

ІНВАЗИВНІ КАНДИДОЗИ В ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКИМ СЕПСИСОМ

Резюме. Інфекції кровотоку, асоційовані з наданням медичної допомоги та спричинені *Candida spp.*, посідають третє місце серед усіх інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії в США та Європі. *Candida spp.* — це найчастіші збудники інвазивного мікозу, а 70–90 % випадків інфікування трапляються в стаціонарі. Ми вивчили дані літератури щодо поширення та причин розвитку інвазивного мікозу в дітей у критичному стані; проаналізували його поширеність серед пацієнтів із тяжким сепсисом, які перебували на стаціонарному лікуванні; установили фактори ризику розвитку інвазивних мікозів у дітей із тяжким сепсисом та частоту поширення флюконазол-резистентних штамів *Candida spp.* До відкритого обсерваційного проспективного нерандомізованого дослідження увійшли 18 дітей із тяжким сепсисом. Критеріями включення в дослідження були клінічні ознаки тяжкого сепсису, мікологічні критерії доведеного інвазивного мікозу, вік дітей 1 міс. — 3 роки; критерієм виключення — термінальний стан пацієнта. Усі пацієнти з метою профілактики розвитку інвазивного мікозу при верифікації тяжкого сепсису отримували флюконазол у дозі 10–12 мг/кг/добу. Нами встановлено, що серед 18 пацієнтів із тяжким сепсисом у 13 хворих (72 %) виявлено *Candida spp.* у звичайних стерильних біологічних рідинах організму. Емпіричне призначення флюконазолу з метою профілактики в пацієнтів із тяжким сепсисом та наявністю 8 і більше факторів ризику розвитку інвазивного мікозу в 72 % випадків було неефективним. У 61,5 % пацієнтів із тяжким сепсисом та інвазивним мікозом верифіковано наявність флюконазол-резистентних штамів *Candida spp.*, що може бути зумовлено неконтрольним масовим застосуванням флюконазолу з метою профілактики. Застосування індексу колонізації та коригованого індексу колонізації допоможе об'єктивізувати потребу в призначенні протигрибкових препаратів, а суворе дотримання правил асептики зменшуватиме витрати на лікування інвазивного мікозу.

Ключові слова: тяжкий сепсис; діти; інвазивний кандидоз; фактори ризику

Вступ

За даними ВООЗ, рівень дитячої смертності з 1990 року до сьогодні знизився на 53 %, проте у 2015 році у світі померло 5,9 млн дітей, що становить майже 16 тис. дитячих смертей кожного дня.

Ризик смерті в дітей до 5 років залишається найвищим в Африці та становить 81 випадок смерті дітей на 1000 народжених живими, тоді як аналогічний показник для Європи приблизно в 8 разів нижчий і становить 11 випадків смерті на 1000 народжених живими [13]. Протягом останніх десятиріч відбулися значні зрушення в структурі нозокоміальних інфекцій, що пов'язані не тільки зі збільшенням частоти інвазивних мікозів (ІМ) у пацієнтів із порушенням імунного статусу, але і з наявністю хірургічної патології та критично тяжкого стану. Дані

локального епідеміологічного статусу у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), а також прогнозування ризику виникнення ІМ можуть допомогти ідентифікувати, адекватно профілакувати та лікувати ІМ у таких пацієнтів.

Відомо, що інфекції кровотоку, асоційовані з наданням медичної допомоги та спричинені *Candida spp.*, посідають третє місце серед усіх інфекцій у ВІТ у США та Європі [7]. *Candida spp.* — це найчастіші збудники ІМ, а 70–90 % випадків інфікування трапляються в стаціонарі [9]. Частота виникнення інвазивного кандидозу (ІК) низька серед критичних дорослих пацієнтів без нейтропенії та становить 2 випадки на 1000 надходжень у ВІТ, тоді як у дітей раннього віку вона є суттєво вищою [1, 6, 7, 9]. Кандидемія подовжує час госпіталізації,

витрати на лікування одного випадку становлять близько 40 тис. доларів, а рівень 30-денної летальності перевищує 50 % [9]. Рівень атрибутивної летальності серед пацієнтів з ІМ становить від 11,4 до 13,6 % [6].

