

Обзор рекомендаций по терапии и профилактике инвазивного кандидоза у детей и новорожденных

Веселов А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов
Эл. почта: Alex.veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Candida*, инвазивный кандидоз, педиатрия, новорожденные, антимикотики, эхинокандины, флуконазол.

Инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, представляют собой наиболее часто встречающиеся инвазивные микозы у детей различных возрастных групп. Недоношенные новорожденные, особенно новорожденные с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, имеют очень высокие показатели летальности, с наиболее высокими цифрами при нарушениях развития центральной нервной системы. Среди детей более старшего возраста, по аналогии со взрослыми, ключевые группы риска по развитию инвазивного кандидоза составляют тяжелые пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также дети с онкогематологическими заболеваниями, имеющие иммуносупрессию. Выбор препаратов для терапии инвазивного кандидоза у детей, и особенно у новорожденных, требует взвешенного подхода, что связано с физиологическими особенностями детского организма, особенностям течения инфекционного процесса, различиями в фармакокинетике препаратов, а также зарегистрированными показаниями для применения того или иного препарата в конкретной стране, включая возрастные ограничения. В данном обзоре будут кратко представлены подходы к терапии и профилактике инвазивных микозов, вызванных грибами рода *Candida*, у детей и новорожденных, на основании существующих практических рекомендаций. Умышленно в статье не будут освещены вопросы диагностики инвазивного кандидоза, а также особенности клинической фармакологии противогрибковых препаратов у детей, но что можно найти в ряде полноценных литературных обзоров.

Review of the guidelines for the treatment and prevention of invasive candidiasis in newborns and children

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov
E-mail: Alex.veselov@antibiotic.ru

Key words: *Candida*, invasive candidiasis, pediatrics, neonates, antifungals, echinocandins, fluconazole.

Invasive infections caused by *Candida* species are the most common invasive fungal infections in children of different age groups. Premature neonates, especially newborns with low and extremely low birth-weight, have very high mortality rates, with the highest numbers in case of the central nervous system impairment. Among older children, by analogy with adults, the key risk groups for the development of invasive candidiasis are severely ill patients in intensive care units, as well as children with hematologic malignancies with immunosuppression. The choice of drugs for the treatment of invasive candidiasis in children, especially in infants, requires a very balanced approach, due to the physiological characteristics of the child's organism, the peculiarities of the flow of infectious process, differences in the pharmacokinetics parameters of drugs, as well as the registered indications for the use of a drug in a specific country including age restrictions. This review will summarize approaches to the treatment and prevention of invasive fungal infections caused *Candida* spp. in newborns and children, based on existing guidelines. Intentionally in the article are not covered issues of diagnosis of invasive candidiasis, as well as the peculiarities of the clinical pharmacology of antifungal drugs in children, but can be found in several comprehensive literature reviews.

Эпидемиология ИК

Инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, представляют собой наиболее часто встречающиеся инвазивные микозы у детей различных возрастных групп, имеющих факторы риска развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), но что имеет особенное клиническое значение у недоношенных новорожденных, в том числе, в связи с риском нарушения развития центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Наиболее часто инвазивный кандидоз (ИК) представлен в виде кандидемии, реже в виде сочетания кандидемии с поражением внутренних органов-мишеней, среди которых в процесс могут

быть вовлечены почки, головной мозг, глаза, печень, селезенка и сердце. У недоношенных новорожденных гематогенная диссеминация *Candida* spp. может достаточно часто приводить к поражению ЦНС, что у пациентов данной возрастной группы получило название гематогенного кандидозного менингоэнцефалита [2-4].

На текущий момент для создания представления об эпидемиологии ИК в педиатрии мы можем оперировать данными нескольких ретроспективных анализов [5-9], которые в целом позволили идентифицировать основные факторы риска ИК.

Веселов А.В.

Тем не менее, только единичные хорошо спланированные эпидемиологические многоцентровые исследования включали в себя пациентов педиатрического профиля, но помимо которых в нашем распоряжении есть результаты отдельных открытых исследований, а также данные фармакокинетических и клинических исследований у детей с ИК [10-16].

Недоношенные новорожденные, и особенно новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТР), несмотря на регистрируемое снижение частоты ИК [17], имеют очень высокие показатели летальности, зачастую превышающие 30%, с наиболее высокими цифрами (60-70%) при нарушении развития ЦНС: примерно в 2-6 раз выше в сравнении с новорожденными, не имеющими изменений со стороны ЦНС [18, 19]. В исследовании Zaoutis и соавт. [20] летальность по всем причинам составила 28% для инфекций кровотока, вызванных *Candida* spp., 26% для кандидозной инфекции мочевых путей, 50% для других стерильных в норме локусов (менингит и перитонит), а при вовлечении в процесс 2 и более локусов (кровооток + мочевые пути или мочевые пути + менингит), показатель летальности достигал 57%. Имело место четкое различие между показателями летальности у детей с массой тела <1000 г (26%) и с массой тела от 1000 до 1500 г (2%). Действительно, у новорожденных с массой тела при рождении >1500 г риск развития ИК составляет <0,1%, даже при условии их нахождения в неонатологических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как у новорожденных с массой тела <1000 г при рождении данный показатель варьирует от 2 до 16%, соответственно, а частота ИК у новорожденных с массой тела при рождении <750 г в 2 раза выше таковой у новорожденных с массой от 751 до 1000 г [21-23]. У новорожденных с ЭНМТР нахождение в неонатологических ОРИТ является независимым фактором высокого риска ИК, при этом по данным ряда исследований частота развития ИК достигала 21% [24]. Модифицируемым фактором риска развития ИК является использование антибиотиков широкого спектра действия, и особенно цефалоспоринов III поколения, применение которых примерно в 2 раза увеличивает риск ИК у новорожденных с ЭНМТР [22, 25]. Центральный венозный катетер (ЦВК) часто является входными воротами для инфекционного агента, а образование биопленок *Candida* в просвете катетера лежит в основе катетер-ассоциированной кандидемии у новорожденных, которая часто вызывается *S. parapsilosis* [26]. К другим факторам риска относят некротизирующий энтероколит, врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предшествующее абдоминальное хирургическое вмешательство, применение блокаторов H₂-рецепторов, гипергликемию и пр. Следует отметить, что примерно у 5-10% новорожденных с ЭНМТР, имеющих из факторов риска только колонизацию *Candida*, возможно развитие ИК [27-31].

