

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В.

КАНДИДЕМИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОСОБЕННОСТИ ТАКСОНОМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

Целью исследования было определение основных видов *Candida*, выделяемых из крови пациентов онкологического стационара, сравнение таксономической структуры штаммов, полученных при кандидемии у детей и взрослых. Всего за исследуемый период микробиологически (метод гемокультур) доказана кандидемия у 81 больного (повторы исключены), из них 29 (35,8%) – пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Общее количество изолятов, включенных в разработку, составило 82 штамма *Candida* spp. (10 видов). В целом в таксономической структуре кандидемий лидирует *C. parapsilosis* (60,97%), на втором месте – *C. albicans* (20,7%), на третьем – *C. glabrata* и *C. lusitaniae* – по 3,7% каждый вид, на четвертом – *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. tropicalis* (по 2,4% каждый вид). *C. parapsilosis* статистически значимо чаще были выделены из крови по сравнению с *C. albicans* (61,0% против 20,7%, соответственно, $p < 0,0001$). Кандидемия была выявлена статистически значимо чаще у взрослых по сравнению с детьми (63,0% против 37,0%, соответственно, $p < 0,002$). Причем у взрослых статистически достоверно чаще из крови были выделены *C. parapsilosis* нежели *C. albicans* (70,6% против 15,7%, соответственно, $p < 0,0001$). У детей достоверных различий в частоте выделения *C. parapsilosis* и *C. albicans* не выявлено: доля *C. parapsilosis* составила 45,2%, *C. albicans* – 29,0%. Редкие виды у взрослых были выделены в 7,8% случаев, у детей – в 12,9% случаев, но статистически значимых различий по этому параметру выявлено не было. Доля *Candida non-albicans* составила в целом за исследуемый период 79,3%, и основным видом в этой группе является *C. parapsilosis* (76,9%).

Ключевые слова: кандидемия; фунгемия; онкологическая клиника; *Candida* spp.; *Candida non-albicans*; таксономическая структура; рак.

Для цитирования: Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В. Кандидемия у онкологических больных: особенности таксономической структуры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (7): 399-406. DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-399-406

Для корреспонденции: Багирова Наталья Сергеевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. микробиологической лаборатории; e-mail: nbagirova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 28.01.2022

Принята к печати 19.04.2022

Опубликовано 18.07.2022

Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V.

CANDIDEMIA IN CANCER PATIENTS: FEATURES OF THE TAXONOMIC STRUCTURE

Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russia

The aim of the study was to determine the main *Candida* species isolated from blood of cancer patients, to compare the taxonomic structure of strains obtained from children and adults with candidemia. In total, during the study period, candidemia was microbiologically proven by blood culture in 81 patients (duplicates were excluded). Patients in the intensive care unit (ICU) accounted for 35,8%. The total number of isolates elaborated was 82 strains of 10 *Candida* species. In general, in the taxonomic structure of candidemias, *C. parapsilosis* (61.0%) predominates, *C. albicans* (20.7%) is in the second place, followed by *C. glabrata* and *C. lusitaniae* (3.7% each); *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. tropicalis* (2.4% each). *C. parapsilosis* was statistically significantly often isolated from blood compared to *C. albicans* (61.0% versus 20.7%, respectively, $p < 0.0001$). Candidemia was statistically significantly more often detected in adults than in children (63.0% versus 37.0%, respectively, $p < 0.002$). Moreover, in adults, *C. parapsilosis* was statistically significantly more often isolated from blood than *C. albicans* (70.6% versus 15.7%, respectively, $p < 0.0001$). In children, there were no significant differences in the frequency of isolation of *C. parapsilosis* and *C. albicans*: the proportion of *C. parapsilosis* was 45.2%, *C. albicans* – 29.0%. Rare species were identified in 7.8% of cases in adults, and in 12.9% of cases in children without statistical difference ($p > 0.05$). The proportion of *Candida non-albicans* during the study period was 79.3%, and *C. parapsilosis* is the main species in this group (76.9%).

Key words: candidemia; fungemia; cancer hospital; *Candida* spp.; *Candida non-albicans*; taxonomic structure; cancer.

For citation: Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V. Candidemia in cancer patients: features of the taxonomic structure. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (7): 399-406 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-399-406

For correspondence: Bagirova Nataliya Sergeevna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory; e-mail: nbagirova@mail.ru

Information about authors:

Bagirova N. S., <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>;
Petukhova I.N., <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>;
Grigorievskaya Z.V., <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>.

Conflict of interest. *The authors declare that they have no conflicts of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 28.01.2022

Accepted 19.04.2022

Published 18.07.2022

Введение. Инвазивный кандидоз, в том числе кандидемия, по-прежнему остается значительной проблемой всемирного значения, и особенно в качестве инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1-5].

Пациенты с ослабленным иммунитетом – это основная группа больных, у которых регистрируется инфекция кровотока, обусловленная *Candida* spp.. Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляют среди них значительную часть [2, 5-7]. На долю онкологических больных приходится до 35% инвазивных кандидозов, в том числе кандидемии, поскольку в данной группе пациентов сосредоточены все возможные факторы риска развития подобных осложнений, связанных как с основным заболеванием, так и вследствие проводимого специфического лечения [8].

