

Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.В. Маркова¹, Ю.А. Рогачева¹, М.О. Попова¹, А.Г. Волкова¹, К.А. Екушов¹,
А.С. Фролова¹, А.Н. Швецов¹, И.Ю. Николаев¹, С.М. Игнатова², Т.С. Богомолова²,
О.Н. Пинегина¹, А.Г. Геворгян¹, О.В. Паина¹, Т.А. Быкова¹, О.В. Голощапов¹,
М.Д. Владовская¹, И.С. Моисеев¹, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Климко^{1,2}, Б.В. Афанасьев¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Инвазивный микоз, обусловленный грибами *Candida spp.*, – инвазивный кандидоз/кандидемия – жизнеугрожающее осложнение у иммуносупрессированных пациентов. Данные об эпидемиологии инвазивного кандидоза (ИК) у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ограничены отдельными публикациями. Цель исследования: изучить эпидемиологию ИК у пациентов детского возраста (1 года – 18 лет) после ТГСК. В период с сентября 2009 по июнь 2016 года в клинике НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой пациентам в возрасте от 0 до 18 лет было выполнено 754 ТГСК: 494 аллогенных (алло-ТГСК) и 260 аутологичных (ауто-ТГСК) трансплантаций. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой. Ретроспективно проанализирована группа пациентов детского возраста (n = 22), у которых после ТГСК развился ИК. Медиана возраста составила 8 лет (от 3 мес. до 18 лет). Частота ИК после ТГСК – 2,9%: после алло-ТГСК – 3% (n = 15); после ауто-ТГСК – 2,7% (n = 7). Возбудителями инвазивного кандидоза были *Candida parapsilosis* (50%), *Candida albicans* (27%), *Candida krusei* (14%), *Candida tropicalis* (5%) и *Candida dubliniensis* (4%). Чаще ИК развивался у пациентов с острыми лейкозами (45,4%). Медиана срока развития ИК после алло-ТГСК составила 63 дня (от 4 до 243 дней); после ауто-ТГСК – 12 дней (от 3 до 20 дней). Повышение температуры тела выше 38 °С отмечали у 100% больных, сепсис – у 32%. Противогрибковые лекарственные средства получали 81,9% больных: триазолы (вориконазол, флуконазол) – 31,8%; липидный амфотерицин В – 27,2%; эхинокандины – 22,7%. У 4 (18,1%) пациентов терапию не назначили в связи с ранней летальностью. Общая выживаемость в течение 30 дней после постановки диагноза ИК в общей группе пациентов – 50%. Удаление (смена) ЦВК сразу после диагностики ИК достоверно улучшало общую выживаемость (70 и 33%; p = 0,035). Частота ИК у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 2,9%. Инвазивный кандидоз чаще развивается у пациентов с острыми лейкозами как позднее осложнение ТГСК. Основной возбудитель – *Candida parapsilosis*. Общая выживаемость в течение 30 дней от постановки диагноза ИК составляет 50%; раннее удаление (смена) ЦВК достоверно повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети

Маркова И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 53–58.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-53-58

Invasive candidiasis in children after hematopoietic stem cell transplantation

I.V. Markova¹, Yu.A. Rogacheva¹, M.O. Popova¹, A.G. Volkova¹, K.A. Ekushov¹, A.S. Frolova¹,
A.N. Shvetsov¹, I.Y. Nikolaev¹, S.M. Ignatyeva², T.S. Bogomolova², O.N. Pinegina¹, A.G. Gevorgian¹,
O.V. Paina¹, T.A. Bykova¹, O.V. Goloshchapov¹, M.D. Vladovskaya¹, I.S. Moiseev¹,
L.S. Zubarovskaya¹, N.N. Klimko^{1,2}, B.V. Afanasyev¹

¹ First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg
² I. Metchnikov North-Western State Medical University, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint-Petersburg

