

## Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови

Г.А. Клясова<sup>1</sup>, А.О. Мальчикова<sup>1</sup>, К.С. Тандилова<sup>1</sup>, Е.В. Блохина<sup>2</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить факторы риска, клинические симптомы и результаты лечения кандидемии, обусловленной *C. albicans* и *C. non-albicans*, у больных с опухолями системы крови.

**Материалы и методы.** В исследование включены больные с опухолями системы крови и кандидемией. Диагноз кандидемии устанавливали на основании выделения *Candida* spp. из гемокультуры и наличия симптомов инфекции.

**Результаты и обсуждение.** В течение 12 лет (2006–2017) кандидемии диагностировали у 75 больных в возрасте от 17 до 77 лет (медиана 48 лет). Кандидемия обусловлена *C. albicans* у 34,7% больных, *C. non-albicans* – у 65,3%. Кандидемия, вызванная *C. albicans*, преобладала у больных старшей возрастной категории (медиана 56,5 года;  $p=0,04$ ) и лимфомами (61,5%;  $p=0,01$ ), с колонизацией слизистой оболочки кишечника тем же видом *Candida* (88,5%;  $p=0,002$ ). *C. non-albicans* чаще выделялась из гемокультуры у больных острыми лейкозами (51%;  $p=0,01$ ) и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток (22,5%;  $p=0,01$ ). Способность к образованию биопленок определялась чаще среди *C. non-albicans* (59,2%), чем *C. albicans* (19,2%;  $p=0,001$ ). Клинические симптомы кандидемии были неспецифичными (температура у 97%). Септический шок развился у 25 (33%) больных с сопоставимой частотой в обеих группах. Диагностика сопутствующих инфекций также сопоставима (73 и 73,5%). Общая выживаемость в течение 30 дней при кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*, составила 61,2 и 61,5%. Лечение эхинокандином приводило к увеличению выживаемости в сравнении с другими антимикотиками при кандидемии, вызванной как *C. albicans* (88,9% против 40%;  $p=0,02$ ), так и *C. non-albicans* (77,3% против 47,8%).

**Заключение.** Среди возбудителей кандидемий выявлен высокий процент *C. non-albicans*. В обеих группах наблюдалась высокая летальность. Применение эхинокандинов в качестве стартовой терапии приводило к увеличению выживаемости.

**Ключевые слова:** кандидемии, *Candida* spp., опухоли системы крови.

Для цитирования: Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С. и др. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 84–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000385

## Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies

G.A. Klyasova<sup>1</sup>, A.O. Malchikova<sup>1</sup>, K.S. Tandilova<sup>1</sup>, E.V. Blohina<sup>2</sup>, E.N. Parovichnikova<sup>1</sup>, S.K. Kravchenko<sup>1</sup>, V.G. Savchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To study the risk factors, symptoms and outcomes of candidemia caused by *C. albicans* and *C. non-albicans* in patients with hematological malignancies.

**Materials and methods.** The study included patients with hematological malignancies and candidemia. The diagnosis of candidemia was established according to the single isolation of *Candida* spp. from blood culture and the presence of symptoms of infection.

**Results and discussion.** Over 12 years (2006–2017), candidemia was diagnosed in 75 patients aged 17 to 77 years (median 48 years). The causative agents of candidemia were *C. albicans* in 34.7% of patients, *C. non-albicans* – in 65.3%. Candidemia caused by *C. albicans* prevailed in patients of the older age group (median 56.5 years,  $p=0.04$ ) and in patients with lymphoma (61.5%,  $p=0.01$ ) with colonization of the gut by the same species of *Candida* (88.5%,  $p=0.002$ ). Isolation of *C. non-albicans* from blood culture was more common in patients with acute leukemia (51%,  $p=0.01$ ) and in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells (22.5%,  $p=0.01$ ). The ability to form biofilms was observed more frequently among *C. non-albicans* (59.2%) than *C. albicans* (19.2%,  $p=0.001$ ). The clinical symptoms of candidemia were non-specific (fever was in 97%). Septic shock developed in 25 (33%) patients with comparable frequency in both groups. Concomitant infections was also comparable (73% vs. 73.5%). Overall 30-day survival in patients with candidemia caused by *C. albicans* and *C. non-albicans* was 61.2% and 61.5%. Treatment with echinocandin was associated with increase of survival compared to other antifungal agents among patients with *C. albicans* candidemia (88.9% versus 40%,  $p=0.02$ ) and among *C. non-albicans* (77.3% versus 47.8%).

**Conclusion.** *C. non-albicans* constituted a high proportion among causative agents of candidemia. High mortality rate was observed in both groups. Initial therapy with echinocandin was associated with increase of survival.

**Keywords:** candidemia, *Candida* spp., hematological malignancies.

For citation: Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., et al. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 84–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000385

аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОП – оптическая плотность

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПХТ – полихимиотерапия

ЦВК – центральный венозный катетер

## Введение

Инвазивные микозы относят к ведущим инфекционным осложнениям у больных гемобластозами как при программной химиотерапии, так и после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток. Тяжелое течение и высокая летальность при инвазивном кандидозе по-прежнему остаются актуальной проблемой современной клинической гематологии. Основным проявлением инвазивного кандидоза является кандидемия, которая занимает 7-ю позицию в этиологической структуре инфекций кровотока у больных с опухолями системы крови [1]. Спектр возбудителей кандидемии широко варьирует в разных странах и медицинских центрах в зависимости от контингента больных и используемых противогрибковых препаратов. Общей тенденцией последних лет является изменение видового состава выделяемых из гемокультуры *Candida* spp. за счет сокращения доли *C. albicans* до 15–35% и увеличения *C. non-albicans* с расширением их видового разнообразия. Среди возбудителей кандидемии у больных гемобластозами ведущие позиции в большинстве исследований занимают *C. parapsilosis* или *C. glabrata*, причем первый вид преобладает в странах Европы, а второй – в Северной Америке. Наряду с изменением спектра возбудителей кандидемии регистрируется общая тенденция к увеличению числа нечувствительных к противогрибковым препаратам изолятов *Candida* spp. и формирования новых механизмов резистентности [2, 3]. В связи с этим представляет интерес изучение не только этиологической структуры, но и результатов лечения кандидемии, вызванной разными видами *Candida* spp.

**Цель** настоящей работы – изучить факторы риска, клинические симптомы и результаты лечения кандидемии, обусловленной *C. albicans* и *C. non-albicans* у больных с опухолями системы крови при проведении современной программной химиотерапии.