Наиболее распространенные факторы риска – это тяжесть основного заболевания и длительное пребывание в ОРИТ, и основными факторами риска являются наличие центрального венозного катетера, обширные хирургические вмешательства (преимущественно торакальной и абдоминальной областей), при которых повторные лапаротомии или несостоятельность анастомозов усугубляют ситуацию. Также важнейшими факторами риска являются терапия антибиотиками, онкологические заболевания, острый панкреонекроз, проведение трансплантации и полное парентеральное питание [9-11]. По данным многих авторов, к основным факторам риска кандидемии также относят возраст <1 года или ≥65 лет, состояние нейтропении, длительную и массивную колонизацию кожи и слизистых оболочек пациента, хотя колонизацию, скорее всего, можно рассматривать как предпосылку (предварительное условие) для развития инвазивного кандидоза [12-19].

Однако факторы риска кандидемии несколько отличаются в различных группах пациентов, и в немалой степени зависят от профиля стационара, от стратегии ведения больных и эпидемиологических особенностей в конкретной клинике. Так, в проспективном многоцентровом исследовании в Швейцарии и Франции методом случай-контроль, в котором участвовали 5 университетских больниц и одна крупная клиническая больница, сравнивали факторы риска при кандидемии у взрослых пациентов старше 18 лет, находившихся в ОРИТ (44%) и в других отделениях (56%). Полное парентеральное питание, острое повреждение почек, заболевания сердца, предшествующий септический шок и воздействие аминогликозидных антибиотиков явились независимыми факторами риска кандидемии в популяции ОРИТ. В другой группе пациентов, не находившихся в ОРИТ, независимым фактором риска кандидемии тоже было полное парентеральное питание, но другими независимыми факторами риска были также центральный венозный катетер и терапия антибиотиками группы гликопептидов и нитроимидазолов [20].

Вероятно, некоторые генетические факторы связаны с предрасположенностью к развитию кандидемии. В настоящее время – это активная область исследований [21].

По данным 11-летнего международного ретроспективного исследования в Европе (23 медицинских центра из 10 стран), общая летальность при кандидемии у детей через 30 дней составила 14,4% и была выше среди пациентов ОРИТ по сравнению с детьми из других отделений [19]. Летальность при кандидемии у взрослых пациентов пока остается высокой, составляя от 46% до 60%, и в основном определяется тяжестью заболевания. Причем, пациенты хирургического профиля имеют более благоприятный исход кандидемии [4, 22].

Изучение таксономической структуры возбудителей кандидемии крайне важно, поскольку эффект от лечения теми или иными антифунгальными препаратами у различных видов *Candida* будет отличаться [23, 24]. Кроме того, состав основных возбудителей кандидемии подвержен изменению с течением времени [4].

Длительное время основным видом *Candida* при фунгемии был *C. albicans*, но в последние несколько десятков лет во всем мире в таксономической структуре кандидемии отмечается сдвиг в сторону иных видов кандид (*Candida non-albicans*, *CNA*) [25-27]. Наиболее обоснованным объяснением подобных изменений считается селективное давление антифунгальных препаратов азолового ряда (флуконазол и другие) [25, 28, 29].

В настоящее время шесть видов – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. auris* – признаны основными возбудителями при кандидемии [30-33]. Несмотря на то, что *C. auris* стремительно распространяется по миру, не все страны регистрируют этот вид как возбудителя фунгемии, например, в Германии, Дании *C. auris* не выявлен. В крупном онкологическом Центре России в течение длительного периода наблюдений рост *C. auris* из крови также не получен [4, 27, 33].

Различия в эпидемиологических данных не только между разными странами, но и среди стационаров различного профиля, являются серьезной причиной проведения постоянного или периодического мониторинга таксономической структуры возбудителей при фунгемии в конкретном стационаре, поскольку это неразрывно связано с эффективностью антифунгальной терапии.

Материал и методы. Таксономическая структура возбудителей кандидемии проанализирована за период с января 2015 г. по декабрь 2021 г. Гемокультивирование в течение 5 сут проводили в 2-х микробиологических геманализаторах-инкубаторах (автоматизированная система непрерывного длительного мониторинга): BD BACTEC FX 400 (Becton Dickinson, США) и Vact/ALERT 3D (BioMerieux, Франция). Идентификация проводилась с использованием масс-спектрометрического

анализа белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-ToF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия).