Среди детей более старшего возраста, по аналогии со взрослыми, ключевые группы риска по развитию ИК составляют тяжелые пациенты, находящиеся в ОРИТ, а также дети с онкогематологическими заболеваниями, имеющие иммуносупрессию [32]. Для обеих категорий пациентов характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с ИГИ, а также исключительно высокие затраты на ведение таких больных, включая стратегии идентификации рисков, профилактики, ранней (эмпирической или превентивной) и этиотропной терапии. Отличные от взрослых пациентов факторы риска развития ИК в целом отсутствуют и, в частности, в исследовании Zaoutis и соавт. [33] было показано, что длитель-

ное нахождение в ОРИТ, иммуносупрессия, предшествующая бактериальная инфекция, недавнее хирургическое вмешательство, присутствие ЦВК, механическая вентиляция и полное парентеральное питание (ППП) представляют собой ключевые факторы риска, присутствие которых требует решения вопроса о необходимости применения профилактического подхода или ранней противогрибковой терапии. Популяционное исследование случай-контроль, где оценивались независимые факторы риска развития ИК у детей с тяжелой патологией в ОРИТ, показало, что присутствие ЦВК, диагностированное онкологическое заболевание и применение ванкомицина или антибиотиков с антианаэробной активностью в течение >3 дней значительно увеличивают риск кандидемии: вероятность ее развития варьировала от 10 до 47% в зависимости от числа и сочетания этих факторов риска [34].

Среди иммуноскомпрометированной педиатрической популяции не все пациенты имеют аналогичный риск развития ИГИ, и вполне очевидно, что только в группы высокого и очень высокого риска есть вероятность достижения благоприятных исходов от профилактического применения антимикотиков (АМ). Ключевыми факторами, которые обуславливают появление ИГИ вообще, и ИК в частности, у данной категории пациентов являются нарушение естественных барьеров организма (тяжелый мукозит, длительное присутствие ЦВК), клеточного иммунитета (лимфопения, вторичные иммунодефициты, цитотоксическая химиотерапия и др.) и дефицит числа макрофагов (миелосупрессивная химиотерапия) [35]. Отдельно следует выделить пациентов, имеющих очень высокий развития ИГИ, в том числе ИК – реципиенты аллогенных трансплантатов кровяных стволовых клеток, в том числе с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также пациенты, получающие химиотерапию в связи с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), тяжелой апластической анемией, миелодиспластическим синдромом [5-7, 35].

Микробиология ИК

Candida albicans остается наиболее частым возбудителем как среди пациентов педиатрического профиля, так и у взрослых, однако есть данные о смене спектра возбудителей ИК и его смещении в пользу не-*albicans* видов, что также отмечено и для неонатологических ОРИТ [33]. Кандидемия у новорожденных в значимом проценте случаев обусловлена таким видом, как *S. parapsilosis*, особенно среди пациентов, у которых длительно был установлен ЦВК [36]. В 10-летнем ретроспективном исследовании Чап и соавт. [37] оценивалась эпидемиология кандидемии и факторы, влияющие на риски ее развития, где было показано, что среди 106 идентифицированных эпизодов кандидемии наиболее часто выделяемым видом был *S. parapsilosis* (52%), при этом на *S. albicans* приходилось только 25% изолятов. У детей без онкологических заболеваний применение флуконазола в предшествующие 30 дней увеличивало риск выделения *S. parapsilosis* (40%, p=0,006). Такие виды, как *S. tropicalis*, и, что немаловажно, *S. glabrata* и *S. krusei*, являются нечастыми возбудителями ИК у новорожденных, однако сохраняют роль у детей более старшего возраста со злокачественными новообразованиями крови [38]. В проведенном в Австралии проспективном исследовании частота выделения у детей *S. glabrata* составила только 2,8% [39], при этом у новорожденных данный показатель был 9,1%. В рамках других исследований было показано, что частота выделения этого

проблемного вида может возрастать при применении азолов для профилактики или терапии, антибиотиков широкого спектра действия, в том числе, с антианаэробной активностью [38, 40]. В частности, Prasad и соавт. [40] показали, что в педиатрической популяции пациентов факторы риска развития инфекции *C. glabrata* или *C. krusei* включают возраст старше 2 лет, применение флуконазола в предшествующие 15 дней и недавнее (предшествующие 15 дней) хирургическое вмешательство. Исследование, проведенное в 2003 г. Pappas и соавт. [10], также обнаружило значимые возрастные различия в проценте случаев выделения *C. glabrata*, и что составило 6% у детей и 21% среди взрослых пациентов. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Dutta и соавт. [41] авторы пришли к заключению, что несмотря на превалирование не-*albicans* видов (56%) в качестве возбудителей ИК у детей, нет четких различий между случаями выделения *C. albicans* и не-*albicans* видов применительно к демографическим показателям, фоновым заболеваниям, клиническим проявлениям, риску диссеминации и летального исхода. Кроме того, представляют интерес крупное многоцентровое исследование у детей с ИК, включившее 423 пациента из 30 стран, и где было выделено 449 штаммов *Candida spp.*, при этом *C. albicans* составила 40% изолятов с доминированием (60%) не-*albicans* видов [42]. Исследователи отметили различия в эпидемиологических показателях центров в США и за их пределами: *C. albicans* встречалась в меньшем проценте случаев в центрах вне США, где чаще выделялась *C. guilliermondii*, тогда как *C. krusei* составляла больший процент в центрах США. Результаты этого исследования подтверждаются данными других проектов, где также было показано, что *C. albicans* редко превышает 45-50% всех случаев ИК у детей [10, 43, 44].

Терапия кандидемии и ИК

Новорожденные

Текущие практические рекомендации по терапии кандидемии и ИК у новорожденных включают рекомендации Германоговорящего микологического общества (DMuKG, 2011 г.) [45], Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID, 2012 г.) [46], а также Американского общества по инфекционным болезням (IDSA, 2016 г.) [47]. Следует отдельно выделить рекомендации 4ой Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL-4, 2014 г.) [48], которые посвящены терапии ИГИ у детей с онкогематологическими заболеваниями и трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК), но в которых не были четко определены положения касательно новорожденных. В целом, общие подходы к ведению новорожденных с кандидемией/ИК сходны с таковыми у взрослых пациентов, и включают противогрибковую терапию, удаление ЦВК, контроль над фоновыми заболеваниями и факторами риска. Принимая во внимание частое вовлечение в процесс ЦНС, многими специалистами поддерживается положение о том, что недоношенные новорожденные с ЭНМТР при микробиологически подтвержденной кандидемии должны рассматриваться как тяжелые пациенты, потенциально имеющие диссеминированную инфекцию [20, 49].