## Материалы и методы

В исследование включены больные с гемобластозами и кандидемией, у которых отмечалось хотя бы однократное выделение *Candida* spp. из гемокультуры и имелись симптомы инфекции [4]. Исследование проводилось с 2006 по 2017 г. у больных, находившихся на лечении в клинических отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Идентификация всех изолятов проведена методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Micro-

flex (Bruker Daltonics, Германия) в автоматическом режиме с использованием программы MALDI Biotyper RTC версии 3.0 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше.

Определение способности *Candida* spp. к формированию биопленок проводили в соответствии с методикой, предложенной М. Tumbarello и соавт. [5] и С.Г. Pierce [6]. Учет результатов проводили с помощью микропланшетного ридера iMark (Bio-Rad, США) при длине волны 490 нм. Изоляты *Candida* spp., имеющие оптическую плотность (ОП)  $\geq 0,1$ , оценивали как формирующие биопленки;  $< 0,1$  – не способные к формированию биопленок. В качестве положительного контроля использовали *C. parapsilosis* ATCC 22019 в каждом эксперименте [7], для отрицательного контроля – *C. albicans* 2215.

При анализе данных изучали видовой спектр *Candida* spp., выделенных на фоне применения противогрибковых препаратов и без такового. Считали, что выделение из гемокультуры *Candida* spp. происходило на фоне противогрибкового препарата, если давность его применения составляла  $\geq 48$  ч. Катетер-ассоциированную кандидемию диагностировали при выделении одного и того же вида *Candida* spp. из гемокультуры и из дистального участка удаленного центрального венозного катетера (ЦВК) в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, а также в случаях, когда удаленный ЦВК не исследовали в лаборатории, но его удаление привело к ликвидации симптомов инфекции. К сопутствующим инфекциям другой этиологии отнесены все случаи, которые диагностированы за период наблюдения, включающий период лихорадки до выделения *Candida* spp. из гемокультуры и в течение последующих 30 сут.

Противогрибковые препараты для лечения кандидемии назначали внутривенно в следующих дозах: амфотерицин В – 0,7–1,0 мг/кг/сут; каспофунгин в 1-й день 70 мг, а затем 50 мг/сут; анидулафунгин в 1-й день 200 мг, а затем 100 мг/сут; микафунгин 100 мг/сут; вориконазол в 1-й день по 6 мг/кг через 12 ч, а затем 4 мг/кг через 12 ч; флуконазол 400 мг/сут. Результаты лечения кандидемии оценивали согласно критериям EORTC/MSG [8]. Лечение считали эффективным при наличии следующих критериев: нормальная температура тела в течение 14 дней, ликвидация всех клинических симптомов инфекции, отрицательные повторные гемокультуры (не менее двух), отсутствие очагов диссеминации. Лечение считали неэффективным, если в процессе терапии происходила смерть больного или сохранялись симптомы инфекции, несмотря на проводимую терапию. Общая летальность анализировалась в течение 30 дней, ранняя летальность – в течение 7 дней от момента выделения *Candida* spp. из гемокультуры.

Анализируемые параметры внесены в базу данных больных кандидемией с последующей статистической обработкой полученных результатов.

## Результаты

За 12-летний период (2006–2017) кандидемия диагностирована у 75 больных (43 мужчины, 32 женщины) в возрасте от 17 до 77 лет (медиана 48 лет). Спектр возбудителей кандидемии был разнообразным и включал 10 видов *Candida* spp. (рис. 1). У 26 (34,7%) больных инфекция

### Сведения об авторах:

Мальчикова Анна Олеговна – аспирант научно-клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0002-8725-5131

Тандилова Кристина Сергеевна – аспирант научно-клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0003-3414-9316

Блохина Елена Валерьевна – ассистент каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., руководитель отд. высокодозной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд. химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0001-7026-1706

Савченко Валерий Григорьевич – д.м.н., проф., академик РАН, ген. директор ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0001-8188-5557

### Контактная информация:

Клясова Галина Александровна – д.м.н., проф., врач клинический фармаколог, зав. лаб. клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»; e-mail: klyasova.g@blood.ru; ORCID: 0000-0001-5973-5763

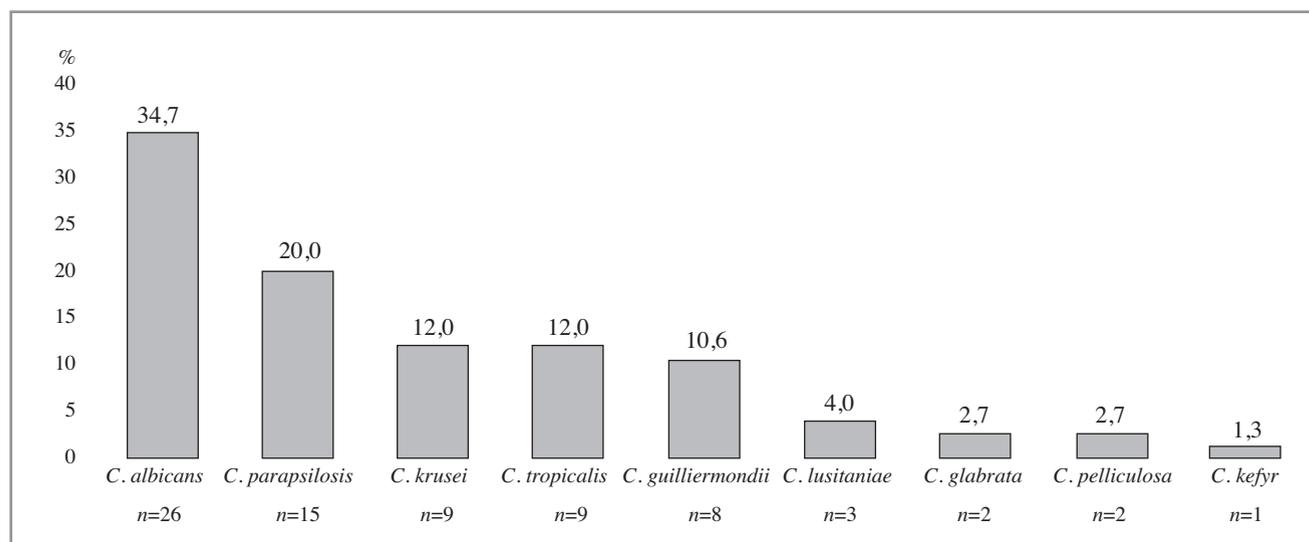


Рис. 1. Возбудители кандидемии у больных гемобластозами.