Мета дослідження: вивчити дані літератури щодо поширення та причин розвитку ІМ у дітей в критичному стані; проаналізувати поширеність ІМ серед пацієнтів із тяжким сепсисом (ТС), які перебували на стаціонарному лікуванні; установити фактори ризику розвитку інвазивних мікозів у дітей із ТС; вивчити частоту поширення флюконазол-резистентних штамів *Candida* spp. у даних хворих.

Матеріали та методи

До дослідження увійшли 18 дітей із тяжким сепсисом, із них 12 дітей були віком від 1 міс. до 1 року та 6 дітей — від 1 до 3 років. Усі пацієнти перебували на лікуванні в комунальному закладі «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» із 01.07.2015 р. по 01.11.2016 р.

Дизайн дослідження: відкрите обсерваційне проспективне нерандомізоване дослідження. Критеріями включення в дослідження були клінічні ознаки ТС, мікологічні критерії доведеного ІМ, вік дітей 1 міс. — 3 роки; критерієм виключення з дослідження — термінальний стан пацієнта. Усі пацієнти з метою профілактики розвитку ІМ при верифікації ТС отримували флуконазол у дозі 10–12 мг/кг/добу.

Результати та обговорення

За результатами епідеміологічного дослідження, проведеного у Великобританії у 2000–2009 роках серед дітей до 15 років, установлено, що частота кандидемії найвища в дітей до 1 року та становить 11 випадків на 100 000 осіб на рік; у віці 1–4 роки — 1,77 випадку; у віці 5–9 років — 0,53 випадку та у віці 10–14 років знижується до 0,47 випадку на 100 000 осіб на рік. Гриби роду *Candida* було виявлено у 89,6 % випадків ІМ, а *Candida albicans* та *Candida parapsilosis* були найчастішими збудниками для всіх вікових груп [2].

Разом із тим у проспективному обсерваційному мультицентровому дослідженні серед дітей і новонароджених з ІК (2007–2011 роки, включено 196 педіатричних і 25 неонатальних пацієнтів) установлено, що non-*albicans* виду *Candida* є преобладаючою причиною ІК у 56 % випадків у дітей понад 1 міс. та в 52 % випадків у неонатальній групі пацієнтів, тоді як добра відповідь на лікування відмічалася в 92 % неонатальних та лише в 76 % педіатричних пацієнтів [7]. Серед пацієнтів неонатальних ВІТ найчастішими збудниками ІК є *C. albicans* та *C. parapsilosis*, а фактором, що наявний у всіх випадках ІК, є центральний венозний катетер. Поширеність ІК серед неонатальних пацієнтів становила 4,2 випадку на 1000 госпіталізованих у ВІТ дітей, а з усіх випадків він діагностований у 65,9 % дітей, народжених з екстремально низькою масою

