

Эпидемическая вспышка кандидемий, вызванных необычными видами *Candida non-albicans*: закономерности клинического течения и поиски источника

И.И. Калинина¹, Д.В. Литвинов², И.В. Веселова², Н.И. Пономарева², Л.Н. Шелихова^{1,2},
В.В. Фоминых², Г.А. Клясова³, А.А. Масчан¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва;

²Российская детская клиническая больница, Москва;

³Гематологический научный центр РАМН, Москва

Контакты: Алексей Александрович Масчан amaschan@mail.ru

Введение. Грибковые инфекции, несмотря на появление методов ранней диагностики и эффективных антимикотиков остаются нерешенной проблемой гематологии/онкологии. В структуре инвазивных микозов ведущая роль принадлежит кандидозам, самой частой клинической формой которых служит кандидемия. Кандидемии в отделениях детской гематологии/онкологии, как правило, встречаются спорадически, и эпидемии являются большой редкостью. Мы описываем эпидемию кандидемий, вызванную редко встречающимися видами *Candida non-albicans*.

Результаты. В течение 1 месяца в отделении гематологии/онкологии зарегистрировано 10 случаев кандидемий. Их источником стал контаминированный 4% раствор KCl для внутривенного введения. Этиологией были *C. guilliermondii* у 4 пациентов (у 1 — в сочетании с *C. calliculosa*), *C. parapsilosis* — у 3 пациентов и *C. pelliculosa* — у 3 больных. У 4 пациентов на момент положительной гемокультуры число гранулоцитов составило $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Клиническими проявлениями кандидемии была лихорадка $> 38,5^\circ$ у всех пациентов и поражение легких — у 2. Системная противогрибковая терапия проводилась всем пациентам — 5 получали монотерапию, 3 — комбинацию из двух и 2 — комбинацию из трех антимикотиков. Центральный венозный катетер удален у 4 пациентов. Клиническое и микробиологическое излечение достигнуто у всех пациентов, непосредственная летальность составила 0%. Рецидив кандидемии развился у 2 пациентов через 22 и 60 дней от первого эпизода.

Выводы. Вспышки системных инфекций, вызванных необычными возбудителями, требуют поиска единого источника эпидемии. Кандидемии, причиной которых является прямая инокуляция возбудителя в кровоток при отсутствии комбинации факторов риска развития инвазивных микозов, имеют благоприятное течение.

Ключевые слова: кандидемия, *Candida non-albicans*, дети, эпидемия, гематология/онкология

Epidemic outbreak of candidemia caused by unusual types of *Candida non-albicans*: clinical course patterns and search for the source

I.I. Kalinina¹, D.V. Litvinov², I.V. Veselova², N.I. Ponomareva², L.N. Shelikhova^{1,2},
V.V. Fominykh², G.A. Klyasova³, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

³Hematological Research Center, Moscow

Introduction: Invasive fungal infections (IFI) remain an unresolved issue of hematology/oncology despite the introduction of methods of early diagnostic and invent of new highly active antimycotics. In etiologic structure of IFI the leading role belongs to candidiasis, the most frequent clinical form of which is candidemia. Candidemias in the pediatric hematology/oncology departments usually occur as sporadic cases, and epidemics are very rare. We describe an epidemic outbreak of candidemia caused by species of *Candida non-albicans* rarely reported in patients.

Results: Ten cases of candidemia were registered in the hematology/oncology department within one month. Candidemia was caused by *C. guilliermondii* in 4 patients (in 1 concomitantly with *C. calliculosa*), by *C. parapsilosis* — in 3 patients and by *C. pelliculosa* in another 3 patients. Contaminated intravenous 4 % KCl solution has been found to be the source of candidemia. In four patients granulocytes count was $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$ at the time of positive blood cultures. Clinical manifestation of candidemia included fever > 38.5 in all patients and lung involvement in 2 patients. All patients received systemic antifungal therapy: 5 — monotherapy, 3 — combinations of 2 drugs and 2 — of 3 drugs. Central venous catheter was removed in 4 patients. Clinical and microbiological cure was achieved in all patients; the mortality rate was 0 %. In 2 patients candidemia relapsed 22 and 60 days after the first episode.

Conclusions: Outbreaks of systemic infections caused by unusual pathogens necessitate searching of a single infection source. Candidemia caused by a direct pathogen inoculation in the bloodstream, in the absence of multiple risk factors for invasive fungal infections follows a favorable course.

Key words: candidemia, *Candida non-albicans*, children, epidemic, hematology/oncology

Введение

Интенсивная химиотерапия, иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических клеток — основа современной терапии лейкозов, апластических анемий и врожденных иммунодефицитных синдромов у детей. Главными осложнениями такой терапии, существенно ухудшающими прогноз пациентов, служат бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Особая роль принадлежит грибковым инфекциям, которые, несмотря на усовершенствование методов ранней диагностики, появление ряда эффективных антимикотиков и разработку алгоритмов упреждающей терапии остаются важнейшей нерешенной проблемой гематологии/онкологии.