обусловлена *C. albicans*, далее следовали *C. parapsilosis* complex 20% (*C. parapsilosis*  $n=14$  и *C. orthopsilosis*  $n=1$ ), *C. krusei* 12% ( $n=9$ ), *C. tropicalis* 12% ( $n=9$ ), *C. guilliermondii* 10,6% ( $n=7$ ). На остальные 4 вида *Candida* с частотой детекции от 1,3 до 4% пришлось 10,7%.

Сравнительная характеристика больных с кандидемией, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*, представлена

в табл. 1. Кандидемия, вызванная *C. albicans*, в сравнении с *C. non-albicans* статистически значимо чаще возникала у больных старшей возрастной категории (медиана возраста 56,5 года против 45 лет;  $p=0,04$ ) и лимфомами (61,5% против 28,6%;  $p=0,01$ ), преобладало использование глюкокортикостероидов (80,8% против 51%;  $p=0,01$ ) и колонизация слизистой оболочки кишечника тем же видом *Candida*

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с кандидемией, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*

Показатель	Число больных		p
	<i>C. albicans</i> (n=26)	<i>C. non-albicans</i> (n=49)	
Мужчины/женщины	11/15	32/17	0,05
Возраст, годы, медиана (разброс)	56,5 (17–77)	45 (19–75)	0,04
Диагноз, n (%):			
лимфомы	16 (61,5)	14 (28,6)	0,01
острые лейкозы	5 (19,2)	25 (51)	0,01
другие заболевания системы крови	5 (19,2)	13 (26,5)	0,6
Трансплантация, n (%):			
аллоТГСК	0	11 (22,5)	0,01
аутоТГСК	2 (7,7)	2 (4,1)	0,6
Фаза гемобластоза, n (%):			
впервые выявленное	8 (30,8)	12 (24,5)	0,6
ремиссия	8 (30,8)	13 (26,5)	0,8
рецидив	4 (15,4)	11 (22,5)	0,6
резистентность к ПХТ	6 (23,1)	11 (22,5)	1,0
Факторы риска кандидемии, n (%):			
антибиотики	23 (88,5)	44 (89,8)	1,0
глюкокортикостероиды	21 (80,8)	25 (51)	0,01
наличие центрального венозного катетера	26 (100)	47 (96)	0,5
колонизация тем же видом <i>Candida</i> spp.	23/26 (88,5)	16/33 (48,5)	0,002
гранулоцитопения	16 (61,5)	35 (71,4)	0,4
гранулоцитопения >20 дней	6 (23)	14 (28,6)	0,8
образование биопленок	5 (19,2)	29 (59,2)	0,001
Предшествующее применение антимикотика, n (%)	5 (19,2)	19 (38,8)	0,1

Примечание. В столбцах – количество положительных значений к количеству исследований колонизации слизистой оболочки (здесь и в табл. 2). АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 2. Клинические проявления и результаты лечения кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*

Показатель	Число больных		P
	<i>C. albicans</i> (n=26)	<i>C. non-albicans</i> (n=49)	
Клинические проявления, n (%):			
лихорадка >38 °С	26 (100)	47 (96)	0,5
септический шок	10 (38,5)	15 (30,6)	0,6
перевод в ОРИТ	14 (53,8)	21 (42,9)	0,4
персистенция <i>Candida</i> spp.	3/16 (18,8)	18/40 (45)	0,04
Сопутствующие инфекции, n (%):			
всего	19 (73)	36 (73,5)	1,0
бактериемии, вызванные:			
• грамположительными бактериями	13 (50)	19 (33,8)	1,0
• грамотрицательными бактериями	8 (30,7)	22 (44,9)	0,3
вирусные инфекции, всего			
• герпес-вирусы, исключая цитомегаловирус	3 (11,5)	9 (18,3)	0,5
• цитомегаловирус	3 (11,5)	2 (4,1)	0,3
• цитомегаловирус	0	7 (14,2)	0,09
инвазивные микозы, всего			
• инвазивный аспергиллез	2 (7,6)	10 (20,4)	0,2
• инвазивный аспергиллез	1 (3,8)	7 (14,2)	0,2
• пневмоцистная пневмония	1 (3,8)	3 (6,1)	1,0
• криптококковый менингит	0	1 (2)	1,0
Противогрибковые препараты первой линии, n (%):			
амфотерицин В	9/24 (37,5)	12/45 (26,7)	0,5
флуконазол	6/24 (25)	11/45 (24,4)	0,9
эхинокандин	9/24 (37,5)	22/45 (48,9)	0,4
не было назначения антимикотиков	2 (7,7)	4 (8,1)	0,9
Летальность в течение 30 дней, n (%)			
	10 (38,5)	19 (38,8)	0,9
Причины, n (%):			
инфекция + опухоль	7 (26,9)	7 (14,3)	0,2
смешанная инфекция	3 (11,5)	9 (18,4)	0,5
кандидемия	0	2 (4)	0,5
геморрагические осложнения	0	1 (2)	1,0
Ранняя летальность в течение 7 дней, n (%)			
	8 (30,8)	12 (24,5)	0,5
Причины, n (%):			
инфекция + опухоль	6 (23)	5 (10,2)	0,2
смешанная инфекция	2 (7,7)	5 (10,2)	1,0
кандидемия	0	2 (4)	0,5
Излечение препаратами первой линии, n (%):			
эхинокандин	13/24 (54)	26/45 (57,7)	0,8
флуконазол	7/9 (77,8)	17/22 (77,3)	0,9
амфотерицин В	3/6 (50)	7/11 (33)	0,4
амфотерицин В	3/9 (33)	2/12 (16,7)	0,3

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

(88,5% против 48,5%;  $p=0,002$ ). В то время как выделение *C. non-albicans* из гемокультуры в сравнении с *C. albicans* статистически значимо чаще происходило у больных острыми лейкозами (51% против 19,2%;  $p=0,01$ ) и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток (22,5% против 0%;  $p=0,01$ ), способность к образованию биопленок статистически значимо чаще отмечалась среди изолятов *C. non-albicans* (59,2%), чем *C. albicans* (19,2%;  $p=0,001$ ).