Invasive fungal disease due to *Candida spp.* – Invasive candidiasis/candidaemia, is a life-threatening complication in immunosuppressed patients. The publications on epidemiology of invasive candidiasis (IC) in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is limited. The purpose of the study was to study the epidemiology of IC in children after HSCT for the 7 years in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. In 2009–2016 yy have been performed 754 HSCT in children: 494 allogeneic and 260 autologous. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation. A retrospective study included 22 cases of invasive candidiasis in after HSCT. EORTC/MSG 2008 criteria were used for the diagnosis of proven invasive candidiasis as well as to evaluate response to therapy. Incidence of IC was 2.9%: allo-HSCT – 3% (n = 15), auto-HSCT – 2.7% (n = 7). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The etiology: *Candida parapsilosis* – 50%, *Candida albicans* – 27%, *Candida krusei* – 14%, *Candida tropicalis* – 5%, *Candida dubliniensis* – 4%. The most frequent underlying diseases was acute leukemia – 45% (n = 10). The median age was 8 y.o. (3 month–18 years). The median day of onset of IC after allo-HSCT was 63 days (4–243), auto-HSCT – 12 days (3–20). Febrile

Контактная информация:

Попова Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-гематолог ОТКМ для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Marina O. Popova, MD, PhD, hematologist at BMT department for adults Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor at the Department of hematology, transfusiology and transplantation at the First I. Pavlov State Medical University of St. Petersburg.
Address: Russia 197022, Saint-Petersburg, Tolstoy st., 6/8
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

fever was the main clinical symptom; septic syndrome develops in 32% cases. Antifungal therapy was with echinocandins – 23%, lipid amphotericin B – 27%, triazole (fluconazole, voriconazole) – 32%, without therapy (due to early mortality) – 18%. Overall survival (OS) at 30 days from diagnosis of invasive candidiasis was 50%. The central venous catheter (CVC) removal was the only factor significantly improved OS (70% vs 33%, $p = 0,035$). Incidence of invasive candidiasis in children after hematopoietic stem cell transplantation was 2.9%. The main etiology agent was *Candida parapsilosis*. Invasive candidiasis infections most often affect leukemia patients, after allo-HSCT developed later than auto-HSCT. Overall survival at 30 days from the diagnosis was 50%. Removing of CVC improved overall survival in children with invasive candida infections after HSCT.

Key words: Invasive candidiasis, hematopoietic stem cell transplantation, children

Markova I.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 53–58.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-53-58

Риск развития тяжелых инфекционных осложнений у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) – и у детей, и у взрослых – остается высоким, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых диагностических алгоритмов и расширение арсенала современных препаратов [1]. Инфекции, вызванные микроскопическими грибами, – инвазивные микозы (ИМ) – по-прежнему составляют значительную часть в структуре инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2]. По данным опубликованных исследований, наиболее частые возбудители ИМ у пациентов с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями после ТГСК – плесневые и дрожжевые грибы [3]. В последнее время за счет улучшения диагностики и сопроводительной терапии отмечается изменение эпидемиологии ИМ, а именно появление ИМ, обусловленных редкими возбудителями [4]. Вопросы эпидемиологии инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями описаны подробно [5, 6], при этом данные об эпидемиологии инвазивного кандидоза (ИК) у детей представлены лишь отдельными публикациями.

Частота ИК в общей структуре микозов у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями составляет 20–40%, а атрибутивная летальность – 30–50% [7]. Отмечается, что при возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза [8, 9]. По результатам когортных исследований последних лет, частота развития ИК у реципиентов аллогенных ГСК составляет от 3 до 15% [10]. Данных о распространенности и структуре ИК у детей – реципиентов ГСК недостаточно, что, вероятно, связано с особенностями профилактической и/или эмпирической терапии, а также различными диагностическими возможностями исследователей.