тіла [6]. *Candida parapsilosis* — друга за частотою після *Candida albicans* причина кандидемії. Вона найчастіше зустрічається у віці менше 2 років і асоціюється з проведенням максимальної вентиляції легень. У дітей до 2 років *C. parapsilosis* спостерігається в 62 % випадків, тоді як у старших дітей — у 50 % випадків [3]. Відповідно до даних проспективного мультицентрового дослідження, ініційованого European Confederation of Medical Mycology (ЕСММ) у 2006–2008 роках [8], проаналізовано дані 779 пацієнтів з ІМ з 14 країн Європи, із них 42 пацієнти були дітьми, 26 із них — до 1 року. У дітей *C. albicans* виділено в 42,3 %, *C. parapsilosis* — у 38,5 %, *C. glabrata* — у 7,7 %, *C. tropicalis* — у 7,7 %, *C. guilliermondii* — у 3,8 % випадків. У цьому дослідженні було встановлено, що якщо дорослим пацієнтам, крім протигрибкового лікування, видаляти центральний судинний доступ (у 70 % всіх пацієнтів з ІК), то це супроводжувалося підвищенням рівня виживання з 48,8 до 68,1 % ($p = 0,02$). Рівень атрибутивної летальності становив 15 %. Рівень 30-денної летальності в дорослих пацієнтів становив 38,8 %, у дітей 3–12 міс. — 72,4 %, у 4 дітей до 3 міс. — 67 %. Інфекції, викликані *C. krusei* та *C. glabrata*, призводили до вищого рівня летальності (57,9 та 43,6 % відповідно) порівняно з *C. tropicalis* (26,8 %), *C. albicans* (36,8 %), *C. parapsilosis* (36,2 %). Крім того, ризик смерті був нижчим у тих хірургічних пацієнтів, яким проводилися повторні операції. У 3,7 % із крові пацієнтів було виділено більше 1 виду *Candida*. Також установлено певні географічні відмінності в поширенні різних збудників: у Південній Європі *C. parapsilosis* перебуває на другому місці за частотою, а *C. glabrata* — на третьому, тоді як у Північній Європі навпаки: *C. glabrata* — на другому, а *C. parapsilosis* — на третьому місці. *C. parapsilosis* — це ізолят, що найчастіше виділяється в дітей до 1 року [8].

За даними дослідження, результати якого опубліковані у 2016 році в авторитетному журналі JAMA, летальність від ІМ зростає за останню декаду, що підтверджує нашу відсталість щодо менеджменту ІМ для пацієнтів із бактеріальним септичним шоком [9]. Зважаючи на це, багато керівництв фокусують свою увагу на емпіричному дескалаційному лікуванні ехінокандинами критичних пацієнтів із позитивною культурою *Candida* або за наявності позитивних діагностичних біомаркерів. Тому в деяких випадках застосування ехінокандинів зросло з 4,6 до 48,5 %. Крім того, доведена неефективність профілактичного застосування флуконазолу всім пацієнтам, які отримують довготривалу антибіотикотерапію, без урахування інших факторів ризику розвитку ІМ та індексу колонізації *Candida* spp. Проте відмічається все ще мало даних про те, як знизити летальність за допомогою профілактичної протигрибкової терапії [9].

Ризик інфікування грибами роду *Candida* прийнято визначати, урахувавши індекс колонізації та коригований індекс колонізації. Традиційно індекс колонізації розраховують як співвідношення між

$$\text{Colonisation Index (CI)} = \frac{\text{Кількість ділянок колонізації } Candida \text{ spp.}}{\text{Кількість ділянок, з яких взято культуру}} \quad (1)$$

$$\text{CCI} = \frac{\text{Кількість ділянок колонізації } Candida \text{ spp.}}{\text{Кількість ділянок, з яких взято культуру}} \times \frac{\text{Кількість ділянок з масивним ростом } Candida \text{ spp.}}{\text{Загальна кількість ділянок, де виявлено ріст } Candida \text{ spp.}} \quad (2)$$

кількістю місць колонізації *Candida* spp. (не в крові!) та загальною кількістю культур, забір котрих був здійснений із різних частин організму (формула 1). Ураховують лише штами *Candida*.

Також підраховують коригований індекс колонізації (CCI), що є добутком індексу колонізації та співвідношення між кількістю тих ділянок, із культури яких було отримано масивний ріст *Candida* spp. («+++» при напівкількісній культурі або $\leq 10^5$ у сечі або шлунковому вмісті), та загальною кількістю ділянок, де отримано ріст *Candida* spp. (формула 2).

Індекс колонізації використовують для прогнозування виникнення ІК у пацієнтів високого ризику його розвитку: двічі на тиждень проводиться забір культури з таких ділянок: орофарингеальний мазок або секрет із трахеї, шлунковий сік, мазок із черевної порожнини або зразок випорожнень, зразок сечі, мазок із хірургічної рани або рідина, що виділяється по дренажах із черевної порожнини, місця встановлення катетерів [12].