Медиана длительности гранулоцитопении на момент развития кандидемии составила 8 дней (колебания от 1 до 37 дней). Не отмечено различий в видовой принадлежности *Candida* spp. в зависимости от длительности гранулоцитопении. Только двое больных с кандидемией, вызванной *C. non-albicans*, не имели ЦВК. У 62 (82,7%) из 75 больных с кандидемией удален ЦВК. Медиана удаления ЦВК от мо-

мента выделения *Candida* spp. из гемокультуры составила 1 день (колебания от 1 до 3 дней), удаление ЦВК в первые сутки – у 44 (70,9%) из 62 больных. Проведено микробиологическое исследование 50 (66,7%) удаленных ЦВК, из них в 20 (40%) в диагностически значимом количестве ( $\geq 10^3$  КОЕ/мл) выявлен тот же вид *Candida*, что и из крови. Статистически значимо чаще катетер-ассоциированная инфекция (у 10 из 15 больных) выявлена при кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* complex (71,4%), в сравнении с кандидемией, обусловленной другими видами *Candida* spp. (27,8%;  $p=0,008$ ).

У 24 (32%) из 75 больных кандидемия возникла на фоне приема противогрибковых препаратов (флуконазол  $n=15$ , амфотерицин В  $n=3$ , анидулафунгин  $n=3$ , каспофунгин  $n=2$ , итраконазол  $n=1$ ), длительность использования которых

варьировала от 3 до 56 дней (медиана 15 дней). Противогрибковые препараты назначались эмпирически или превентивно, по поводу орофарингеального кандидоза, а у части больных – в качестве профилактики. В гемокультуре больных во время применения амфотерицина В выделены *C. albicans* ( $n=3$ ), анидулафунгина – *C. parapsilosis* ( $n=2$ ) и *C. glabrata* ( $n=1$ ), каспофунгина – *C. parapsilosis* ( $n=2$ ), флуконазола – *C. albicans* ( $n=2$ ) и 13 изолятов *C. non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. pelliculosa*), итраконазола – *C. parapsilosis*. В структуре кандидемий доля выделения *C. albicans* из гемокультуры от больных, получавших противогрибковый препарат, составила всего 19,2% ( $n=5$ ) против 38,8% ( $n=21$ ), если антимикотики не принимались.

Клинические симптомы кандидемии оказались неспецифичными, и основным признаком служила высокая температура (97%), независимо от вида возбудителя (табл. 2). Кандидемия, обусловленная *Candida* spp., в целом характеризовалась тяжелым течением: в ОРИТ переведены 35 (47%) больных, септический шок развился у 27 (36%) с сопоставимой частотой при кандидемии, вызванной *C. albicans* (38,5%) и *C. non-albicans* (30,6%). Неоднократное выделение *C. non-albicans* из гемокультуры (персистенция) на фоне уже начатого применения противогрибковых препаратов происходило чаще, чем *C. albicans*, и составило 45% против 18,8% ( $p=0,04$ ). С сопоставимой частотой осуществлялась диагностика сопутствующих инфекций (73% против 73,5%). Статистически значимых различий не выявлено между двумя группами больных по частоте бактериемий, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, герпес-вирусных инфекций, инвазивных микозов, но цитомегаловирусные инфекции и инвазивный аспергиллез преобладали у больных с кандидемией, вызванной *C. non-albicans* (14,2% против 0% и 14,2% против 3,8%, соответственно). Инвазивный аспергиллез и цитомегаловирусные инфекции выявляли в основном у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Противогрибковые препараты назначали 69 больным (92%). Лечение антимикотиками не проводили 6 больным, из них двое умерли в первые сутки диагностики кандидемии, а у 4 регрессия симптомов инфекции отмечена после удаления ЦВК. Между двумя группами больных не выявлено различий по противогрибковым препаратам, используемым в первой линии терапии (см. табл. 2). В лечении кандидемии, вызванной *C. albicans*, с одинаковой частотой (37,5%) использовали амфотерицин В и эхинокандин (каспофунгин  $n=4$ , микафунгин  $n=3$ , анидулафунгин  $n=2$ ). При выделении из гемокультуры *C. non-albicans* преобладало назначение эхинокандина (48,9%), в число которых вошли каспофунгин ( $n=11$ ), анидулафунгин ( $n=6$ ), микафунгин ( $n=5$ ).

Летальность при кандидемии в течение 30 дней оказалась высокой и составила при выделении из гемокультуры *C. albicans* 38,5% ( $n=10$ ), *C. non-albicans* – 38,8% ( $n=19$ ), причем летальные исходы регистрировали в большинстве случаев в течение первых 7 дней (30,8 и 24,5%, соответственно). Основными причинами летальных исходов при кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*, стали резистентность гемобластоза в сочетании с инфекцией (26,9 и 14,3%, соответственно) и смешанная инфекция (11,5 и 18,4%, соответственно). Только кандидемия как причина летальных исходов отмечена при выделении из гемокультуры *C. non-albicans* (4%).

Общая выживаемость в течение 30 дней при кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*, оказалась сопоставимой и составила 61,5 и 61,2%, соответственно (рис. 2). Общая выживаемость при выделении основных видов *Cand*

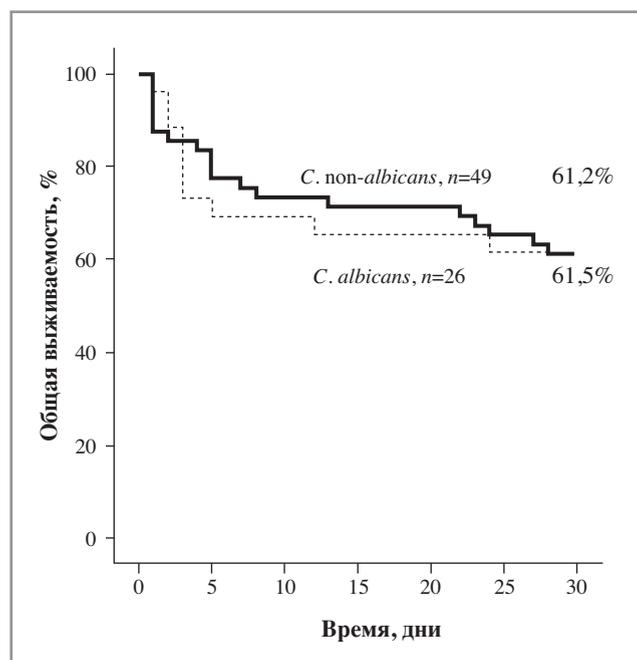


Рис. 2. Общая выживаемость больных с кандидемией, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*.