Достоверность полученных результатов оценивали с помощью дисперсионного анализа с применением критерия Стьюдента. Достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$). Статистические расчеты производили по компьютерной программе, разработанной группой медицинской кибернетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

Результаты. Всего за исследуемый период кандидемия микробиологически доказана у 81 больного (повторы исключены). У одного пациента с интервалом в 1,5 месяца был получен рост разных видов *Candida*. С учетом этого общее количество штаммов, включенных в разработку, составило 82 (10 видов *Candida*). 20% (6/30) детей были в возрасте до 1 года. Средний возраст детей составил 11 лет (от 1 года до 17 лет). Всего было 16 мальчиков, средний возраст 7 лет (от 1 года до 16 лет) и 14 девочек, средний возраст 7 лет (от 1 года до 17 лет). Среди взрослых пациентов 2,5 % были в возрасте 65 лет

и более. Средний возраст взрослых пациентов составил 50 лет (от 25 до 86 лет). Всего было 23 пациента мужского пола, средний возраст 48 лет (от 24 до 83 лет) и 28 пациентов женского пола, средний возраст 52 года (от 23 до 86 лет). Из 81 больного 29 (35,8%) – пациенты ОРИТ. Случаи кандидемии статистически значимо чаще регистрировались у взрослых по сравнению с детьми (51/81, 63,0% против 30/81, 37,0%, соответственно, $p < 0,002$) (табл. 1).

Практически у всех пациентов были установлены ВСУ, но у 64 пациентов (79 %) до дня микробиологически доказанной фунгемии эти устройства функционировали свыше 14 дней: дети – 66,7% (20/30), взрослые – 86,3% (44/51). Обширные хирургические вмешательства (преимущественно в абдоминальной и торакальной областях) у 71,6% пациентов предшествовали кандидемии. Статистически значимо чаще кандидемия регистрировалась у пациентов хирургического профиля и ОРИТ среди взрослых по сравнению с детьми (86,3% против 46,7% и 49,0% против 13,3%, соответственно, $p < 0,001$). Онкогематологические пациенты с кандидемией статистически значимо чаще регистрировались

Таблица 1

Характеристика онкологических пациентов с микробиологически доказанным эпизодом кандидемии (2015–2021гг., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ)

Характеристика	Дети, всего/%	Взрослые, всего/%	$p <$	Всего/%
Кандидемия	30/37,0	51/63,0	0,002	81/100
Возраст, годы				
0-1	6/20,0	-	-	6/7,4
65 и более	-	12/25,5	-	12/14,8
Женщины	14/46,7	28/54,9	$> 0,05$	42/51,9
Мужчины	16/53,3	23/45,1	$> 0,05$	39/48,1
ОРИТ	4/13,3	25/49,0	0,001	29/35,8
Онкогематология:	16/53,3	3/5,9	0,0001	19/23,5
ОЛЛ	12/40,0	-	-	12/14,8
ОМЛ	4/13,3	3/5,9	$> 0,05$	7/8,6
Фебрильная нейтропения	13/43,3	8/15,7	0,02	21/25,9
Хирургический профиль	14/46,7	44/86,3	0,001	58/71,6
Химиотерапевтический профиль (кроме онкогематологии)	-	4/7,8	-	4/4,9
Установлено ВСУ	30/100	51/100	-	81/100
ВСУ (длительность до фунгемии):				
менее 14 дней	10/33,3	7/13,7	$> 0,05$	17/21,0
14 дней и более	20/66,7	44/86,3	$> 0,05$	64/79,0
Антибактериальная терапия (≥ 14 дней до фунгемии)	22/73,3	29/56,9	$> 0,05$	51/63,0
Антифунгальные препараты (≥ 14 дней до фунгемии)	12/40,0	10/19,6	$> 0,05$	22/27,2
Колонизация (от 1 и более локусов)	18/60,0	27/52,9	$> 0,05$	45/55,6
Множественная предшествующая госпитализация	10/33,3	14/27,5	$> 0,05$	24/29,6
Искусственная вентиляция легких свыше 5 дней	2/6,7	8/15,7	$> 0,05$	10/12,3
Катетер-ассоциированная инфекция	8/26,7	12/23,5	$> 0,05$	20/24,7
Летальный исход (общая летальность)	5/16,7	10/19,6	$> 0,05$	15/18,5

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ВСУ – внутрисосудистое устройство; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КАИ – катетер-ассоциированная инфекция.

среди детей в сравнении со взрослыми (53,3% против 5,9%, соответственно, $p < 0,0001$), и фебрильная нейтропения также наблюдалась достоверно чаще у детей, нежели у взрослых (43,3% против 15,7%, соответственно, $p < 0,02$). Многократная госпитализация, предшествующая кандидемии, регистрировалась у 29,6% пациентов. Более половины пациентов были колонизированы *Candida* spp. (мазки из полости рта, ануса, моча, кожа, катетер). Антибактериальная терапия не менее чем за 2 недели до микробиологически подтвержденной фунгемии была у 63,0% пациентов, причем статистически значимых различий у детей (73,3%) по сравнению со взрослыми (56,9%) не выявлено. Антифунгальные препараты были назначены в 27,2% случаев, не менее, чем за 2 нед до микробиологически подтвержденной фунгемии: дети – 40,0%, взрослые – в 2 раза реже (19,6%). Летальный исход (общая летальность) до 30 дней от дня микробиологически подтвержденной фунгемии в целом составил 18,5%. 5 пациентов с летальным исходом – дети (16,7%), причем все из отделения химиотерапии гемобластозов, старше 1 года, 3 девочки и 2 мальчика; 10 (19,6%) пациентов – взрослые, причем все после обширных хирургических вмешательств, половина – в возрасте 65 лет и старше.