В рамках указанных рекомендаций есть ряд как идентичных положений, так и ряд расхождений, прежде всего, в уровнях доказательности данных для отдельных АМ. Необходимо подчеркнуть, что ни в одних рекомендациях ни один из АМ не имеет самого высокого уровня доказательности – АI, в связи с недостаточной доказательной базой, однако принципиально

схожей позицией является выбор флуконазола, липосомального амфотерицина В (АмВ) и микафунгина в качестве основных АМ. Исключением являются рекомендации IDSA [47], где эхинокандинам (ЭК) выделено место лишь в качестве терапии «спасения»; это касается и микафунгина, что может быть объяснено тем, что в США он разрешен для применения с 4 месяца жизни [50].

В рекомендациях DMuKG [45] все препараты получили высокий уровень доказательности данных (AII), за исключением обычной формы АмВ (CIII), однако необходимо отметить, что они были основаны на исследованиях поиска оптимальных доз и небольших исследованиях II фазы. Обычная форма АмВ рассматривается как альтернативный вариант терапии, а роль ее комбинированного применения с флуцитозином не была определена. В данных рекомендациях нет указаний на выбор препаратов при вовлечении в процесс ЦНС у новорожденных, однако у взрослых пациентов эксперты склонились к выбору в пользу комбинации обычного АмВ и флуцитозина, на основании имеющихся данных о фунгицидной активности и синергизма препаратов *in vitro*, данных по фармакокинетике (ФК) и клинической эффективности (BIII). В качестве альтернативной терапии указаны липосомальный АмВ (BIII) и флуконазол (BIII). Флуконазол также рассматривается для ступенчатой терапии при клиническом улучшении и чувствительности к нему выделенного возбудителя. Вориконазолу и ЭК был присвоен уровень доказательности CIII. Продолжительность терапии должна составлять 14 дней с момента первого отрицательного результата культурального исследования крови и разрешения признаков и симптомов инфекции. При вовлечении ЦНС авторы указывают на необходимость как минимум 4-недельной терапии после исчезновения симптоматики (BIII).

Согласно рекомендациям ESCMID [46], у новорожденных обычный и липосомальный АмВ, микафунгин, флуконазол имеют уровень доказательности BII, а каспофунгин и липидный комплекс АмВ – CII. Авторы приняли во внимание ограниченные данные в отношении обычной формы АмВ при ИК и кандидозном менингоэнцефалите, а также результаты его изучения на доклинической модели кандидозного менингоэнцефалита. Ряд данных указывают на возможность применения липосомального АмВ у новорожденных, однако информации о его оптимальном дозировании при поражении ЦНС у новорожденных нет. Несмотря на имеющиеся благоприятные результаты применения липидного комплекса АмВ у данной категории пациентов, общая неоднозначная позиция о его месте в терапии ИК позволили авторам присвоить ему только категорию CII. Среди триазолов по понятным причинам был выделен только флуконазол с уровнем доказательности BII, что было основано на достаточном объеме данных касательно его ФК, безопасности и эффективности. Авторы говорят о возможности его применения у пациентов, которые не получали флуконазол до этого, но также обращают внимание на его фунгистатический эффект. Применительно к ЭК авторы рекомендаций сделали заключение по микафунгину (BII) и каспофунгину (CII), но не включили в перечень рекомендаций анидулафунгин в связи с недостатком информации у новорожденных. Если в отношении каспофунгина данные о его применении у новорожденных были представлены отдельными случаями и небольшими когортами пациентов, то для микафунгина имеется достаточная доказательная база. Авторы упоминают об имеющемся в инструкции по применению микафунгина в Европе предупреждении в черной рамке (Black Box Warning), что связано с образованием

опухолей в эксперименте у крыс на фоне длительного применения микафунгина, и где дословно сказано, что на сегодняшний день нет соответствующих клинических указаний, несмотря на широкое клиническое применение микафунгина во всем мире, и что аналогичные исследования не проводились в отношении других ЭК, в результате чего нет возможности отнести данный феномен к классовому эффекту. Подчеркнем, что пока мы не располагаем какими-либо подтверждениями возникновения указанных изменений в клинической практике [51].

Несмотря на то, что текущие рекомендации ESCMID [46] указывают на возможность применения микафунгина (BII) и каспофунгина (CII) у новорожденных, последние рекомендации IDSA [47] указывают на необходимость применения ЭК с осторожностью и только в качестве терапии «спасения» (Weak recommendation/Low-quality evidence), что было объяснено недостаточным объемом данных и потенциально низкими концентрациями в ЦНС и моче. В качестве препаратов выбора указаны обычная форма АмВ и флуконазол (оба Strong recommendation/Moderate-quality evidence), а также липидные формы АмВ с низким уровнем доказательности (Weak recommendation/Low-quality evidence), что авторы делают на основании нескольких разноформатных исследований. Более низкий уровень доказательности данных применительно к липидным формам АмВ объяснен, в частности, недостаточными данными по ФК и возможной проблемой их неадекватного дозирования. При поражении ЦНС авторы указывают на возможность применения обычной и липосомальных форм АмВ (для всех Strong recommendation/Low-quality evidence), опираясь на экспериментальные данные, комбинации их с флуцитозин (Weak recommendation/Low-quality evidence), на основании проспективного исследования применения флуцитозина у новорожденных с кандидозом ЦНС, а также применения флуконазола для ступенчатой терапии при стабилизации состояния пациента и выделения чувствительного к нему штамма (Strong recommendation/Low-quality evidence). Продолжительность терапии должна составлять как минимум 14 дней после стерилизации крови в отсутствие метастатических осложнений и разрешения клинических проявлений, а в случае поражения ЦНС авторы предлагают опираться на исчезновение соответствующих клинических и радиологических признаков и симптомов.

Другие возрастные группы

Доступными практическими рекомендациями по терапии инфекций *Candida* у детей помимо новорожденных являются рекомендации DMyKG (2011 г.) [45], ESCMID (2012 г.) [46] и рекомендации 4ой Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL-4, 2014 г.) [48], которые посвящены терапии ИГИ у детей с онкологическими заболеваниями и ТКСК. Последние рекомендации IDSA (2016 г.) [47] не содержат отдельной информации в отношении детей более старших возрастных групп.