Для діагностики ІК, крім рутинного мікробіологічного дослідження, використовують такі маркери: (1–3)- β -D-глюкан, що має високу точність при ранній верифікації абдомінального кандидозу з негативною гемокультурою в хірургічних пацієнтів; маннан-/антиманнан-тест та канд-тек-*Candida*-антиген, що мають низьку специфічність та чутливість. Проте комбінація більше одного серологічного маркера підвищує цю чутливість. Новим діагностичним напрямком є виявлення ДНК *Candida* в крові [11].

На сьогодні переглянуто стратегію традиційної профілактики кандидозу в критичних пацієнтів, так само як за останні 20 років було переглянуто агресивні методи лікування та моніторингу, що мали потенційний ятрогенний ризик: від високого до низького дихального обсягу для максимальної вентиляції легень; від ліберальної до консервативної стратегії рідинного менеджменту та трансфузій продуктів крові; від рутинного до більш інвазивного моніторингу гемодинаміки; від суворого до

більш ліберального контролювання рівня цукру крові; від високодозованого до селективного застосування глюкокортикостероїдів; від застосування пролонгованої садації до щоденних перерв у садації. Тому результати дослідження EMPIRICUS показують, що емпірична та пролонгована проти-грибкова терапія не призводить до покращання результатів лікування. Незважаючи на це, емпірична терапія мікафунгіном призводить до зниження частоти інвазивних грибкових інфекцій серед пацієнтів із ВІТ-асоційованим сепсисом, множинними джерелами колонізації *Candida* spp., синдромом поліорганної недостатності, при застосуванні антибіотиків широкого спектра дії, але не знижує рівень летальності. Тому нові біомаркери та клінічне оцінювання ризику за алгоритмом допоможуть ідентифікувати тих пацієнтів, які мають найвищий ризик ІК та антифунгальної терапії [9]. За даними дослідження EMPIRICUS, емпіричне застосування мікафунгіну в пацієнтів із ВІТ-асоційованим сепсисом не впливає на рівень 28-денної летальності порівняно з плацебо, але знижує з 12 до 3 % частоту нової інвазивної грибкової інфекції порівняно з групою плацебо ($p = 0,008$) [10].

За наявності ознак, що вказують на розвиток ІК, необхідно дотримуватися деескалаційної стратегії протигрибкової терапії — стартово застосувати ехінокандини, при верифікації збудника та встановленні його чутливості — тріазоли [11]. Терапія полієнами показана при інфекціях органів (менінгіт, ендокардит, остеомієліт), або коли збудниками є інші гриби (*Aspergillus* spp., *Mucor* spp.). Вона повинна тривати 14 днів після останньої негативної гемокультури [11]. Кращий профіль безпеки та зниження рівня токсичності нових протигрибкових препаратів забезпечують зростання застосування цих препаратів для емпіричного лікування [9].

Відповідно до результатів дослідження, опублікованих у 2015 році, серед хірургічних пацієнтів було встановлено такі дані: 81,8 % пацієнтів мали лише кандидемію, 16,2 % — кандидемію та глибоке розміщення інфекції, у 2 % пацієнтів був ІК без кандидемії. Частота виявлення *C. glabrata* зростає з віком: із всіх випадків ІК, спричиненого цим збудником, 71,8 % припадає на пацієнтів віком понад 60 років [5, 8]. Необхідно зазначити, що в 16,5 % пацієнтів, які отримували протигрибкові препарати з метою профілактики, розвинувся ІК. Серед пацієнтів, які отримували для профілактики флюконазол, у 44 % випадків причиною ІК була *C. albicans*, у 27,6 % — *C. parapsilosis*, у 17,4 % — *C. glabrata*, у 4,1 % — *C. krusei*. За даними мультиваріантного аналізу встановлено, що видалення центрального судинного доступу після верифікації ІК та кандидемії



Рисунок 1. Частота верифікації ІМ у пацієнтів із ТС

внаслідок інвазії *C. glabrata* та *C. parapsilosis* не впливає на виживання на відміну від інфекції, спричиненої *C. albicans* [8].