В целом в таксономической структуре кандидемии лидирует *C. parapsilosis* (61,0%), на втором месте – *C. albicans* (20,7%), на третьем – *C. glabrata* и *C. lusitaniae* – по 3,7% каждый вид, на четвертом – *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. tropicalis* (по 2,4% каждый вид) (табл. 2).

Группа *CNA* при кандидемии регистрируется статистически значимо чаще, чем *C. albicans* в течение всего периода наблюдений (79,3%, 65/82, против 20,7%, 17/82, соответственно, $p < 0,0001$). *C. parapsilosis* – основной вид, составляющий группу *CNA*. Такая ситуация наблюдалась и в прошлые годы. Так, по результатам предыдущего мониторинга [27] доля *CNA* составляла 78,5%. В последние 2 года доля *CNA* заметно снизилась (рис. 1).

За семилетний период наблюдений *C. parapsilosis* статистически значимо чаще были выделены из крови по сравнению с *C. albicans* (61,0% против 20,7%, соот-

ветственно, $p < 0,0001$). В то же время следует отметить, что в течение последних 2х лет оба вида стали регистрироваться с одинаковой частотой: в 2020 и 2021 гг. – по 33,3% % каждый вид. Если доля кандидемии, обусловленной *C. albicans*, на протяжении исследуемого периода мало изменялась, то частота выделения *C. parapsilosis* заметно снизилась к 2018 году (рис. 2).

C. parapsilosis из крови были выделены у взрослых статистически достоверно чаще, нежели *C. albicans* (36/51, 70,6% против 8/51, 15,7%, соответственно, $p < 0,0001$). У детей достоверных различий в частоте выделения *C. parapsilosis* и *C. albicans* не получено: доля *C. parapsilosis* составила 45,2% (14/31), *C. albicans* – 29,0% (9/31). Кроме того, *C. parapsilosis* статистически значимо чаще были выделены из крови у взрослых по сравнению с детьми (36/51, 70,6% против 14/31, 45,2%, соответственно, $p < 0,02$).

Всего было 5 редких видов *Candida*: *C. utilis*, *C. inconspicua*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* и *C. dubliniensis*. Редкие виды у взрослых были выделены в 7,8% (4/51) случаев, у детей – в 12,9% (4/31) случаев, но статистически значимых различий по этому параметру выявлено не было (табл. 3).

Обсуждение. Наше исследование определило два главных возбудителя при кандидемии в онкологическом стационаре: *C. parapsilosis* (61,0%) и *C. albicans* (20,7%), причем, как у детей, так и у взрослых. Интересно, что по данным предыдущего мониторинга доля *C. parapsilosis* составляла 51,1% [27]. По данным Eleni Vasileiou и соавт. [31], у педиатрических пациентов со злокачественными новообразованиями в семи онкогематологических отделениях и в отделении трансплантации стволовых клеток в Греции в течение 2015–2019 гг. основным патогеном при кандидемии также является *C. parapsilosis*, на втором месте – *C. albicans*. В то же время во взрослой популяции, также по данным авторов из Греции, такого резкого отличия не наблюдается: *C. parapsilosis* – 37%, *C. albicans* – 41% [32]. В Германии, напротив, на долю *C. albicans* приходится 60,9%, а на *C. parapsilosis* – только 6,6% [4]. В рамках национальной программы эпиднадзора в Дании

Таблица 2

Таксономическая структура возбудителей при кандидемии в течение 7 лет (дети и взрослые)

Вид <i>Candida</i>	Годы, количество штаммов/%							Всего штаммов/%
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
<i>C. albicans</i>	3	3	1	3	2	2	3	17/20,7
<i>C. parapsilosis</i> *	8	20	8	5	4	2	3	50/61,0*
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	1	0	0	2	3/3,7
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	0	1	1	0	0	2/2,4
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	0	1	2	0	0	3/3,7
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	2	0	2/2,4
<i>C. tropicalis</i>	0	0	0	0	1	0	1	2/2,4
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	1	0	0	0	0	1/1,2
<i>C. utilis</i>	0	0	1	0	0	0	0	1/1,2
<i>C. inconspicua</i>	0	1	0	0	0	0	0	1/1,2
Итого	11	24	11	11	10	6	9	82/100

Примечание. * – *C. parapsilosis* статистически значимо чаще выделены из крови по сравнению с *C. albicans* ($p < 0,0001$) и прочими видами *Candida*.