Как и в отношении новорожденных, в рекомендациях DMyKG [45] выбору АМ для терапии ИК у детей более старшего возраста посвящен только небольшой раздел. Опираясь на результаты исследований поиска оптимальных доз, клинических исследований у детей после периода новорожденности, авторы указывают в качестве препаратов выбора липосомальный АмВ и микафунгин, присваивая им уровень доказательности AI. Каспофунгин, флуконазол, вориконазол и липидный комплекс АмВ удостоились уровня доказательности AII. Как и у взрослых пациентов авторы не рекомендуют

Таблица 1. Сравнение текущих версий практических рекомендаций по выбору препаратов для терапии кандидемии и ИК у новорожденных

Препарат	IDSA 2016*	ESCMID 2012	DMyKG 2011
Обычный АмВ	Strong/Moderate Strong/Low	BII	CIII
Липосомальный АмВ	Weak/Low Strong/Low	BII	AII
Липидный комплекс АмВ	Weak/Low НД	CII	AII
Флуконазол	Strong/Moderate Strong/Low**	BII	AII
Микафунгин	Weak/Low НД	BII	AII
Каспофунгин	Weak/Low НД	CII	AII

Примечания: АмВ=амфотерицин В; НД=нет данных; DMyKG=German Speaking Mycological Society; ESCMID=European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA=Infectious Diseases Society of America. * курсивом выделены категории доказательности данных при ИК с поражением ЦНС, ** для ступенчатой терапии.

применение обычной формы АмВ, а равно как и ее комбинации с флуцитозин в качестве стандартного подхода. Продолжительность терапии должна составлять 14 дней после получения первого отрицательного результата культурального исследования крови и разрешения признаков/симптомов инфекции.

В рекомендациях ESCMID [46] раздел в отношении выбора препаратов у детей представлен наиболее объемно. В качестве общих принципов указаны необходимость как можно скорейшего начала терапии продолжительностью равной 14 дням после стерилизации культур крови и отсутствия признаков поражения внутренних органов или иммунодефицита, использования локальных эпидемиологических данных для выбора АМ, оценки поражения внутренних органов, удаления/замены ЦВК и имплантированных устройств. Наивысший уровень доказательности данных – AI – авторы присвоили микафунгину, каспофунгину и липосомальному АмВ, на основании ряда фармакокинетических и клинических исследований у детей и взрослых. Флуконазол, несмотря на большой объем проведенных исследований в педиатрической популяции, в силу своей фунгистатической активности получил уровень доказательности BI, однако авторы указали на возможность его применения в первой линии у гемодинамически стабильных пациентов с низкой вероятностью резистентности к азолам. Аналогичная (BI) категория доказательности была присвоена вориконазолу, в отношении которого авторы указывают на достаточный объем данных клинических исследований, но фунгистатический профиль и необходимость в мониторинге концентраций препарата. Анидулафунгину, в связи с недостаточным объемом данных по безопасности у детей и вопросом выбора оптимальной дозы, был присвоен уровень доказательности BII. В отношении обычной формы АмВ авторы остановились на уровне доказательности CI и объясняют это его худшей переносимостью в сравнении с липидными формами, но в случае недоступности которых, авторы говорят о возможности использования обычной формы препарата.

Как уже говорилось, рекомендации ECIL-4 [48] были сфокусированы на педиатрической популяции пациентов с онкогематологическими заболеваниями и ТКСК. Примечательно, что

большинство препаратов получили одинаковый, и не самый высокий, уровень доказательности ВII, включая микафунгин, каспифунгин, флуконазол, вориконазол и липосомальный АмВ. Липидному комплексу АмВ был присвоен уровень доказательности СII, что было объяснено отсутствием данных клинических исследований III фазы, где бы препарат применялся для терапии первой линии, а также ограниченными данными по его ФК у детей. Отсутствие высокого уровня доказательности (А), несмотря на большое число проведенных исследований III фазы у взрослых, адекватные данные по ФК, безопасности и эффективности у детей, объяснено ограниченным объемом данных именно у пациентов педиатрического профиля с нейтропенией и минимумом данных при инвазивном поражении внутренних органов. По той же причине в данный документ не был включен анидулафунгин. Согласно рекомендациям, фунгицидные АМ – ЭК или липидные формы АмВ – предпочтительнее у пациентов с нейтропенией и нестабильным состоянием, что нашло отражение и в других документах. Это касается и флуконазола, который не рекомендован для терапии инфекций, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, в связи с проблемами с чувствительностью. При применении вориконазола авторы рекомендуют проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Применение обычной формы АмВ возможно только в случае недоступности липидных форма препарата. Как и в других рекомендациях, авторы указывают на необходимость быстрого начала противогрибковой терапии, контроля над фоновыми состояниями и факторами риска, удаления ЦВК и/или инородных материалов/устройств. Оптимальную продолжительность терапии авторы указывают как 14 дней после стерилизации культур крови, а в случае поражения внутренних органов сроки терапии зависят от локализации процесса и динамики разрешения признаков и симптомов инфекции.

Эмпирическая терапия ИК

У недоношенных новорожденных нет полноценных адекватно спланированных исследований, где бы оценивались некультуральные методы диагностики, а также те или иные прогностические подходы для решения вопроса о ранней противогрибковой терапии ИК. В рамках текущих рекомендаций [45-48] не указано четких правил выбора препаратов для эмпирической терапии у данной категории пациентов, и, по всей видимости, необходимо опираться на оценку факторов риска и клинические данные, указывающие на присутствие системной инфекции. Улучшение показателей выживаемости у новорожденных с ЭНМТР без нарушений развития нервной системы при применении эмпирической терапии говорит о возможности использования данного подхода у новорожденных группы высокого риска с подозрением на инфекцию *Candida*. В группу наиболее высокого риска, где оправдано эмпирическое применение АМ, необходимо включить новорожденных с гестационным возрастом <25 недель, имеющих тромбоцитопению на момент культурального исследования крови, а также получавших цефалоспорины III поколения или карбапенемы в пределах 7 дней до микробиологического исследования крови. У большинства имеющих АМ нет разрешения для использования у новорожденных и выбор АМ для ранней противогрибковой терапии подразумевает достаточно узкий перечень препаратов: флуконазол, АмВ, включая его липидные формы (хотя и в отсутствие достаточного объема доказательных данных) и микафунгин, при выборе которых необходимо оценить два клю-

чевых фактора: вовлечение в процесс ЦНС (высокий риск поражения в связи с несовершенством гематоэнцефалического барьера) и предшествующее применение флуконазола. Так как эти пациенты рассматриваются как имеющие тяжелое течение заболевания, адекватной стратегией может быть применение в качестве препаратов первой линии фунгицидных АМ – полиенов и ЭК. Среди последних только микафунгин разрешен для использования у новорожденных.