Нами встановлено, що серед 18 пацієнтів із ТС у 13 хворих (72 %) виявлено *Candida* spp. у зазвичай стерильних біологічних рідинах організму (рис. 1), із них у 5 пацієнтів — кандидемія (38,5 % серед всіх випадків підтвердженого ІМ), у 3 (23 %) — *Candida* spp. із нижніх дихальних шляхів, у 4 (30,8 %) — *Candida* spp. водночас із крові та з дихальних шляхів, у 1 (7,7 %) — *Candida* spp. одночасно з крові та з черевної порожнини (рис. 2).

За літературними даними, високий ризик розвитку ІМ мають пацієнти з такими факторами ризику: імуносупресія, велика абдомінальна операція, порушення фізіологічних бар'єрів травного тракту, застосування антибіотиків широкого спектра дії, парентеральне харчування, сечовий катетер, центральний венозний доступ, масивні трансфузії, дренажі в порожнинах тіла, тривале лікування у відділеннях інтенсивної терапії, нутритивний дефіцит [5, 8].

Ми проаналізували такі дев'ять факторів ризику ІМ: наявність центрального венозного катетера, сечового катетера, тривалий прийом антибіотиків, тривале перебування у ВІТ, проведення штучної вентиляції легенів через ендотрахеальну трубку, нутритивний дефіцит, проведення парентерального харчування, гемотрансфузій, наявність дренажів у порожнинах тіла, та встановили, що в 50 % пацієнтів із ТС були всі фактори ризику розвитку ІМ, у 22 % — вісім факторів ризику й у 28 % — п'ять (табл. 1).

У всіх пацієнтів із 8 та більше факторами ризику розвитку ІМ було підтверджено його розвиток. У 61,5 % пацієнтів із ТС та ІМ (8 пацієнтів із 13) верифіковано наявність флюконазол-резистентних штамів *Candida* spp., та в 1 (7,7 %) підтверджено вориконазол-резистентний штам *Candida* spp.



Рисунок 2. Структура джерел отриманої позитивної мікокультури

У разі виявлення флуконазол-резистентних штамів *Candida* spp. пацієнтам призначали вориконазол, а при виявленні вориконазол-резистентних — каспофунгін. У всіх випадках зміни протигрибкової терапії вона була ефективною.

Висновки

Емпіричне призначення флуконазолу в пацієнтів із ТС та наявністю 8 і більше факторів ризику розвитку ІМ у 72 % випадків було неефективним. У 61,5 % пацієнтів із ТС та ІМ верифіковано наявність флюконазол-резистентних штамів *Candida* spp., що може бути зумовлено безконтрольним масовим застосуванням флуконазолу з метою профілактики ІМ. Застосування індексу колонізації та коригова-

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ІМ у пацієнтів із ТС

Фактори ризику розвитку ІМ	50 % пацієнтів із ТС	22 % пацієнтів із ТС	28 % пацієнтів із ТС
Наявність центрального венозного катетера	+	+	+
Наявність сечового катетера	+	+	+
Тривалий прийом антибіотиків	+	+	+
Тривале перебування у ВІТ	+	+	+
Проведення штучної вентиляції легенів через ендотрахеальну трубку	+	+	+
Нутритивний дефіцит	+	+	-
Парентеральне харчування	+	+	-
Гемотрансфузії	+	+	-
Дренажі в порожнинах тіла	+	-	-

Примітки: «+» — наявність даного фактора ризику в пацієнтів із ТС; «-» — відсутність даного фактора ризику в пацієнтів із ТС.