Несмотря на тенденцию к изменению этиологической структуры и повышению доли плесневых грибов самыми частыми возбудителями инвазивных микозов (ИМ) у детей по-прежнему являются грибы рода *Candida*. В структуре ИМ доля кандидозов составляет 20–40 %. В настоящее время известно более 150 видов грибов рода *Candida*, однако лишь немногие из них являются значимыми патогенами у человека. Самой распространенной клинической формой системной кандидозной инфекции у онкогематологических больных является кандидемия; на 2-м месте стоит гораздо реже встречающийся хронический диссеминированный кандидоз, еще реже регистрируются такие формы, как кандидозный менингит, эндофтальмит, пиелонефрит, остеомиелит и другие органические поражения, в сумме составляющие не более 10 % всех документированных случаев инвазивного кандидоза.

Хотя наиболее распространенным возбудителем кандидемии является *C. albicans*, за последние 15–20 лет отмечено значительное возрастание доли *Candida non-albicans*: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и более редких возбудителей — *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и др. [1–6]. Самыми важными источниками кандидемии у онкогематологических больных являются желудочно-кишечный тракт и кожа, в норме колонизируемые *C. albicans* [7].

Нарушение целостности кожи и слизистых вкупе с другими факторами — нейтропенией, подавлением функции нейтрофилов и тканевых макрофагов и длительным стоянием внутривенных катетеров резко увеличивают риск кандидемии. Особенно уязвимыми в отношении риска кандидемии являются 2 популяции пациентов — недоношенные новорожденные и реципиенты интенсивной химиотерапии. Нетрудно заметить, что факторы риска в этих популяциях практически идентичны — нарушения целостности кожи, стояние внутривенных катетеров, проведение парентерального питания, применение антибиотиков широкого спектра и нарушения числа/функции фагоцитов. Как правило, в каждом конкретном отделении случаи кандидемии встречаются

спорадически, более или менее равномерно распределяясь в течение фиксированных интервалов времени. Значительно реже регистрируются эпидемические вспышки, когда случаи кандидемии группируются более компактно с регистрацией нескольких случаев в течение относительно короткого интервала времени — как правило, нескольких недель. Наиболее широко известны эпидемические вспышки кандидемий в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Десятки описаний объединяет то, что все эти случаи являются внутрибольничными и в возникновении и поддержании эпидемии важную роль играют грибковая колонизация медицинских материалов, входящих в соприкосновение с пациентами, руки медицинского персонала и растворы для парентерального питания [8–12].

Если для успешного лечения кандидемии у каждого конкретного пациента необходимо устранение факторов риска, идентификация патогена и проведение адекватной системной противогрибковой терапии, то для прекращения эпидемии очень важно обнаружение и устранение источника кандидемии. В частности, принципиальным является проведение комплекса санитарных мероприятий, имеющих целью устранение грибковой колонизации инструментария, расходных материалов, медицинского белья и одежды персонала, а также повышенные требования к обработке рук и использованию перчаток.

В отделениях детской гематологии/онкологии эпидемии кандидемии крайне редки, и при поиске в базе данных PubMed нам встретилось лишь 2 случая [13, 14]. Ниже мы описываем эпидемическую вспышку кандидемий, вызванных несколькими видами *Candida non-albicans*, явившуюся результатом использования контаминированного 4 % раствора хлорида калия.

Описание эпидемии и пациентов

С 27.09. по 25.10.2008 в отделении онкогематологии РДКБ у 10 больных получен рост *Candida non-albicans* в гемокультурах, взятых в рамках рутинного микробиологического обследования по поводу фебрильных эпизодов. Посев производился в среду BACTEC Plus/F непосредственно после забора крови из центрального венозного катетера. Возбудитель идентифицировался до вида с определением чувствительности к антимикотикам в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии Гематологического научного центра РАМН (руководитель лаборатории — д.м.н. Г.А. Клясова).

В результате поиска единого источника кандидемии была обнаружена серия раствора 4 % калия хлорида в ампулах по 10 мл, произведенного отечественным заводом по архаичной технологии, которая не обеспечивает должной герметизации ампул. В нескольких ампулах на глаз было заметно наличие раз-

нообразных загрязнений — от единичных белых пленок до массивных хлопьев с черными вкраплениями (рис. 1). Раствор из интактных ампул был использован для приготовления «базового» раствора для инфузии, содержавшего помимо хлорида калия 5% глюкозу и 0,9% хлорид натрия. На микробиологическое исследование были направлены 2 контаминированные ампулы, из которых была культивирована *C. guilliermondii*. При опросе медицинского персонала, занимавшегося приготовлением инфузионных растворов, выяснилось, что указаний на использование визуально недоброкачественных ампул с хлоридом калия не было.