У детей более старшего возраста с нейтропенией эмпирическая терапия, которая достаточно полно описана в рекомендациях ECIL-4 [48], необходима в случае присутствия длительной нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <500 в течение >10 дней) и рефрактерной лихорадки, несмотря на применение адекватной эмпирической антибактериальной терапии, и которая должна продолжаться до восстановления числа гранулоцитов в отсутствие подозреваемой или под-

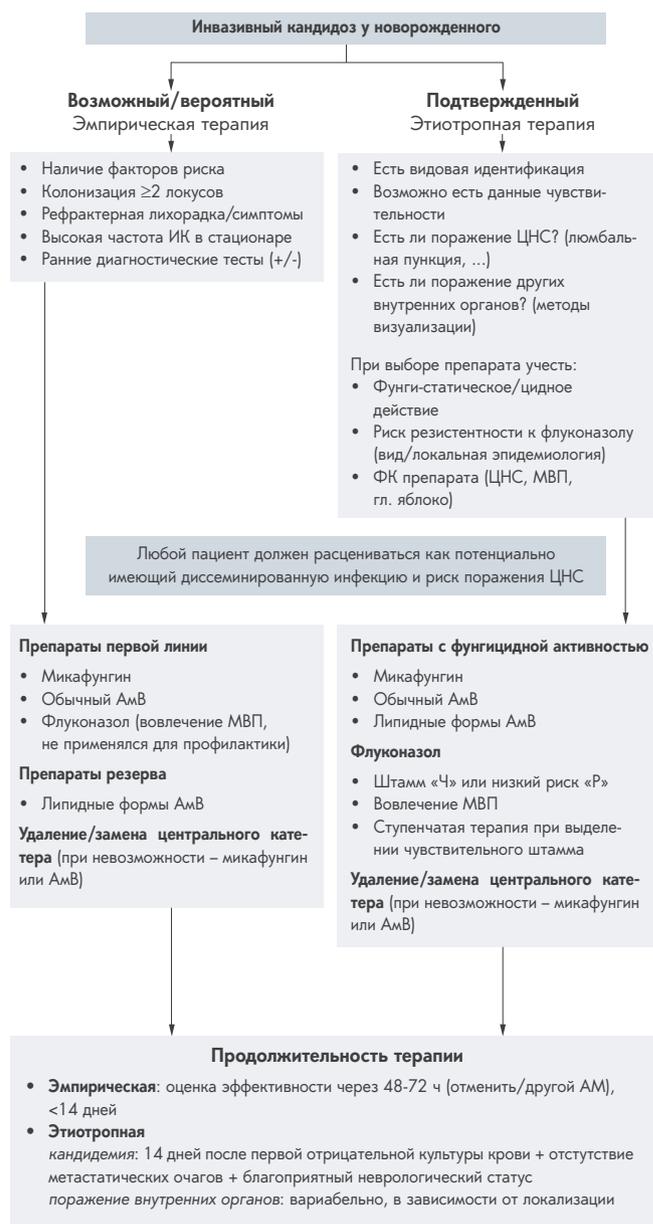


Рисунок 1. Краткий алгоритм ведения новорожденных с подозрением на ИК или подтвержденным диагнозом кандидемии/ИК

твержденной ИГИ. В основу рекомендаций могут быть положены четыре ключевых исследования у данной категории пациентов [52-55], в которых, в частности, были отмечены лучшая переносимость каспофунгина в сравнении с липосомальным АмВ, меньшая нефротоксичность липосомального АмВ в сравнении с его обычной формой, меньшая нефротоксичность, но большее число инфузионных реакций при применении коллоидной дисперсии АмВ в сравнении с обычным АмВ, отсутствие различий в эффективности при сравнении каспофунгина и липосомального АмВ, несколько более высокая эффективность липосомального АмВ в сравнении с обычной формой препарата и одинаковая эффективность последнего в сравнении с коллоидной дисперсией АмВ. Сходная эффективность каспофунгина и липосомального АмВ была показана в рандомизированном исследовании у детей, и полученные показатели в целом соответствовали результатам у взрослых пациентов. Согласно рекомендациям ECIL-4 [48], для эмпирической терапии ИК у данной категории пациентов два препарата имеют уровень доказательности AI – каспофунгин и липосомальный АмВ, при этом нет указаний на возможность применения каких-либо других АМ. Рекомендации ESCMID [46] также поддерживают применение указанных двух АМ с аналогичным уровнем доказательности, но включая возможность использования флуконазола (BII) в случае низкой вероятности аспергиллеза и обычной формы АмВ (BII) при доступности и переносимости данного АМ.

Профилактика ИК

Далее будут кратко суммированы подходы к профилактике ИК у недоношенных новорожденных, а также у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Недоношенные новорожденные

Ключевые факторы риска, которые определяют показания для проведения профилактики у недоношенных новорожденных, включают гестационный возраст и массу тела при рождении, помимо которых следует обратить внимание на длительную антибактериальную терапию, сроки нахождения в неонатологических ОРИТ, врожденные аномалии, терапию H₂-блокаторам. Как уже упоминалось, наибольший риск ИК имеет место у новорожденных с ЭНМТР (<1000 г), находящихся в неонатологических ОРИТ и в отделениях, где частота ИК составляет 10% и более, это является показанием для проведения профилактики. В случае, если частота ИК не превышает 10%, следует оценить присутствие других факторов риска у пациента [56].