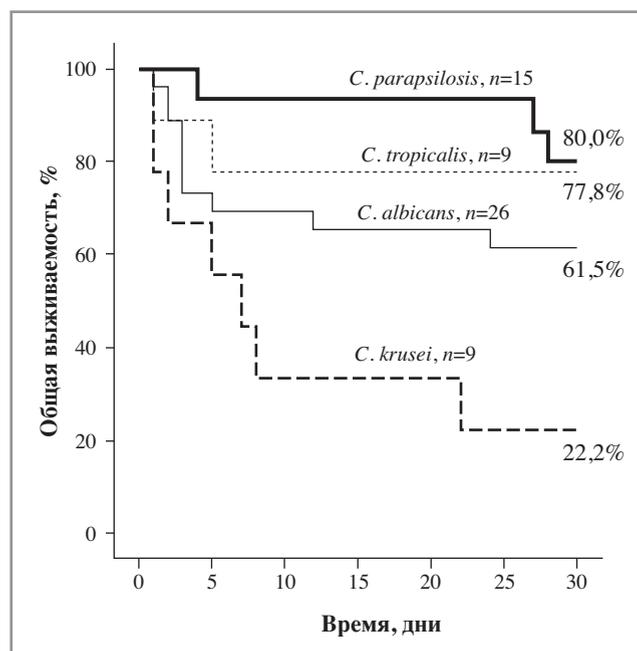


Рис. 3. Общая выживаемость больных с кандидемией, вызванной разными видами *Candida*.

*C. krusei* против *C. parapsilosis* complex –  $p=0,001$ , *C. tropicalis* ( $p=0,03$ ) и *C. albicans* –  $p=0,03$ .

*ida* представлена на рис. 3. Наиболее высокие показатели выживаемости отмечены при выделении из гемокультуры *C. parapsilosis* (80%) и *C. tropicalis* (77,8%), наиболее низкие – *C. krusei* (22,2%). Общая выживаемость при кандидемии, вызванной *C. krusei*, статистически значимо ниже в сравнении с *C. parapsilosis* complex (22,2% против 80%;  $p=0,001$ ), *C. tropicalis* (22,2% против 77,8%;  $p=0,03$ ) и *C. albicans* (22,2% против 61,5%;  $p=0,03$ ). Лечение эхинокандином приводило к статистически значимому увеличению выживаемости в сравнении с другими противогрибковыми

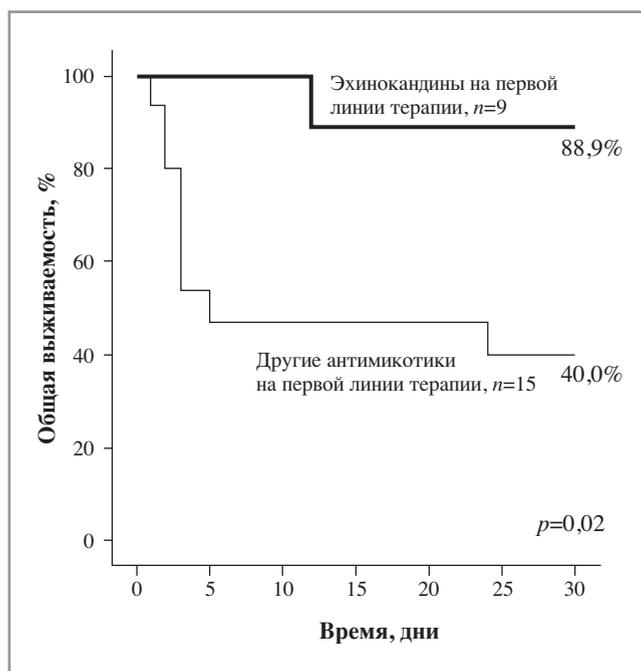


Рис. 4. Общая выживаемость больных с кандидемией, вызванной *C. albicans*, в зависимости от используемых противогрибковых препаратов в первой линии терапии.

препаратами как при кандидемии, вызванной *C. albicans* (88,9% против 40%;  $p=0,02$ ), так и *C. non-albicans* (77,3% против 47,8%;  $p=0,03$ ; рис. 4, 5).

## Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало широкое видовое разнообразие возбудителей кандидемии у больных гемобластозами, включающее 10 видов *Candida* spp. Частота выделения *C. albicans* из гемокультуры составила 34,7%, *C. non-albicans* – 65,3%. Этиология инвазивного кандидоза гетерогенна, что подтверждается результатами зарубежных и российских исследований. Общей тенденцией последних лет является увеличение частоты инфекции, вызванной *C. non-albicans*, однако при анализе видовой принадлежности *C. albicans* продолжают сохранять лидирующую позицию в большинстве исследований. Так, в обзоре М.Т. Montagna и соавт., включающем 24 исследования по кандидемии, которые опубликованы в Европе с 2000 по 2013 г., показано преобладание *C. albicans* во всех странах: их доля составляла от 37,9 до 76,3%, за исключением Турции (18,6 и 22,9%) и Греции (33,3%) [3]. Среди *C. non-albicans* наиболее частыми видами были *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, но также выявлены и географические различия. Так, изоляты *C. glabrata* преобладали в странах Северной Европы, Германии, Франции, Великобритании и составляли от 13,2 до 31,2%, в то время как *C. parapsilosis* – в Турции (77,1%), Италии (37%), Греции (36,4%) и Испании (28,8%). *C. tropicalis* занимали вторую позицию среди всех возбудителей кандидемии в Португалии (21,2%) и Турции (12,7%) и четвертую позицию в Германии, Франции, Италии и Польше. В 2015 г. опубликованы результаты исследования F. Barchiesi и соавт., которое включало 270 случаев кандидемии, зарегистрированной в Италии в период с 2010 по 2014 г. [2]. В течение 4 лет авторами отмечено сокращение частоты кандидемии, вызванной *C. albicans*, с 68 до 48% ( $p=0,04$ ) и увеличение доли инфекции, обусловлен-

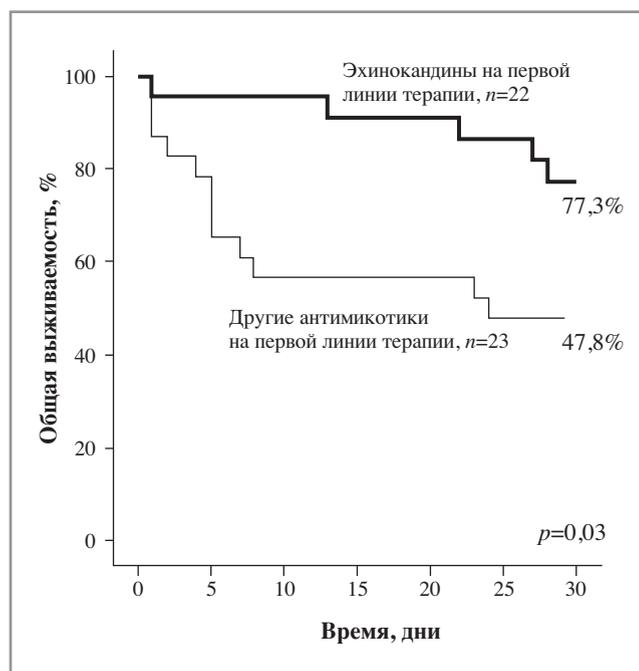


Рис. 5. Общая выживаемость больных с кандидемией, вызванной *C. non-albicans*, в зависимости от используемых противогрибковых препаратов в первой линии терапии.