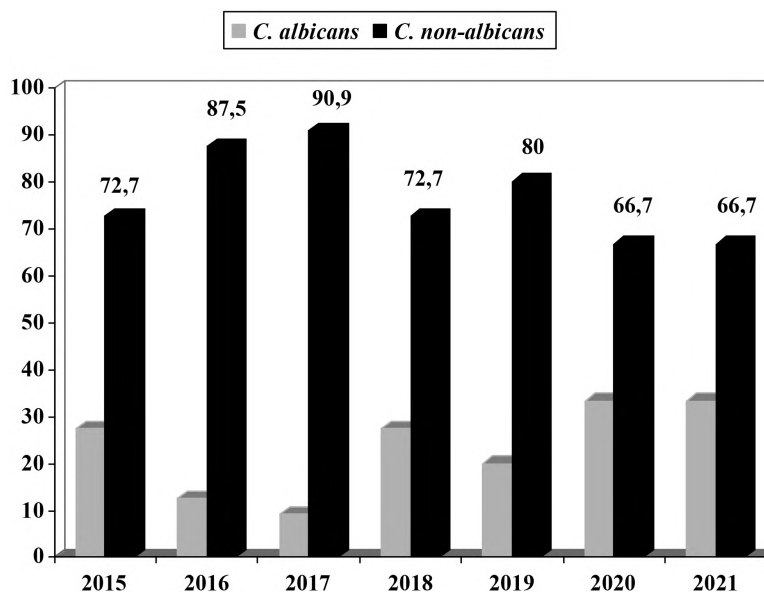


Рис. 1. Соотношение *C. albicans* и *C. non-albicans* при кандидемии за 2015-2021 гг.

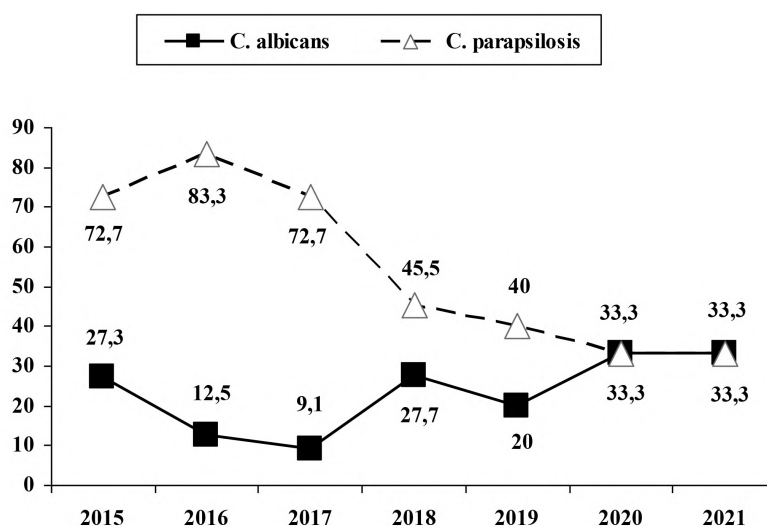


Рис. 2. Динамика частоты высеваемости лидирующих видов *Candida* из крови.

Таблица 3

Различия в таксономической структуре возбудителей кандидемии взрослых и детей

Вид <i>Candida</i>	Дети	Взрослые
<i>C. albicans</i>	9/29,0	8/15,7
<i>C. parapsilosis</i>	14/45,2	36/70,6
<i>C. glabrata</i>	1/3,2	2/3,9
<i>C. krusei</i>	1/3,2	1/2,0
<i>C. tropicalis</i>	2/6,5	0
<i>C. guilliermondii</i>	1/3,2	1/2,0
<i>C. dubliniensis</i>	0	1/2,0
<i>C. utilis</i>	0	1/2,0
<i>C. lusitaniae</i>	3/9,7	0
<i>C. inconspicua</i>	0	1/2,0
Итого	31/100	51/100

[33] были прослежены изменения в таксономической структуре возбудителей кандидемии в течение четырех периодов: 2004–2007 гг., 2008–2011 гг., 2012–2015 гг. и 2016–2018 гг. (1454 штаммов). На *C. albicans* приходилось 42,1% всех изолятов, а на *C. glabrata* – 32,1%. В течение четырех указанных выше периодов доля *C. albicans* снизилась ($p < 0,001$), а доля *C. glabrata* увеличилась ($p < 0,001$), и что важно, распределение видов продолжало смещаться в сторону увеличения доли *C. glabrata* и уменьшения доли *C. albicans* (даже ниже 40% в 2017 г.). В нашем исследовании доля *C. glabrata* составила всего 3,7%, причем численного увеличения этого вида в течение исследуемого периода мы не наблюдали (см. табл. 2).

Интересно, что о такой низкой частоте выделения из крови *C. albicans*, как в нашем исследовании, не сообщалось, хотя доля *C. albicans* менее 40% наблюдалась в США и Южной Америке [5, 34–37], в странах же Северной Европы частота выделения *C. albicans* из крови была не ниже 50% [38–41].

Таксономическая структура возбудителей кандидемии во всем мире изменяется с течением времени по разным причинам: появление новых антифунгальных препаратов, отличия в тактике лечения и профилактики, введение новых методов диагностики и терапии онкологических заболеваний и проч. Перераспределение значения основных видов *Candida* в качестве возбудителей при кандидемии неразрывно связано с успехом или неудачей в лечении как данного инфекционного осложнения, так и основного заболевания, особенно у ослабленных пациентов.