ного індексу колонізації допоможе об'єктивізувати потребу в призначенні протигрибкових препаратів, а суворе дотримання правил асептики в пацієнтів із ТС допоможе зменшити витрати на лікування ІМ. Зниження відмінностей рівня економічного розвитку між країнами та використання деескалаційної стратегії протигрибкової терапії при ІМ можуть зберегти більше дитячих життів та покласти кінець причинам смерті серед дітей, яким можна запобігти.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: A nation wide study* / L. Vogiatzi, S. Ili, G. Sideri, E. Vagelakoudi [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39(12). — P. 2188-95. — doi: 10.1007/s00134-013-3057-y. Epub. 2013 Aug 14.
2. *The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009* / C. Oeser, T. Lamagni, P. T. Heath [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2013. — Vol. 32(1). — P. 23-6. — doi: 10.1097/INF.0b013e318275612e.
3. *Epidemiology, Risk Factors and Outcome of Candida parapsilosis Bloodstream Infection in Children* / J. Dotis, P.A. Prasad, T. Zaoutis [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2012. — Vol. 31(6). — P. 557-560. — doi: 10.1097/INF.0b013e31824da7fe.
4. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America* / P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D.R. Andes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 62(4). — P. e1-50. — doi: 10.1093/cid/civ933. Epub. 2015, Dec 16.
5. *Risk factors for late recurrent candidemia. A retrospective matched case-control study* / P. Muñoz, A. Vena, M. Valerio [et al.] // *J. Chemother. Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — Vol. 22(3). — P. 277. — e11-20. — doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.023. Epub. 2015, Nov 5.
6. *Invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a multicenter survey. Results from a prospective, international,*

epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates / M.I. Baptista, J. Nona, M. Ferreira [et al.] // *Journal of Chemotherapy.* — 2016. — Vol. 28(1). — P. 37-43. — doi: 10.1179/1973947814Y.0000000222.

7. *Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates* / W.J. Steinbach, E. Roilides, D. Berman [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2012. — Vol. 31(12). — P. 1252-7. — doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427.

8. *Invasive Candida infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008)* / L. Klingspor, A.M. Tortorano, J. Peman [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2015. — Vol. 21(1). — P. 87, e1-87, e10. — doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427.

9. *Siddharthan T. Empirical antifungal therapy in critically ill patients with sepsis* / T. Siddharthan, P.C. Karakousis, W. Checkley // *JAMA.* — 2016. — Vol. 316(15). — P. 1549-1550. — doi: 10.1001/jama.2016.13801.

10. *Timsit J.-F. Empirical Micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization and multiple organ failure. The EMPERICUS randomized clinical trial* / J.-F. Timsit, E. Azoulay, C. Schwebel // *JAMA.* — 2016. — Vol. 316(15). — P. 1555-1564. — doi: 10.1001/jama.2016.14655.

11. *Pascalea G.D. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis* / G.D. Pascalea, M. Tumbarello // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2015. — Vol. 21. — P. 421-429. — doi: 10.1097/MCC.0000000000000230.

12. *Eggimann P. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later* / P. Eggimann, D. Pittet // *Intensive Care Med.* — 2014. — Vol. 40(10). — P. 1429-1448. — doi: 10.1007/s00134-014-3355-z.

13. *Child mortality and causes of death* // http://www.who.int/gho/child_health/mortality/en/

Отримано 11.10.2016 ■

Фильк О.В.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

ИНВАЗИВНЫЕ КАНДИДОЗЫ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Резюме. Инфекции кровотока, ассоциированные с оказанием медицинской помощи и вызванные *Candida* spp., занимают третье место среди всех инфекций в отделениях интенсивной терапии в США и Европе. *Candida* spp. — это самые частые возбудители инвазивного микоза, а 70–90 % случаев инфицирования происходят в стационаре. Мы изучили данные литературы о распространении и причинах развития инвазивного микоза у детей в критическом состоянии; проанализировали его распространенность среди пациентов с тяжелым сепсисом, находившихся на стационарном лечении; установили факторы риска развития инвазивных микозов у детей с тяжелым сепсисом и частоту распространения флуконазол-резистентных штаммов *Candida* spp. В открытом наблюдательном проспективном нерандомизированном исследовании вошли 18 детей с тяжелым сепсисом. Критериями включения в исследование были клинические признаки тяжелого сепсиса, микологические критерии доказанного инвазивного микоза, возраст детей 1 мес. — 3 года; критерием исключения — терминальное состояние пациента. Все пациенты с целью