Отсутствие опубликованных данных о частоте и этиологии кандидемии у детей после ТГСК инициировало данное исследование, цель которого – изучение эпидемиологических характеристик кандидемии у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) после ТГСК. В задачи исследования входило опре-

деление частоты ИК у пациентов детского возраста после ТГСК, изучение этиологии ИК в данной группе пациентов, определение времени возникновения ИК после ТГСК, клинических проявлений ИК, а также оценка эффективности проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с сентября 2009 по июнь 2016 года в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой было выполнено 754 ТГСК пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет): 494 аллогенных ТГСК (алло-ТГСК) и 260 аутологических ТГСК (ауто-ТГСК). Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Ретроспективно проанализирована группа детей, которым была выполнена ТГСК и у которых в различные сроки после трансплантации зарегистрирована кандидемия/инвазивный кандидоз.

Диагноз «ИК» определяли при положительном результате посева крови пациента, взятой из ЦВК или периферической крови, на фоне продолжающейся лихорадки ($> 38^{\circ}\text{C}$) в совокупности с клиническими неспецифическими симптомами.

Для выделения культуры грибов рода *Candida* использовали автоматические системы гемокультивирования *BacTec* (*Becton Dickinson*) и *Bact/Alert* (*BioMerieux*). Идентификацию культур проводили с использованием автоматического анализатора *Vitec2* (*BioMerieux*); определение чувствительности *Candida spp.* к противогрибковым препаратам – с применением стандартизованных методик CLSI или EUCAST: CLSI M44A (диско-диффузный метод определения чувствительности к флуконазолу и вориконазолу), а также *Sensititre YeastOne* (*TREK Diagnostic Systems*).

Противогрибковую профилактику/терапию проводили в соответствии с рекомендациями EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), ECIL2-4 (*European Conference of Infections in Leukemia patients*).

Эффективность антифунгальной терапии оценивали после изучения общей выживаемости пациентов через 30 и 100 дней (12 нед.) после установления диагноза «кандидемия».

Для математической обработки использовали современные общепринятые методы прикладной статистики. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплан–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК составила 2,9%; частота инвазивного кандидоза у детей при алло-ТГСК – 3%; при ауто-ТГСК – 2,7%.

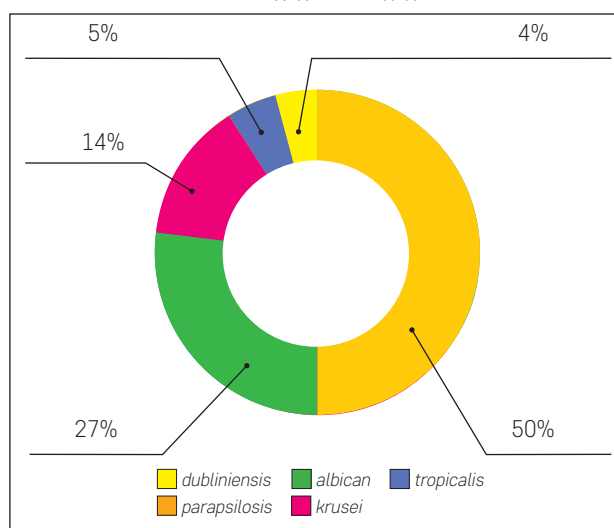
Характеристика пациентов детского возраста с зарегистрированным эпизодом кандидемии/инвазивного кандидоза представлена в таблице. В исследование вошли 22 пациента в возрасте от 3 мес. до 18 лет (медиана возраста – 8 лет). Распределение по полу: 12 мальчиков, 10 девочек.

ТГСК по поводу острого лейкоза выполнили 10 (45,4%) пациентам; в связи с незлокачественными гематологическими заболеваниями – 5 (22,7%); с солидными опухолями – 4 (18,1%); с лимфомой Ходжкина – 3 (13,6%) детям. На момент проведения ТГСК 11 (64,7%) детей находились в состоянии ремиссии основного заболевания; 6 (27,2%) пациентам трансплантация была выполнена в качестве

терапии спасения (статус на момент ТГСК – отсутствие ремиссии основного заболевания); у 5 (22,7%) пациентов с незлокачественными заболеваниями статус основного заболевания был определен как «активное заболевание». В большинстве случаев – 10 (45,5%) пациентам – была выполнена первая алло-ТГСК; в 5 (22,7%) случаях алло-ТГСК выполняли повторно в связи с предшествующим неприживлением или отторжением трансплантата.