Повсеместно наблюдается процесс изменения пропорции в сторону появления видов *Candida*, отличных от *C. albicans* (CNA). Зачастую эти штаммы отличаются сниженной чувствительностью к антифунгальным препаратам. Низкая эффективность антимикотических средств в отношении CNA связана с терапией препаратами азолового ряда (особенно с флуконазолом), которая предшествовала кандидемии [28, 42, 43].

В нашем исследовании отмечается весьма значительная доля CNA в структуре кандидемии, составляющая в целом за исследуемый период 79,3%, что не противоречит данным, поступающим из других регионов мира, где также отмечается рост случаев кандидемии, обусловленной CNA, но в значительно меньших масштабах. Так, в итальянском многоцентровом исследовании CNA составили 59,8% [26], а в США – 57,9% [25]. Мы предполагаем, что сдвиг в таксономической структуре возбудителей кандидемии в нашем стационаре в сторону значительного увеличения видов, относящихся к CNA, обусловлен длительным периодом применения флуконазола как для профилактики, так и для терапии грибковых инфекционных осложнений у онкологических больных. Ввиду отсутствия патогномичных клинических признаков инвазивного микоза, в том числе и кандидоза, врач назначает эмпирически антифунгальный препарат, поскольку из-за агрессивных методов диагностики и лечения основного заболевания велика вероятность присоединения грибковой инфекции, которая без своевременной и адекватной терапии может закончиться неблагоприятным исходом. *C. parapsilosis* – основной вид в группе CNA, составивший 76,9% (50/65) всех видов этой группы. Частота выделения *C. parapsilosis* снизилась за последние 4 года (см. рис. 2). Впрочем, частота случаев кандидемии, подтвержденной микробиологически, также снизилась, что можно

объяснить более осторожным и обоснованным назначением антифунгальных препаратов для профилактики и терапии инвазивных микозов, а также введением антимикотических препаратов других классов (эхинокандины) в практику.

У взрослых пациентов кандидемия чаще регистрировалась после хирургических вмешательств (86,3%, $p < 0,001$) и в ОРИТ (49,0%, $p < 0,001$), тогда как в детской популяции пациентов микробиологически подтвержденная кандидемия чаще выявлялась у онкогематологических больных (53,3%, $p < 0,0001$) и при фебрильной нейтропении (43,3%, $p < 0,02$). По полу, возрасту, длительности использования внутрисосудистого катетера, колонизации, по факту многократной предшествующей госпитализации и назначения антибактериальной терапии статистически значимых различий у детей и взрослых не наблюдалось.

Выводы

1. Определены два основных возбудителя при кандидемии в онкологическом стационаре: *C. parapsilosis* (61,0%) и *C. albicans* (20,7%), причем как у детей, так и у взрослых.

2. Установлено, что доля *Candida non-albicans* составила в целом за исследуемый период 79,3% (65/82), и *C. parapsilosis* (76,9%) является основным видом в этой группе.

3. За последние 4 года частота выделения *C. parapsilosis* и количество случаев кандидемии, подтвержденной микробиологически, снизились.

4. В целом кандидемия была выявлена статистически значимо чаще у взрослых по сравнению с детьми (63,0% против 37,0%, соответственно, $p < 0,002$).

5. У взрослых пациентов статистически достоверно чаще из крови были выделены *C. parapsilosis* нежели *C. albicans* (36/51, 70,6% против 8/51, 15,7%, соответственно, $p < 0,0001$). У детей достоверных различий в частоте выделения *C. parapsilosis* и *C. albicans* не получено: доля *C. parapsilosis* составила 45,2%, *C. albicans* – 29,0%.

6. Редкие виды у взрослых были выделены в 7,8% случаев, у детей – в 12,9% случаев, но статистически значимых различий по этому параметру выявлено не было.

7. У взрослых пациентов кандидемия чаще регистрировалась после хирургических вмешательств ($p < 0,001$) и в ОРИТ ($p < 0,001$), тогда как в детской популяции кандидемия чаще выявлялась у онкогематологических больных ($p < 0,0001$) и при фебрильной нейтропении ($p < 0,02$).

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 9-26, 28-43 см. REFERENCES)

8. Шагдилеева Е.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Результаты исследования инвазивного кандидоза в Санкт-Петербурге. *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17(2):148-9.
27. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Кандидемия у онкологических больных: таксономическая структура и резистентность к флуконазолу и вориконазолу *in vitro*. *Лабораторная служба*. 2017; 6 (3): 182-9. DOI: 10.17116/labs201763182-189.

REFERENCES

1. Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P.M., Vincent J.L. Extended Prevalence of infection in ICUSGOI. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit. Care Med*. 2011; 39(4):665–70. DOI:10.1097/CCM.0b013e318206c1ca.