профилактики развития инвазивного микоза при верификации тяжелого сепсиса получали флуконазол в дозе 10–12 мг/кг/сут. Нами установлено, что среди 18 пациентов с тяжелым сепсисом у 13 больных (72 %) выявлена *Candida* spp. в обычно стерильных биологических жидкостях организма. Эмпирическое назначение флуконазола для профилактики у пациентов с тяжелым сепсисом и наличием 8 и более факторов риска развития инвазивного микоза в 72 % случаев было неэффективным. У 61,5 % пациентов с тяжелым сепсисом и инвазивным микозом верифицировано наличие флуконазол-резистентных штаммов *Candida* spp., что может быть обусловлено бесконтрольным массовым применением флуконазола в целях профилактики. Применение индекса колонизации и скорректированного индекса колонизации поможет объективизировать потребность в назначении противогрибковых препаратов, а строгое соблюдение правил асептики будет снижать расходы на лечение инвазивного микоза.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, дети, инвазивный кандидоз, факторы риска

O.V. Filyk

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

INVASIVE CANDIDIASIS IN CHILDREN WITH SEVERE SEPSIS

Abstract. Background. Bloodstream infections associated with medical care and caused by *Candida* spp. ranked third place among all infections in intensive care units in the United States and Europe. *Candida* spp. is the most frequent cause of invasive fungal infection, and 70–90 % of infections occurred in hospital. **Materials and methods.** We have studied the data of the literature on the prevalence and causes of invasive fungal infections in critically ill children and have done an open, prospective, non-randomized, observational study included 18 children with severe sepsis. Inclusion criteria were clinical signs of severe sepsis, mycological criteria of established invasive mycosis, age from 1 month to 3 years; the exclusion criterion was terminal condition of the patient. All patients with severe sepsis received fluconazole 10–12 mg/kg/day to prevent the development of invasive fungal infection. We have analyzed the incidence of invasive candidiasis among patients with severe sepsis; established risk factors for invasive fungal infections in children with severe sepsis and incidence rate of fluconazole-resistant isolates of *Candida* spp. **Results.** The incidence of candidemia in this period was 10.5 cases per 1,000 patient admissions/year. Specifically, the incidence of *C.parapsilosis* fungemia was 2.5 cases per 1,000 patient admissions/year. Patients infected with *C.parapsilosis* were more likely to be mechanically ventilated 48 hours prior to candidemia. Non-albicans *Candida* species predominated in pediatric (56 %) and neonatal (52 %) age groups, yet *Candida albicans* was the most common species in both groups. Successful treatment responses were observed in pediatric (76 %) and neonatal patients (92 %). Infection with *Candida parapsilosis* led to successful responses in pediatric (92 %)

and neonatal (100 %) patients, whereas infection with *Candida glabrata* was associated with a lower successful outcome in pediatric patients (55 %). *Candida* spp. colonization occurs in up to 80 % of critically ill patients after 1 week in intensive care. Early empirical treatment of severe candidiasis has improved survival rate. We found that among 18 patients with severe sepsis, 13 individuals (72 %) had *Candida* spp. in usually sterile body fluids. We analyzed next nine risk factors for invasive mycosis: the presence of central venous catheter, urinary catheter, prolonged use of antibiotics, prolonged stay in the intensive care units, mechanical ventilation through endotracheal tube, nutritional deficiency, parenteral nutrition, blood transfusions, presence of drainage in body cavities, and established that 50 % of patients with severe sepsis had all nine risk factors for invasive mycosis, 22 % — 8 risk factors, and 28 % of patients — five risk factors. **Conclusions.** Empirical use of fluconazole for prophylaxis was ineffective in 72 % of cases in patients with severe sepsis and the presence of 8 or more risk factors for invasive fungal infection. We have established the presence of fluconazole-resistant strains of *Candida* spp. in 61.5 % of patients with severe sepsis and invasive fungal infections. It can be caused by uncontrolled massive use of fluconazole for prophylaxis. The use of the colonization index and corrected colonization index will help to establish the need for the prescription of antifungal drugs. Compliance with the rules of aseptic technique in hospitals will reduce the costs for the treatment of invasive fungal infection.

Keywords: severe sepsis; children; invasive candidiasis; risk factors