Рисунок 1

Этиология инвазивного кандидоза/кандидемии



Таблица

Характеристика пациентов детского возраста с зарегистрированным эпизодом кандидемии/инвазивного кандидоза

№	Пол	Возраст	Диагноз	Статус на момент ТГСК	Вид ТГСК	Повторная ТГСК	Антифунгальная профилактика на момент развития ИК
1	Д	5	СЮ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
2	Д	15	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Не проводилась
3	М	1	ОМЛ	Ремиссия	Алло		Каспофунгин
4	М	3	ОМЛ	Ремиссия	Алло		Каспофунгин
5	Д	4	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
6	М	10	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Не проводилась
7	М	15	ОМЛ	Рецидив	Алло		Не проводилась
8	Д	12	АА	Активное заболевание	Алло		Вориконазол
9	М	9	ОМЛ	Ремиссия	Алло	Повтор.	Нет данных
10	Д	3	ОМЛ	Рецидив	Алло		Вориконазол
11	Д	17	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
12	Д	3 мес.	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
13	М	8	ОМЛ	Ремиссия	Алло	Повтор.	Каспофунгин
14	Д	1	ОМЛ	Рецидив	Алло	Повтор.	Не проводилась
15	М	8	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
16	М	3	Талассемия	Активное заболевание	Алло	Повтор.	Вориконазол
17	М	1	Синдром Вискотта–Олдрича	Активное заболевание	Алло		Каспофунгин
18	М	8	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
19	Д	17	АА	Активное заболевание	Алло	Повтор.	Каспофунгин
20	Д	18	Талассемия	Активное заболевание	Алло		Флуконазол
21	М	18	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Нет данных
22	Д	18	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол

Курс высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с ауто-ТГСК получили 7 (31,8%) пациентов. Миело-аблативный режим кондиционирования использовали в 68,1% случаях. В качестве противогрибковой профилактики 9 пациентов получали препараты из группы азолов; 7 пациентов – эхинокандины. Не получили профилактики 4 пациента; в двух случаях данные о профилактике отсутствуют.

Этиология ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК представлена преимущественно *Candida non-albicans* – 73%, *Candida albicans* – 27% случаев. Основные возбудители инвазивного кандидоза/кандидемии: *Candida parapsilosis* – 50%; *Candida albicans* – 27%; *Candida krusei* – 14%; *Candida tropicalis* – 5%; *Candida dubliniensis* – 4% случаев. Спектр возбудителей кандидемий представлен на рисунке 1.

Сроки возникновения инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после алло-ТГСК и ауто-ТГСК существенно отличались. В группе пациентов после алло-ТГСК медиана длительности периода до кандидемии составила 63 дня (от 4 до

243 дней); в группе пациентов после ауто-ТГСК медиана длительности периода от ТГСК до ИК – 12 дней (от 3 до 20 дней).

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК неспецифичны. Во всех случаях при кандидемии был отмечен подъем температуры тела выше 38 °C (100%).