Флуконазол зарекомендовал себя эффективным препаратом для предупреждения ИК у недоношенных новорожденных группы высокого риска, пройдя более 20 исследований, в которых было показано снижение частоты встречаемости ИК на более чем 80% и снижение на 90% летальности, связанной с инфекцией *Candida*, с четкой корреляцией большей эффективности профилактики с меньшим гестационным возрастом и весом новорожденных [57-67]. В многоцентровом исследовании Manzoni и соавт. [68] профилактика флуконазолом привела к снижению колонизации *Candida* и частоты ИК у новорожденных с массой тела <1500 г (9,8% в группе 6 мг/кг флуконазола, 7,7% в группе 3 мг/кг флуконазола и 29,2% в группе плацебо) и частоты ИГИ (2,7% в группе 6 мг/кг флуконазола, 3,8% в группе 3 мг/кг флуконазола и 13,2% в группе плацебо). Nealy и соавт. [59, 62] показали, что проводимая в неонатологических ОРИТ профилактика флуконазолом у новорожденных с массой тела <1000 г смогла полностью исключить случаи

смерти, связанные с инфекцией *Candida*. Однако, в другом исследовании [69], где авторы оценивали влияние профилактики флуконазолом на предотвращение случаев смерти и ИК у новорожденных с ЭНМТР, не была показана возможность универсального применения профилактики, даже среди пациентов группы высокого риска: совокупная конечная точка, представленная случаями смерти и ИК, составила 16% в группе флуконазола и 21% в группе плацебо (p=0,24). Было проведено два исследования, в которых сравнивалась стратегия применения перорального нистатина и внутривенного флуконазола у новорожденных с массой тела <1500 г, однако в них было включено небольшое число новорожденных с гестационным возрастом <26 недель. Aydemir и соавт. [70] провели трехгрупповое рандомизированное исследование антифунгальной профилактики у новорожденных с массой тела <1500 г, в котором сравнивали флуконазол (n=93), нистатин (n=94) и плацебо (n=91): частота ИК была значимо ниже в группах терапии флуконазолом (3,2%) и нистатином (4,3%) в сравнении с плацебо (16,5%) (p<0,0001). Относительно недавно были опубликованы данные систематического обзора, который также подтвердил эффективность флуконазола для профилактики у недоношенных новорожденных со снижением частоты колонизации и числа случаев ИК [71].

В текущих практических рекомендациях данной категории пациентов было уделено внимание в рекомендациях ESCMID [46] и IDSA [47], где авторы однозначно сходятся во мнении о необходимости профилактики ИК у недоношенных с массой тела при рождении <1000 г и о выборе флуконазола в качестве препарата первой линии (ESCMID – AI; IDSA – Strong recommendation/High-quality evidence). Аналогичным образом авторы обоих документов указывают на умеренную доказательную базу, но, тем не менее, существующую возможность применения для профилактики нистатина в случае недоступности флуконазола или риска резистентности у новорожденных с массой тела при рождении <1500 г (ESCMID – BII, IDSA – Weak recommendation/Moderate-quality evidence), но основными ограничениями в отношении которого могут быть проблемы с всасыванием, отказ от кормления и риск развития некротизирующего энтероколита.

Аллогенная ТКСК

Полная информация применительно к данной категории пациентов может быть найдена в текущих версиях практических рекомендаций ESCMID [46] и ECIL-4 [48]. В частности, согласно ECIL-4 первичная антифунгальная профилактика у пациентов с ТКСК без РТПХ может быть проведена с помощью флуконазола (AI, активен только в отношении дрожжей, при низком риске мицелиальных ИГИ), итраконазолом (BI, ограничения по возрасту), вориконазолом (BI), микафунгином (CI), липосомальным АмВ (CIII) и позаконазолом (нет градации, нет одобрения для применения в возрасте младше 13 лет). В отсутствии РТПХ профилактика может быть продолжена до приживления трансплантата и прекращения иммуносупрессивной терапии и восстановления нейтрофилов. У пациентов с РТПХ, когда необходимо применение АМ с активностью в отношении мицелиальных патогенов, препаратами с уровнем доказательности BI являются позаконазол и вориконазол. Итраконазол, несмотря на то, что не одобрен для применения у детей по данному показанию, имеет уровень доказательности CII, в то время как липосомальный АмВ и микафунгин не были классифицированы по уровню доказательности. В то же время, в значимой степени противоположно вышеизложенному, рекомендации ESCMID

[46] указывают на возможность применения флуконазола (AI), вориконазола (AI), микафунгина (AI), итраконазола (BII) и позаконазола (BII) у реципиентов аллогенных трансплантатов кроветворных стволовых клеток. В отношении позаконазола сделано примечание о его способности предупреждать ИГИ у взрослых пациентов с РТПХ и выраженной иммуносупрессией, и об отсутствии подобных данных у детей, что обусловило более низкий уровень доказательности. Принятие решения об уровнях доказательности данных в отношении флуконазола, вориконазола и микафунгина основывалось на результатах клинических исследований у взрослых пациентов и данных по ФК и безопасности у детей: вориконазол в сравнении с флуконазолом у 51 ребенка в возрасте старше 2 лет с аллогенной ТКСК (отсутствие различий в совокупной выживаемости через 6 месяцев, но меньшее число ИГИ и менее частое назначение эмпирической терапии в группе вориконазола) [72]; микафунгин в сравнении с флуконазолом в рандомизированном многоцентровом исследовании, включившем 882 взрослых пациентов и детей превосходил со статистически значимым различием флуконазол для антифунгальной профилактики у пациентов в фазе нейтропении после ТКСК [73].

ОМЛ и рецидив лейкоза

В рекомендациях ECIL-4 [48] первичная антифунгальная профилактика ИГИ у детей показана в случае высокого (>10%) риска развития ИГИ, включая пациентов с ОМЛ (*de novo* и рецидив), рецидивом острого лимфобластного лейкоза и после аллогенной ТКСК. В данной ситуации при выборе подходящей для данного учреждения стратегии профилактики важна оценка локальной эпидемиологической ситуации. В качестве препаратов авторы указывают итраконазол (BI, возрастные ограничения), позаконазол (BI, пациенты старше 12 лет), липосомальный АмВ (BII, непереносимость азолов или противопоказания к их применению) и флуконазол (CI, активен только в отношении дрожжей, при низкой частоте мицелиальных ИГИ в стационаре). Микафунгин, вориконазол и аэрозольное введение липосомального АмВ не были классифицированы по уровням доказательности данных. Рекомендации ESCMID [46] мало отличаются от таковых у пациентов с аллогенной ТКСК, и в качестве возможных вариантов для профилактики включают флуконазол (AI, при низком риске мицелиальных ИГИ), микафунгин (AII), вориконазол (AII), липосомальный АмВ (BI), итраконазол (BII, ограничения по возрасту) и позаконазол (BII, у детей старше 12 лет). Указанные рекомендации основаны на клинических исследованиях у взрослых, а также на хорошо спланированных исследованиях ФК и безопасности у детей [74-80].