2. Bassetti M., Giacobbe D.R., Vena A., Trucchi C., Ansal di F., Antonelli M. et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit. Care*. 2019; 23(1):219. DOI:10.1186/s13054-019-2497-3.
3. Koehler P., Stecher M., Cornely O.A. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: An epidemiologic meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25:1200–12. DOI:10.1016/j.cmi.2019.04.024.
4. M. Schroeder, T. Weber, T. Denker, S. Winterland, D. Wichmann, H. Rohde, A.-K. Ozga, M. Fischer and S. Kluge. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10:142. DOI:10.1186/s13613-020-00755-8.
5. Tsay S.V., Mu Y., Williams S., Epton E., Nadle J., Bamberg W.M., Barter D.M. et al. Burden of candidemia in the United States 2017. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Dec 3; 71(9):e449–e453. DOI:10.1093/cid/ciaa193.
6. Luzzati R., Merelli M., Ansal di F., Rosin C., Azzini A., Cavinato S. et al. Nosocomial candidemia in patients admitted to medicine wards compared to other wards: a multicentre study. *Infection*. 2016; 44(6):747–55. DOI:10.1007/s15010-016-0924-9.
7. Schwab F., Geffers C., Behnke M., Gastmeier P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: a prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006–2015). *PLoS ONE*. 2018; 13(3):e0194210. DOI:10.1371/journal.pone.0194210.
8. Shagdileyeva Ye.V., Raush Ye.R., Bogomolova T.S., Vasil'yeva N.V., Klimko. N.N. Results of a study of invasive candidiasis in St. Petersburg. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2015; 17(2):148–9. (in Russian)
9. Carmon M., Rimon B., Freund H.R. *Candida* sepsis during total parenteral nutrition: An endogenous infection indicating the severity of patients' disease state. *Clin Nutr.* 1992 Aug; 11(4):240-3. DOI:10.1016/0261-5614(92)90033-m.
10. Pongrácz J., Juhász E., Iván M., Kristóf K. Significance of yeasts in bloodstream infection: Epidemiology and predisposing factors of candidaemia in adult patients at a university hospital (2010–2014). *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2015 Sep; 62(3):317-29. DOI:10.1556/030.62.2015.3.9.
11. Tavec L., Talarmin J.P., Gastinne T., Bretonnière C., Miegerville M., Le Pape P., Morio F. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses*. 2016 May; 59(5):296-303. DOI:10.1111/myc.12470.
12. Nucci M., Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33(12): 1959–67. DOI:10.1086/323759.
13. Pammi M., Holland L., Butler G., Gacser A., Bliss J.M. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32(5):e206–e216. DOI:10.1097/INF.0b013e3182863a1c.
14. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2015 Oct 08; 373(15):1445-56. DOI:10.1056/NEJMra1315399.
15. Li D., Xia R., Zhang Q., Bai C., Li Z., Zhang P. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: An 8-year case-control study. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17:536. DOI:10.1186/s12879-017-2636-x.
16. McCarthy M.W., Walsh T.J. Prophylactic measures during induction for acute myeloid leukemia. *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19(3):18. DOI:10.1007/s11912-017-0574-9.
17. Lausch K.R., Schultz D.K.H., Callesen M.T. Pediatric candidemia epidemiology and morbidities: A nationwide cohort. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38(5):464–9. DOI:10.1097/INF.0000000000002207.
18. Novosad S.A., Fike L., Dudeck M.A., Allen-Bridson K., Edwards J.R., Edens C. et al. Pathogens causing central-line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals-United States, 2011–2017. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2020; 41(3):313–9. DOI: 10.1017/ice.2019.303.
19. Warris A., Pana Z.D., Oletto A., Lundin R., Castagnola E., Lehrnbecher T., Groll A.H., Roilides E. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: An 11-year multinational retrospective study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39:114–20. DOI:10.1097/INF.0000000000002530.
20. Poissy J., Damonti L., Bignon A., Khanna N., Kietzell M. V., Boggian K. et al. The FUNGINOS and Allfun French Study Groups. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Critical Care*. 2020; 24(1):2-11. DOI:10.1186/s13054-020-2766-1.
21. Andres L., Carpio M., Climaco A. Fungemia Candidiasis. Last Update: August 12, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436012/#article-18810.s4>.
22. Li Y., Du M., Chen L.A., Liu Y., Liang Z. Nosocomial Bloodstream Infection Due to *Candida* spp. in China: Species Distribution, Clinical Features, and Outcomes. *Mycopathologia*. 2016 Aug; 181(7-8):485-95. DOI:10.1007/s11046-016-9997-3. Epub. 2016 Mar 19].
23. Fournier P., Schwebel C., Maubon D., Vesin A., Lebeau B., Foroni L. et al. Antifungal use influences *Candida species* distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66:2880–6. DOI:10.1093/jac/dkr39.
24. Bailly S., Maubon D., Fournier P., Pelloux H., Schwebel C., Chapuis C. et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years. *J. Infect.* 2016 Jan; 72(1):103-11. DOI:10.1016/j.jinf.2015.09.041. Epub. 2015 Oct 28. PMID: 26518058.
25. Pfaller M., Neofytos D., Diekema D., Azie N., Meier-Kriesche H.U., Quan S.P. et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004–2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74(4):323–31. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003.
26. Montagna M.T., Caggiano G., Lovero G., De Giglio O., Coretti C., Cuna T. et al. 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.
27. Bagirova N.S., Dmitriyeva N.V. Candidemia in cancer patients: taxonomic structure and resistance to fluconazole and voriconazole in vitro. *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 6(3):182-9. DOI:10.17116/labs201763182-189. (in Russian)
28. Blot S., Janssens R., Claeys G., Hoste E., Buyle F., De Waele J.J. et al. Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58:474–7. DOI:10.1093/jac/dkl241.
29. Lortholary O., Desnos-Ollivier M., Sitbon K., Fontanet A., Bretagne S., Dromer F. et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2441 patients. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*. 2011; 55(2):532–8. DOI:10.1128/AAC.01128-10.
30. McCarthy M.W., Walsh T.J. Candidemia in the cancer patient: Diagnosis, treatment, and future directions. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2018; 16:849–54. DOI:10.1080/14787210.2018.1536546.
31. Vasileiou E., Paisiou A., Tsiou C., Pourtsidis A., Galani V., Katzilakis N. et al. Candidemia in Children with Malignancies: Report from the Infection Working Group of the Hellenic Society of Pediatric Hematology-Oncology. *J. Fungi*. 2020; 6:276; DOI:10.3390/jof6040276.
32. Siopi M., Tarpazi A., Kalogeropoulou E., Damianidou S., Vasila-kopoulou A., Vourli S. et al. Epidemiological Trends of Fungemia in Greece with a Focus on Candidemia during the Recent Financial Crisis: a 10-Year Survey in a Tertiary Care Academic Hospital and Review of Literature. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020 Feb 21; 64(3):e01516-9. DOI:10.1128/AAC.01516-19.
33. Risum M., Astvad K., Johansen H.K., Schonheyder H.C., Rosenvinge F., Knudsen J.D. et al. Update 2016–2018 of the Nationwide Danish Fungaemia Surveillance Study: Epidemiologic Changes in a 15-Year Perspective. *J. Fungi*. 2021; 7:491. DOI:10.3390/jof7060491.
34. Doi A.M., Pignatari A.C.C., Edmond M.B., Marra A.R., Camargo L.F.A., Siqueira, R.A. et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS ONE*. 2016; 11(1):e0146909. DOI:10.1371/journal.pone.0146909.