Рисунок 4

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК, вид ТГСК

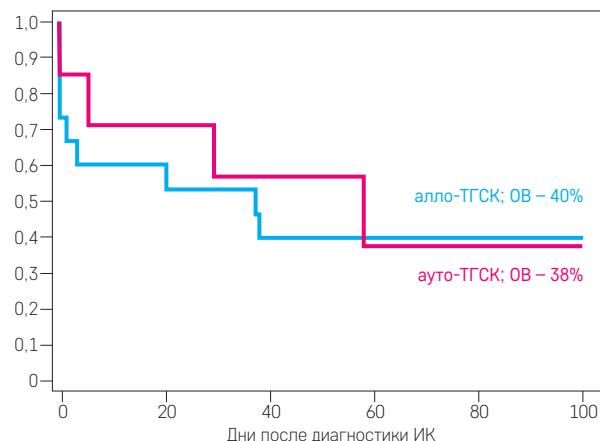


Рисунок 2

Общая 30-дневная выживаемость после диагностики ИК

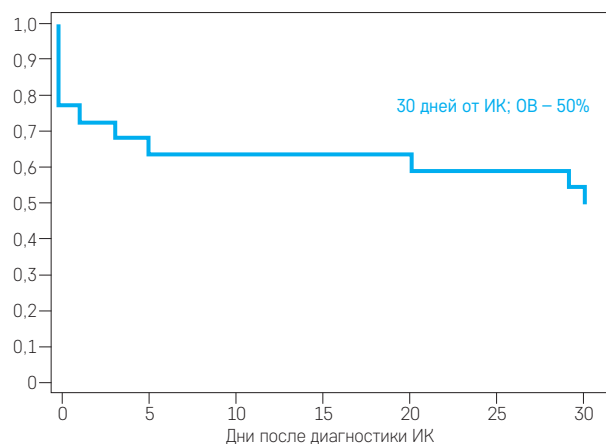


Рисунок 5

Общая 30-дневная выживаемость после диагностики ИК, удаление ЦВК

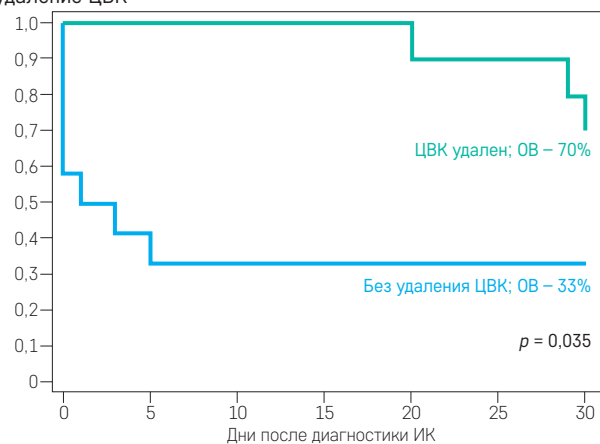


Рисунок 3

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК

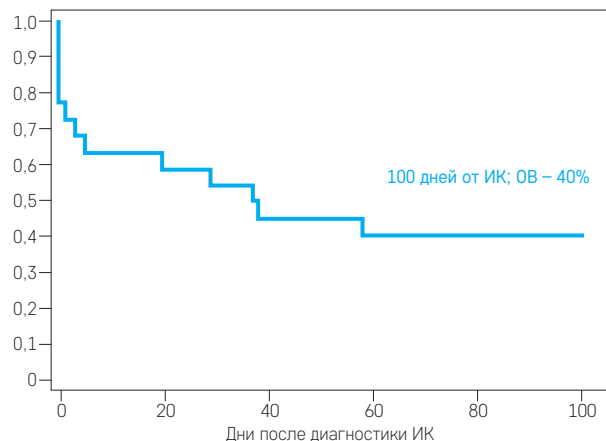
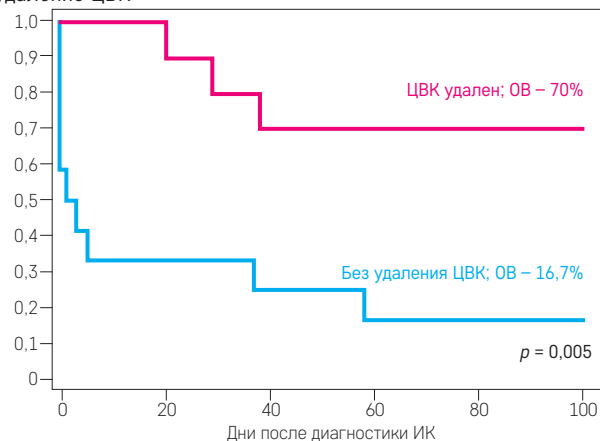


Рисунок 6

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК, удаление ЦВК



У 7 (31,8%) пациентов заболевание протекало с неспецифическими клиническими проявлениями сепсиса; у 3 (13,6%) – пневмонии, у 1 (4,5%) пациента – обструктивного бронхита. У 20 (90,9%) пациентов возбудитель выделен из крови, поражение органов не зарегистрировано. В 2 (9,1%) случаях ИК протекал по типу острого диссеминированного кандидоза с вовлечением в патологический процесс кожи. У 3 детей положительный результат микологического исследования, подтверждающего ИК, был получен за сутки или в день летального исхода. В 3 случаях данные лабораторного обследования, подтверждающие ИК, получены посмертно.