Аутологичная ТКСК и острый лимфобластный лейкоз

Данная категория пациентов была выделена в рекомендациях ESCMID [46], так как у пациентов с ауто-ТКСК, а также пациентов с острым лимфобластным лейкозом *de novo*, имеющих длительную и глубокую нейтропению, может быть эффективным применение антифунгальной профилактики, и рекомендованными препаратами являются микафунгин (AI), флуконазол (AI), липосомальный АмВ (BI) и итраконазол (BII).

Другие категории пациентов

Так как на текущий момент мы обладаем небольшим объемом эпидемиологических и клинических данных в отношении ИГИ вообще, и ИК в частности, у детей с трансплантацией внутренних органов, а также у находящихся в ОРИТ детей без нейтропении старших возрастных групп, однозначные рекомендации по профилактике ИК у данных категорий пациентов не могут быть сформулированы, однако нельзя исключить

необходимость и возможную эффективность профилактического применения флуконазола у детей группы высокого риска в ОРИТ, что, в частности, отмечено в рекомендациях ESCMID [46] без уровня доказательности данных.

Заключение

Резюмируя приведенные данные, выделим несколько основополагающих пунктов по выбору АМ для терапии и профилактики кандидемии и ИК у детей и новорожденных.

Новорожденные, в т.ч. недоношенные

- Самый высокий риск ИК у недоношенных новорожденных с ЭНМТР (<1000 г)
- Все пациенты с подозрением на ИК или подтвержденной инфекцией должны рассматриваться как потенциально имеющие диссеминированную форму, возможно с поражением ЦНС
- *C. parapsilosis* является вторым по частоте возбудителем после *C. albicans*
- Необходимы удаление/замена ЦВК с оценкой роли ЦВК/биоопленок в развитии ИК
- При выборе АМ для терапии следует учитывать особенности ФК (способность проникать в ЦНС, МВП, глазное яблоко), локальные эпидемиологические данные, терапию в анамнезе, а также возрастные ограничения для конкретного АМ
- АМ с фунгицидной активностью (ЭК, полиены) являются препаратами выбора для терапии кандидемии и ИК; флуконазол может быть альтернативой у пациентов с нетяжелым течением, не получавших флуконазол для профилактики в анамнезе
- При поражении ЦНС следует отдать предпочтение полиенам (оптимальные дозы ЭК неизвестны)
- Среди ЭК только микафунгин разрешен для применения у новорожденных
- Обычный АмВ новорожденными переносится обычно лучше, чем взрослыми
- Профилактика флуконазолом у новорожденных с ЭНМТР снижает частоту ИК

Дети других возрастных групп

- Основные группы риска по развитию ИК одинаковы с таковыми у взрослых
- При выборе АМ следует учитывать особенности ФК, локальные эпидемиологические данные, терапию в анамнезе, а также возрастные ограничения для конкретного АМ
- Выбор стратегии терапии, конкретных АМ, а также вспомогательных мероприятий (удаление/замена ЦВК и др.) во многом идентичен таковому у взрослых
- Препараты с фунгицидной активностью (ЭК, полиены) являются ключевыми АМ для терапии кандидемии и ИК
- Применение флуконазола для терапии ИК необходимо после тщательной оценки тяжести состояния, риска присутствия резистентного штамма, локализации процесса
- У пациентов с нейтропенией на фоне гемобластозов и ТКСК первичная профилактика ИК возможна с использованием позаконазола, флуконазола, вориконазола и микафунгина
- У тяжелых пациентов в ОРИТ группы высокого риска профилактика флуконазолом, возможно, снижает частоту ИК (недостаточно данных у детей)

Еще раз подчеркнем, что ИК представляет собой исключительно сложную проблему как в диагностическом плане, так и в отношении правильности оценки необходимости терапии и адекватности выбора конкретного препарата. Необходимо принять во внимание уже достаточное большое число имеющихся в распоряжении практических рекомендаций, которые в большинстве своем указывают на схожие подходы к ведению пациентов, однако имеют и ряд принципиальных различий. Использовать эту информацию, безусловно, необходимо после оценки ряда факторов со стороны пациента, принимая во внимание локальные эпидемиологические данные, а также ориентируясь

на текущие зарегистрированные показания для препаратов в конкретной стране и доступность тех или иных АМ на рынке в целом. За информацией в отношении доз препаратов у детей и новорожденных мы рекомендуем обратиться к соответствующим локальным версиям инструкций по применению и обзорам клинической фармакологии АМ в педиатрии [81-83].

Очевидным является тот факт, что нам необходим больший объем данных в рамках хорошо спланированных много-

центровых исследований у детей и новорожденных, однако трудности с проведением таковых у данной категории пациентов, по всей видимости, будут сохраняющимся ограничением, что требует еще более взвешенных и тщательно спланированных клинико-диагностических подходов, конечной целью которых является снижение заболеваемости и летальности у пациентов с инвазивными инфекциями, вызванными грибами рода *Candida*.