MICROBIOLOGY

35. Toda M., Williams S.R., Berkow E.L., Farley M.M., Harrison L.H., Bonner L. et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia – Four Sites, United States, 2012–2016. *MMWR Surveill. Summ.* 2019; 6(8):1–15. DOI:10.15585/mmwr.ss6808a1.
36. Santolaya M.E., Thompson L., Benadof D., Tapia C., Legarraga P., Cortés C. et al. A prospective, multi-center study of candida bloodstream infections in Chile. *PLoS ONE.* 2019; 14(3):e0212924. DOI:10.1371/journal.pone.0212924.
37. Zhang A.Y., Shrum S., Williams S., Petnic S., Nadle J., Johnston H. et al. The Changing Epidemiology of Candidemia in the United States: Injection Drug Use as an Increasingly Common Risk Factor – Active Surveillance in Selected Sites, United States, 2014–2017. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 71(7):1732–7. DOI:10.1093/cid/ciz1061.
38. Asmundsdottir L.R., Erlendsdottir H., Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(3):841–8. DOI:10.1128/JCM.02566-12.
39. Hesstvedt L., Gaustad P., Andersen C.T., Haarr E., Hannula R., Haukland H.H. et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: Results from a Norwegian national study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21:938–45. DOI:10.1016/j.cmi.2015.06.008.
40. Klingspor L., Ullberg M., Rydberg J., Kondori N., Serrander L., Swanberg J. et al. Epidemiology of fungaemia in Sweden: A nationwide retrospective observational survey. *Mycoses.* 2018; 61(10):777–85. DOI:10.1111/myc.12816.
41. Ala-Houhala M., Valkonen M., Kolho E., Friberg N., Anttila V.J. Clinical and microbiological factors associated with mortality in candidemia in adult patients 2007–2016. *Infect. Dis.* 2019; 51(11):824–30. DOI:10.1080/23744235.2019.1662941.
42. Blot S., Vandewoude K., Hoste E., Poelaert J., Colardyn F. Outcome in critically ill patients with candidal fungaemia: *Candida albicans* vs *Candida glabrata*. *J. Hosp. Infect.* 2001; 47(4):308–13. DOI:10.1053/jhin.2000.0918.
43. Goemaere B., Becker P., Van Wijngaerden E., Maertens J., Spriet I., Hendrickx M., Lagrou K. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses.* 2018 Feb; 61(2):127-33. DOI:10.1111/myc.12714. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29024057.