В данном исследовании факторы риска ИК мы не изучали, но, принимая во внимание данные литературы [11, 12], отмечено, что в исследуемой группе пациентов представлены факторы риска, которые ранее были идентифицированы, а именно: реципиенты ГСК – 100%; установленный ЦВК – 100%; мукозит 2–4-й степени был зарегистрирован у 10 (45,4%) пациентов; продолжительная, глубокая нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) – у 11 (50%) пациентов.

Терапию ИК проводили в соответствии с современными рекомендациями. В связи с выделенным из крови возбудителем *Candida spp.* ЦВК заменили 12 (54,5%) пациентам. Антифунгальную терапию проводили с учетом данных о чувствительности патогена. В качестве стартовой терапии в 7 (31,8%) случаях использовали производные триазола (вориконазол, флуконазол); 6 (27,2%) пациентов получали полиеновый антибиотик – амфотерицин В; 5 (22,7%) – эхинокандины. В 4 (18,1%) случаях целенаправленную терапию для лечения ИК не назначали в связи с ранней летальностью.

Общая выживаемость (ОВ) у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями при развитии инвазивного кандидоза после ТГСК в течение 30 дней от момента постановки диагноза составила 50,0% (рисунок 2); 12-недельная ОВ – 40,9% (рисунок 3).

В настоящем исследовании не выявлено статистически достоверной разницы при оценке зависимости 12-недельной ОВ пациентов исследуемой группы от вида трансплантации; $p = 0,59$ (рисунок 4). Фактором, статистически достоверно влияющим на общую 30-дневную (рисунок 5) и 12-недельную (рисунок 6) выживаемость после постановки диагноза ИК, была смена ЦВК. Убедительных данных о зависимости ОВ от выбора препаратов для антифунгальной терапии не получено, но среди пациентов, получавших эхинокандины, ОВ была несколько выше, чем при стартовой терапии с использованием других противогрибковых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате настоящего исследования на репрезентативной выборке – 754 ТГСК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями – продемонстрирована эпидемиология инвазивного кандидоза/кандидемии. В нашем исследовании его частота составила 2,9%, что в целом сопоставимо с данными, представленными в литературе [7, 10]. При этом отмечено отсутствие различий в частоте развития инвазивного кандидоза/кандидемии после алло- и ауто-ТГСК, что обычно наблюдается при исследовании эпидемиологии инвазивного аспергиллеза и мукомикоза [4–6]. Инвазивный кандидоз развивался с одинаковой частотой при алло- и ауто-ТГСК, в отличие от инвазивного аспергиллеза и мукомикоза. Основным возбудителем ИК, по данным литературы, принято считать *Candida albicans* [9]. В нашем исследовании *Candida albicans* была выделена только у трети пациентов; в 50% случаев возбудителем ИК оказалась *Candida parapsilosis*, что не противоречит результатам опубликованных исследований, где этот возбудитель конкурирует с *Candida albicans* за первое место в структуре возбудителей инвазивного кандидоза/кандидемии [11, 12].

Сроки развития ИК отличаются в группах алло- и ауто-ТГСК. После ауто-ТГСК ИК развивается раньше, чем после алло-ТГСК, что объясняется более частым использованием миелоаблативных доз препаратов для кондиционирования перед ауто-ТГСК; более агрессивное воздействие на слизистую ЖКТ повышает вероятность транслокации кишечной флоры, которую рассматривают как основной источник *Candida spp.* при развитии ИК. В нашем исследовании подтверждены полученные ранее данные о роли следующих факторов риска: реципиенты ГСК; установленные ЦВК; мукозит 2–4-й степени; продолжительная, глубокая нейтропения.

