - T.20.№3. - S.21-25

59. Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21(4):122–50.

60. Ruhnke M., Rickerts V., Cornely O.A., Buchheidt D., Glöckner A., Heinz W., et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011; 54(4): 279–310.

Авторский коллектив:

Климко Николай Николаевич – заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

Козлова Ольга Петровна – ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-906-252-09-70, e-mail: olgakozlova07@gmail.com