ной *C. parapsilosis*, с 8 до 30% ( $p=0,036$ ). При анализе 173 случаев кандидемии у 170 онкогематологических пациентов, возникшей с 2001 по 2007 г. в M.D. Anderson Cancer Center, ведущими возбудителями инфекции являлись *C. albicans* (24%), *C. parapsilosis* (24%), *C. tropicalis* (21%), *C. krusei* (17%) и *C. glabrata* (5%) [9]. В исследовании, проведенном в Китае (2009–2011) и включающем 306 пациентов, среди возбудителей кандидемии также доминировали *C. albicans* (40,1%), *C. parapsilosis* (21,3%), *C. tropicalis* (17,2%) и *C. glabrata* (12,9%) [10]. По данным проспективного многоцентрового исследования, выполненного у больных опухолями системы крови в шести стационарах России (2003–2008), *C. albicans* выделены из гемокультуры у 21% больных. Спектр *C. non-albicans* был разнообразным и включал изоляты *C. parapsilosis* (31%), *C. guilliermondii* (28,5%), *C. krusei* (10%), *C. tropicalis* (6%), *C. kefyr* (6%), *C. pelliculosa* (6%), *C. lusitanae* (4%), *C. glabrata* (3%) [11]. В обзоре F. Lamoth и соавт., посвященном эпидемиологии инвазивного кандидоза, сообщалось о ряде случаев инфекции, вызванной полирезистентным штаммом *C. auris* [12]. Данный вид является преимущественно внутригоспитальным, контаминирует окружающие предметы и чаще колонизирует кожу больных, в отличие от других видов *Candida* spp., для которых более характерна колонизация слизистых оболочек. Инфекция, вызванная *C. auris*, зафиксирована в настоящее время на пяти континентах и характеризуется крайне высокой летальностью.

Увеличение доли инфекции, обусловленной *C. non-albicans*, авторы объясняют широким назначением флуконазола для профилактики инвазивных микозов, которое привело к селекции штаммов грибов с природной устойчивостью и появлению изолятов с приобретенной резистентностью. Например, выделение таких грибов, как *C. glabrata*, *C. krusei*, отмечалось у 57% больных с кандидемией, развившейся на фоне применения противогрибкового препарата, против 28% – без антимикотика ( $p=0,007$ ) [13]. Результаты ретроспективных исследований, проведенных в M.D. Anderson

Cancer Center, продемонстрировали, что назначение флуконазола с целью профилактики грибковых инфекций привело к увеличению случаев кандидемии, вызванных *C. glabrata* и *C. krusei* [14]. В исследовании итальянских авторов также показано, что применение препаратов из группы азолов значительно снизило долю кандидемии, вызванной *C. albicans*, и привело к увеличению доли *C. non-albicans* [15]. По данным ряда публикаций последних лет, *C. krusei* являлась наиболее частой причиной развития кандидемии у больных гемобластозами, получавших флуконазол с целью профилактики [16]. В исследовании С.Р. Rausch и соавт. представлено 5 случаев фунгемии, вызванных *C. glabrata* ( $n=2$ ), *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* и *Trichosporon asahii* у больных гемобластозами на фоне применения изавуконазола [17]. В представленной работе назначение антимикотиков 24 больным, в том числе и с профилактической целью, не предупредило развитие кандидемии. При анализе этиологической структуры возбудителей инфекции нами также выявлено снижение доли *C. albicans* в случаях выделения их из гемокультуры на фоне применения противогрибковых препаратов, которая составила 19,2% против 38,8%, если антимикотики не применялись.

Многоцентровые исследования, представляющие данные о частоте развития кандидемии у больных гемобластозами, включают в основном больных острыми лейкозами и реципиентов гемопозитических стволовых клеток [11, 18–20]. В нашем исследовании доля больных лимфомами была идентичной доле больных с острыми лейкозами. Данный факт можно объяснить интенсивными программами (блоковая терапия), используемыми в лечении лимфом. У больных лимфомами выделение из гемокультуры *C. albicans* преобладало над *C. non-albicans* (61,5% против 28,6%;  $p=0,01$ ).

Развитие кандидемии происходит под воздействием ряда факторов, и одним из определяющих является колонизация кандидами слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19]. По данным исследования F. Dalle и соавт., колонизация дрожжевыми грибами нескольких локусов ЖКТ выявлена у 44 (66,6%) из 66 больных острыми лейкозами в период нейтропении, и в 68% случаях она обусловлена *C. albicans* [21]. У 8 больных выполнено молекулярно-генетическое исследование изолятов *C. albicans*, колонизирующих слизистую оболочку, и у 7 пациентов отмечен уникальный генотип грибов. По результатам исследования выявлена генетическая идентичность изолятов *C. albicans*, выделенных со слизистых оболочек у одного и того же больного, в 88% образцах. Кандидемия возникла у одного из 8 больных, и, что важно, генотип изолята, выделенного из гемокультуры, оказался идентичен генотипу изолята *C. albicans*, выделенного со слизистых оболочек. При обобщении результатов 5 исследований, посвященных роли колонизации слизистой оболочки ЖКТ дрожжеподобными грибами в развитии кандидемии, доказана генетическая идентичность штаммов *Candida* spp., выделенных из гемокультуры и со слизистой оболочки толстой кишки у одного и того же больного [22]. Представленные данные свидетельствуют о том, что эндогенный путь развития инфекции при колонизации слизистых оболочек *Candida* spp. является основным и более вероятным в период гранулоцитопении после цитостатической терапии, особенно у больных мукозитами. По нашим данным, при кандидемии, вызванной *C. albicans*, колонизация слизистых оболочек ЖКТ тем же видом выявлялась значимо чаще в сравнении со случаями, обусловленными *C. non-albicans* (88,5% против 48,5%;  $p=0,002$ ). Другой возможный источник кандидемии – это ЦВК. Инфицирование ЦВК может происходить с кожи