Мы отметили относительно невысокую частоту развития ИК в исследованной популяции детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК, но при этом высокий уровень летальности от всех причин в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза/кандидемии. В результате поиска факторов, влияющих на выживаемость пациентов, обнаружено, что удаление и смена ЦВК – единственный фактор, улучшающий выживаемость детей с инвазивным кандидозом/кандидемией после ТГСК.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов исследования эпидемиологии инвазивного кандидоза/кандидемии у пациентов

детского возраста после ТГСК показал, что основными его возбудителями были *Candida parapsilosis* – 50% случаев, *Candida albicans* – 27%, *Candida krusei* – 14%, *Candida tropicalis* – 5% и *Candida dubliniensis* – 4%. Частота ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК составила 2,9%. Вид ТГСК не влияет на частоту ИК у реципиентов ГСК. Инвазивный кандидоз/кандидемия у пациентов после высокодозной полихимиотерапии с ауто-ТГСК развивается в более ранний посттрансплантационный период, чем у пациентов после алло-ТГСК. При этом клинические проявления ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК неспецифичны. Общая выживаемость у детей этой группы при развитии ИК после ТГСК в течение 30 дней от момента постановки диагноза составила 50,0%; 12-недельная – 40,9%. Значимый фактор, существенно влияющий на эффективность терапии, – удаление (смена) ЦВК после постановки диагноза «инвазивный кандидоз».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>
Rogacheva Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8270-4535>
Popova M.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8536-5495>
Volkova A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3183-3462>
Ekushov K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>
Frolova A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
Shvetcov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7173-7673>
Nikolaev I.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
Ignatyeva S.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0306-3694>
Bogomolova T.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2450-687X>
Gevorgian A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Bykova T.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Goloshchapov O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0736-1269>
Vladovskaya M.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0215-4623>
Moiseev I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Klimko N.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н., Успенская О.С., Станчева Н.В., Семенова Е.В. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. Журнал инфектологии 2013; 5 (1): 35–43. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43>
2. Попова М.О., Екушов К.А., Айзсилникс О.В., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Игнатъева С.М. и др. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2016; 3 (1): 44–51. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51>
3. Попова М.О., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Зюзгин И.С. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив 2012; 84 (7): 50–7.
4. Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Markova I.B., Volkova A.G., Ekushov K.A., Paina O.V. и др. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. Педиатрия 2019; 98 (1): 28–35.
5. Klimko N.N., Хостелиди С.Н., Бойченко Э.Г., Колбин А.С., Волкова А.Г., Попова М.О. и др. Мукомироз у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге. Журнал инфектологии 2016; 8 (3): 75–82.
6. Klimko N.N., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Шадривова О.В., Десятик Е.А., Попова М.О. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2014; 3: 37–43. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-3-37-43>
7. Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В., Хачатрян Л.А., Петрова У.Н. и др. Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра. Онкогематология 2011; 6 (3): 24–34. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2011-6-3-24-34>
8. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. Изд. 3-е. – М.: Фармтек, 2017, 128–9.
9. Girmenia C., Finolezzi E., Federico V., Santopietro M., Perrone S. Invasive candida infection in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases 2011; 3. Open Journal System.
10. Castagnola E., Cesaro S., Dalle J.-H., Engelhard D., Hope W., Lehrnbecher T., et al. ECIL 4-Pediatric group considerations for fungal diseases and antifungal treatment in children, 2012.
11. King J., Pana Z.-D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. Journal of the pediatric infectious diseases society 2017; 6 (Suppl 1): 12–21.
12. Gurlek Gokcebay D., Yarli N., Isik P., Bayram C., Ozkaya-Parlakay A., Kara A., Tunc B. Candida associated bloodstream infection in pediatric hematology patients: a single center experience. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2016; 8. Open Journal System.