Литература

1. Wisplinghoff H., Seifert H., Tallent S., et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: Epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:686-691.
2. Watson R., Carcillo J., Linde-Zwirble W., et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:695-701.
3. Martin S., Atkison P., Anand R., Lindblad A. Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplantat.* 2004;8:273-283.
4. Profumo R. Pediatric liver transplant recipients: Mortality analysis over 20 years. *J Insur Med.* 2006;38:3-8.
5. Roilides E., Kadiltsoglou I., Zahides D., Bibashi E. Invasive candidosis in pediatric patients. *Clin Microbiol Infect.* 1997;3:192-197.
6. Zaoutis T., Greves H., Lautenbach E., et al. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:635-641.
7. Pasqualotto A., de Moraes A., Zanini R., Severo L. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:799-804.
8. Neu N., Malik M., Lunding A., et al. Epidemiology of candidemia at a children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:806-809.
9. Tragiannidis A., Fegeler W., Rellensmann G., et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E27-E30.
10. Pappas P., Rex J., Lee J., et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:634-643.
11. Zaoutis T., Jafri H., Huang L., et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:877-884.
12. Wiley J., Seibel N., Walsh T. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:167-174.
13. Walsh T., Whitcomb P., Piscitelli S., et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1944-1948.
14. Walsh T., Seibel N., Arndt C., et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:702-708.
15. Würthwein G., Groll A., Hempel G., et al. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5092-5098.
16. Queiroz-Telles F., Berezin E., Leverger G., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: Substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-826.
17. Aliaga S., Clark R., Laughon M., et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2014;133:236-242.
18. Friedman S., Richardson S., Jacobs S., O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short-term morbidity and long-term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:499-504.
19. Lee B., Cheung P., Robinson J., et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight <1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1998;27:559-565.
20. Zaoutis T., Heydon K., Localio R., Walsh T., Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1187-1193.
21. Lee J., Hornik C., Benjamin D. Jr., et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500 g birth weight. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:222-226.
22. Cotten C., McDonald S., Stoll B., et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118:717-722.
23. Feja K., Wu F., Roberts K., et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr.* 2005;147:156-161.
24. Benjamin D. Jr., Stoll B., Gantz M., et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010;126:e865-873.
25. Benjamin D. Jr., Ross K., McKinney R. Jr., et al. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000;106:712-718.
26. Yu Y., Du L., Yuan T., et al. Risk factors and clinical analysis for invasive fungal infection in neonatal intensive care unit patients. *Am J Perinatol.* 2013;30:589-594.
27. Cole G., Halawa A., Anaissie E. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis.* 1996;22(Suppl 2):S73-88.
28. Coates E., Karlowicz M., Croitoru D., et al. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;116:e241-246.
29. Shetty S., Harrison L., Hajjeh R., et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:601-604.
30. Boero M., Pera A., Andriulli A., et al. *Candida* overgrowth in gastric juice of peptic ulcer subjects on short- and long-term treatment with H2-receptor antagonists. *Digestion.* 1983;28:158-163.
31. Ciz M., Lojek A. Modulation of neutrophil oxidative burst via histamine receptors. *Br J Pharmacol.* 2013;170:17-22.
32. Krcmery V., Laho L., Huttova M., et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: Data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol.* 2002;51:110-116.
33. Zaoutis T., Prasad P., Localio A., et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: Implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2010;51:e38-e45.
34. Steinbach W., Roilides E., Berman D., et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1252-1257.
35. Peman J., Canton E., Linares-Sicilia M., et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: A Spanish multicenter prospective survey. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4158-4163.
36. Sung L., Lange B., Gerbing R., Alonzo T., Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110:3532-3539.
37. Chan S., Baley E., Hossain J., Di Pentima M. *Candida* species bloodstream infections in hospitalised children: A 10-year experience. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:857-860.
38. Sievert D., Ricks P., Edwards J., et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.
39. Blyth C., Chen S., Slavin M., et al. Not just little adults: Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:1360-1368.
40. Prasad P., Fisher B., Coffin S., et al. Pediatric risk factors for candidemia secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* species. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2013;2:263-266.
41. Dutta A., Palazzi D. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:664-668.
42. Palazzi D., Arrieta A., Castagnola E., et al. *Candida* speciation, antifungal

- treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: Results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:1294-1296.
43. Dotis J., Prasad P., Zautoutis T., Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:557-560.
 44. Velasco E., Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1071-1078.
 45. Ruhnke M., Rickerts V., Cornely O., et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54:279-310.
 46. Hope W., Castagnola E., Groll A., et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl. 7):38-52.
 47. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
 48. Groll A., Castagnola E., Cesaro S., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECLIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014;15:e327-340.
 49. Stoll B., Gordon T., Korones S., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:63-71.
 50. Available from: <https://www.astellas.us/docs/mycamine.pdf>.
 51. Schneeweiss S., Carver P., Datta K., et al. Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2938-2944.
 52. Prentice H., Hann I., Herbrecht R., et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1997;98:711-718.
 53. Sandler E., Mustafa M., Tkaczewski I., et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22:242-246.
 54. Maertens J., Madero L., Reilly A., et al, and the Caspofungin Pediatric Study Group. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:415-420.
 55. Caselli D., Cesaro S., Ziino O., et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158:249-255.
 56. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319e24.
 57. Kaufman D., Boyle R., Hazen K., et al. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr*. 2005;147:172-179.
 58. Bertini G., Perugi S., Dani C., et al. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005;147:162-165.
 59. Healy C., Baker C., Zaccaria E., Campbell J. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2005;147:166-171.
 60. Uko S., Soghier L., Vega M., et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:1243-1252.
 61. Aghai Z., Mudduluru M., Nakhla T., et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol*. 2006;26:550-555.
 62. Healy C., Campbell J., Zaccaria E., Baker C. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121:703-710.
 63. Aziz M., Patel A., Losavio J., et al. Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:352-356.
 64. Violaris K., Carbone T., Bateman D., et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 2010;27:73-78.
 65. Manzoni P., Arisio R., Mostert M., et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:e22-32.
 66. McCrossan B., McHenry E., O'Neill F., Ong G., Sweet D. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F454-458.
 67. Martin A., Pappas A., Lulic-Botica M., Natarajan G. Impact of 'targeted' fluconazole prophylaxis for preterm neonates: efficacy of a highly selective approach? *J Perinatol*. 2012;32:21-26.
 68. Manzoni P., Stolfi I., Pagni L., et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356:2483-2495.
 69. Benjamin D., Hudak M., Duara S., et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1742-1749.
 70. Aydemir C., Oguz S., Dizdar E., et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F164-168.
 71. Rios J., Camargos P., Corrêa L., Romanelli R. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):333-338.
 72. Wingard J., Carter S., Walsh T., et al.; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-5118.
 73. van Burik J., Ratanatharathorn V., Stepan D., et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407-1416.
 74. Rotstein C., Bow E., Laverdiere M., et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:331-340.
 75. Cornely O., Maertens J., Winston D., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-359.
 76. Lehrnbecher T., Attarbaschi A., Duerken M., et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1043-1045.
 77. Menichetti F., Del Favero A., Martino P., et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis*. 1999;28:250-255.
 78. Penack O., Schwartz S., Martus P., et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol*. 2006;17:1306-1312.
 79. Kolve H., Ahlke E., Fegeler W., et al. Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:383-387.
 80. Mattiuzzi G., Cortes J., Alvarado G., et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2011;19:19-26.
 81. Regazzi M., Billaud E., Lefeuvre S., Stronati M. Pharmacokinetics of antifungal agents in neonates and young infants. *Curr Med Chem*. 2012;19:4621-4632.
 82. Stockmann C., Constance J., Roberts J., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:429-454.
 83. Autmizguine J., Guptill J., Cohen-Wolkowicz M., Benjamin D. Jr., Capparelli E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs*. 2014;74:891-909.