больного или через руки медицинского персонала. Известно, что *Candida* spp. способны образовывать биопленку в силиконовых катетерах. Кандидемия, обусловленная *C. non-albicans*, и в частности *C. parapsilosis*, достоверно чаще ассоциировалась с инфицированием ЦВК [10]. Из числа анализируемых нами случаев катетер-ассоциированная инфекция отмечалась у 40% больных и также достоверно чаще преобладала при кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* ( $p=0,008$ ). По данным исследования GISIA-3, значимым фактором риска возникновения кандидемии, обусловленной *C. non-albicans*, являлось парентеральное питание [3]. В исследовании *in vitro* установлено, что липидная эмульсия, входящая в состав парентерального питания, способствует образованию биопленки в силиконовых катетерах и росту *Candida* spp. В других исследованиях, включающих больных разных профилей, выявлено, что развитию кандидемии, вызванной *C. albicans*, достоверно чаще предшествовала травма или абдоминальное хирургическое вмешательство [15]. Нами подтверждена способность изолятов *Candida* spp. к образованию биопленок, которая статистически значимо чаще выявлялась среди *C. non-albicans* (59,2%) в сравнении с *C. albicans* (19,2%;  $p=0,001$ ).

Клинические проявления инфекции, вызванные разными видами *Candida* spp., не являлись специфичными. Следует отметить тяжелое течение кандидемии с развитием септического шока у 38,5% больных при выделении из гемокультуры *C. albicans* и у 30,6% – *C. non-albicans*. При развитии инвазивного кандидоза возможно поражение любого органа, которое происходит в результате гематогенной диссеминации *Candida* spp. В нашем исследовании диссеминированный инвазивный кандидоз выявлен у 9 (12%) пациентов. В многоцентровом исследовании FIND-Candida (Чехия и Словацкая Республика), включавшем 118 больных гемобластозами с кандидемией, частота развития диссеминированного кандидоза составила 13,5% [18]. Гепатолиенальный кандидоз выявляли, главным образом, у онкогематологических больных при восстановлении гранулоцитопоза после периода нейтропении. В другом исследовании гепатолиенальный кандидоз диагностирован у 7% пациентов с кандидемией, и он чаще развивался у больных острыми лимфобластными лейкозами в сравнении с больными острыми миелоидными лейкозами (11% против 5%) [14]. Классическое проявление гепатолиенального кандидоза – персистирующая лихорадка с высокими подъемами температуры у больных после восстановления нормального числа нейтрофилов, которая может сопровождаться болью в правом подреберье. В лабораторных исследованиях крови может отмечаться повышенные активности щелочной фосфатазы [23, 24].

Кандидемия возникает у больных в тяжелом состоянии и с дефицитом, как правило, нескольких звеньев иммунитета, подтверждением чему служит высокая частота выявления сопутствующих инфекций другой этиологии, прежде всего бактериального сепсиса. Так, в исследовании F. Barchiesi и соавт. частота ко-инфекций составила 63,6%, частота бактериемии – 31,8% [2]. Настоящее исследование также продемонстрировало разнообразие инфекций, диагностированных у больных с кандидемией. Инвазивные микозы другой этиологии преобладали при кандидемии, вызванной *C. non-albicans* (20,4% против 7,6%).

По результатам представленной работы и данных литературы последних лет, общая летальность при кандидемии в течение 30 дней остается высокой и составляет 30–40%. Анализ публикаций показывает неодинаковую летальность в зависимости от видовой принадлежности *Candida* spp. При кандидемии, обусловленной изолятами *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, зафиксирована более высокая частота

летальных исходов у онкогематологических больных, достигающая в части случаев 100% [2, 3, 9, 10, 18, 20]. Летальность при инфекции, вызванной *C. albicans*, также высока и достигает 60%. Более низкие показатели летальности регистрировали при кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* (15–30%). В ходе исследований выявлены факторы, приводящие к статистически значимому снижению частоты летальных исходов, и к ним отнесены использование эхинокандина в качестве стартовой терапии (27% против 36%;  $p < 0,0001$ ) и удаление ЦВК (28% против 41%;  $p < 0,0001$ ) [25]. Препараты из группы эхинокандинов проявляют фунгицидную активность против *Candida* spp., и в международных рекомендациях ESCMID и IDSA эхинокандинам присвоен наиболее высокий уровень доказательности (AI) в лечении кандидемии [26, 27]. Амфотерицин В не рекомендован экспертами ESCMID и IDSA для лечения кандидемии по причине низкой эффективности и высокой токсичности. Использование флуконазола допустимо при реализации ступенчатой терапии для больных с кандидемией, у которых при стартовом применении эхинокандина достигнуто клиническое улучшение и выделены изоляты *Candida* spp., чувствительные к флуконазолу. В исследованиях, представленных нами ранее, также отмечено статистически значимое увеличение выживаемости при кандидемии, если в первой линии терапии использовали эхинокандин [28]. Результаты этой работы также подтвердили более высокую выживаемость при кандидемии, вызванной как *C. albicans*, так и *C. non-albicans*, если лечение проводили эхинокандином в сравнении с другим противогрибковым препаратом.

## Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало видовое разнообразие возбудителей инвазивного кандидоза у больных опухолями системы крови и высокий процент выделения *C. non-albicans*. Кандидемия, вызванная *C. albicans*, преобладала у больных старшей возрастной категории и с лимфомами, с колонизацией слизистой оболочки кишечника тем же видом *Candida*, в то время как выделение *C. non-albicans* из гемокультуры чаще встречалось у больных острыми лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, как и способность их к образованию биопленок. Кандидемия, вызванная *C. parapsilosis*, достоверно чаще ассоциировалась с ЦВК. Повторное выделение из гемокультуры *Candida* spp. уже на фоне противогрибковых препаратов преобладало при кандидемии, вызванной *C. non-albicans*. Инфекционный процесс характеризовался тяжелым течением, высокой частотой сопутствующих инфекций другой этиологии, включая инвазивные микозы. В обеих группах наблюдалась высокая летальность. Общая выживаемость при кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. non-albicans*, сопоставима. При анализе общей выживаемости в зависимости от видов *Candida* выявлены отличия, и наиболее низкий показатель выявлен для *C. krusei*. Применение эхинокандина в качестве стартовой терапии приводило к увеличению общей выживаемости в обеих группах больных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Верещагина С.А., Капорская Т.С., Юрицина Н.Ю., Поспелова Т.И., Крайнова Л.Е., Маркина О.А., Трушина Е.Е., Бриллиантова А.Н., Фролова И.Н. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология*. 2007;(1):11-9 [Klyasova GA, Speranskaya LL, Mironova AV, Maschan MA, Baidildina DD, Vereshchagina SA, Kaporskaya TS, Yuritsina NYu, Pospelova TI, Kraynova LE, Markina OA, Trushina EE, Brilliantantova AN, Frolova IN. Causative agents of sepsis in immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance (results of a multicenter study). *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2007;(1):11-9 (In Russ.)].
2. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*. 2016;44(2):205-13. doi: 10.1007/s15010-015-0845-z
3. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, Lo Cascio G, Lombardi G, Luzzaro F, Manso E, Mussap M, Pecile P, Perin S, Tangorra E, Tronci M, Iatta R, Morace G. Candidemia in intensive care unit: a nation wide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(5):661-74.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas P, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from European organization for research and treatment of invasive fungal disease from 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
5. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2012;7:e33705. doi: 10.1371/journal.pone.0033705
6. Pierce CG, Uppuluri P, Tristan AR, et al. A simple and reproducible 96 well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. *Nat Protoc*. 2008;3(9):1494-500. doi: 10.1038/nprot.2008.141
7. Melo AS, Bizerra FC, Freymuller E, Arthington-Skaggs BA, Colombo AL. Biofilm production and evaluation of antifungal susceptibility amongst clinical *Candida* spp. isolates, including strains of the *Candida parapsilosis* complex. *Med Mycol*. 2011;49:253-62. doi: 10.3109/13693786.2010.530032
8. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobe J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman C, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow E, Holland S, Kullberg B, Dismukes W, De Pauw B. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):674-83. doi: 10.1086/590566
9. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009;115(20):4745-52. doi: 10.1002/cncr.24507
10. Gong X, Luan T, Wu X, Li G, Qiu H, Kang Y, Qin B, Fang Q, Cui W, Qin Y, Li J, Zang B. Invasive candidiasis in intensive care units in China: Risk factors and prognoses of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infections. *Am J Infect Control*. 2016 Jan 15;1-5.
11. Kliasova G, Okhmat V, Popova M, et al. Russian Prospective Multicenter Observational Study of Invasive Fungal Infections (IFI) in patients with Acute Leukemia (AL) and Hematopoietic Stem Cell Transplantant (HSCT) Recipients – RIFI. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC). Washington, 2014, M-1103.

12. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):4-13. doi: 10.1093/jac/dkx444
13. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen NK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Leitz C, Lemming LE, Nielsen L, Olesen B, Rosenvinge FC, Røder BL, Schönheyder HC. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8):343-53. doi: 10.1111/1469-0691.12212
14. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008;112(11):2493-9. doi: 10.1002/cncr.23466
15. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, Iatta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection.* 2013;41(3):645-53. doi: 10.1007/s15010-013-0432-0
16. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26
17. Rausch CR, DiPippo AJ, Bose P, Kontoyiannis DP. Breakthrough fungal infections in leukemia patients receiving isavuconazole. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1610-3. doi: 10.1093/cid/ciy406
18. Drgona L, Kosmanova I, Rolencova M, Sedlacek P, Chrenkova V, Horakova J, Dzurenkova A, Zak P, Zavrelva A, Guman T, Tothova E, Mudry P, Foralova R, Novak J, Vokurka S, Kouba M, Ziakova B, Ligova A, Muzik J, Kandrnl V, Mayer J, Racil Z. Invasive candidemia/candidiasis on hematological wards in 2000-2012- a results from FIND-Candida project. *Trends in Medical Mycology (TIMM).* 2013;56(3):55-167.
19. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, Caramatti C, Castagnola C, Cattaneo C, Fanci R, Chierichini A, Melillo R, Mitra ME, Picardi M, Potenza L, Salutati P, Vianelli N, Facchini L, Cesarini M, De Paolis MR, Di Blasi R, Farina F, Venditti A, Ferrari A, Garzia M, Gasbarrino C, Invernizzi R, Lessi F, Manna A, Martino B, Nadali G, Offidani M, Paris L, Pavone V, Rossi G, Spadea A, Specchia G, Trecarichi EM, Vacca A, Cesaro S, Perriello V, Aversa F, Tumbarello M, Pagano L. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica.* 2015;100(2):284-92. doi: 10.3324/haematol.2014.113399
20. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaotis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, Panayiotidis P, Vassilakopoulos T, Angelopoulou MK, Marangos M, Spyridonidis A, Kofteridis D, Pouli A, Sotiropoulos D, Matsouka P, Argyropoulou A, Perloretzou S, Leckerman K, Manaka A, Oikonomopoulos P, Daikos G, Petrikos G, Sipsas NV. A prospective, cohort, multicentre study of candidemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):50-7. doi: 10.1111/1469-0691.12312
21. Dalle F, Lafon I, L'ollivier C, Ferrant E, Sicard P, Labruère C, Jebrane A, Laubriet A, Vagner O, Caillot D, Bonnin A. A prospective analysis of the genotypic diversity and dynamics of the *Candida albicans* colonizing flora in neutropenic patients with denovo acute leukemia. *Haematologica.* 2008;93(4):581-7. doi: 10.3324/haematol.11882
22. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1959-67. doi: 10.1086/323759
23. Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, Tosti ME, Posteraro B, Sanguinetti M, Trapè G, Equitani F, Carotenuto M, Leone G. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica.* 2002;87(5):535-41.
24. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, Korhola O, Farkkila M, Siivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol.* 1996;56(1-2):82-7.
25. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021
26. Ullmann A, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arik-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M. ESCMID guidelines for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):53-67. doi: 10.1111/1469-0691.12041
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):1-50. doi: 10.1093/cid/civ933
28. Клясова Г.А., Блохина Е.В., Грачева А.Н., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Охмат В.А., Коробова А.Г., Галстян Г.М., Куликов С.М. Факторы, влияющие на излечение у больных гемобластомами и кандидемией. *Терапевтический архив.* 2015;87(7):77-87 [Klyasova GA, Blokhina EV, Gracheva AN, Kravchenko SK, Parovichnikova EN, Okhmat VA, Korobova AG, Galstyan GM, Kulikov SM. Factors influencing recovery in patients with hemoblastoses and candidemia. *Therapeutic Archive.* 2015;87(7):77-87 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158777-87

Поступила 22.05.2019