Всего инфузию раствора, содержавшего хлорид калия из подозрительной серии, получили 13 пациентов. Медиана лейкоцитоза на момент инфузии предположительно контаминированного раствора составила $3 \times 10^9/\text{л}$ ($0,5\text{--}8 \times 10^9/\text{л}$). Кандидемия развилась у 10 пациентов (6 мальчиков, 4 девочки, медиана возраста 11,5 (8 мес—16 лет) года): у 3 с острым миелолейкозом, у 3 — с острым лимфобластным лейкозом, у 2 — с нейробластомой IV стадии, у 1 — с В-клеточной лимфомой брюшной полости и у 1 — с Т-клеточной лимфобластной лимфомой. Медиана интервала от момента поступления больного в стационар до дня получения позитивной гемокультуры составила 3,5 (1,2—8,2) мес. У 7 больных кандидемия зафиксирована в первые 3 дня после начала использования предположительно контаминированного раствора, в то время как у 3 — в более поздние сроки. Медиана количества лейкоцитов на момент выделения составила $1,85 \times 10^9/\text{л}$ ($0,5\text{--}6 \times 10^9/\text{л}$), гранулоцитов — $1,1 \times 10^9/\text{л}$ ($0\text{--}5,64 \times 10^9/\text{л}$). На момент положительной гемокультуры лишь 4 пациента из 10 (40%) находились в агранулоцитозе, медиана продолжительности которого составила 20,5 (4—26) дня. Четверо больных (40%) получали парентеральное питание с включением липидов и концентрированных растворов глюкозы. Девять пациентов (90%) получали системные антимикотики: 6 — флуконазол 5 мг/кг/с, 2 — вориконазол (у 1 больной в качестве вторичной профилактики после высева *Candida*, у 1 — в качестве первичной профилактики), 1 — комбинацию вориконазола и каспофунгина.

C. guilliermondii была этиологией кандидемии у 4 пациентов (у 1 — в сочетании с *C. calliculosa*), и по 3 пациента развернули кандидемию, вызванную *C. parapsilosis* и *C. pelliculosa* (рис. 2). В клинической картине у всех больных отмечалась фебрильная лихорадка, у 2 больных — пневмония. Септического шока и других органических поражений зарегистрировано не было. Данные по чувствительности изолятов к антимикотикам приведены в таблице. Антиген грибов рода *Candida* (маннан) определялся только в 1 случае и его уровень составил 0,126 нг/мл.

После изъятия партии предположительно инфицированного 4% раствора калия хлорида эпизоды



Рис. 1. Ампула раствора хлорида калия, контаминированного грибами рода *Candida*

с кандидемией у пациентов отделения онкогематологии не повторялись.

Лечение

Всем пациентам после получения информации о выделении *Candida* из крови была модифицирована антимикотическая терапия, вначале эмпирически, а затем в зависимости от показателей чувствительности выделенного патогена. Пяти пациентам проводилась монотерапия: 2 получали амфотерицин В и по 1 — флуконазол, вориконазол и каспофунгин. Два пациента получали комбинированную антимикотическую терапию двумя препаратами: вориконазол + амфотерицин В (липидный комплекс) и вориконазол + амфотерицин В, в то время как 3 пациента — комбинацию из 3 препаратов

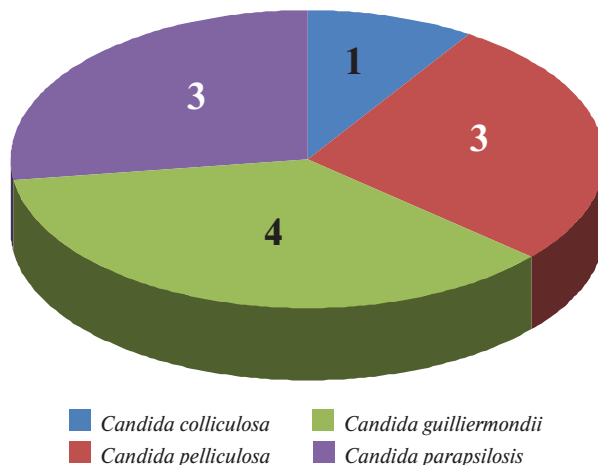


Рис. 2. Этиологическая структура грибов рода *Candida*, полученных из гемокультуры в результате эпидемической вспышки

Чувствительность изолятов к антимикотикам

Пациент	Диагноз	АЧГ* × 10 ⁹ /л	Вид <i>Candida</i>	Чувствительность					
				флуко- назол	ворико- назол	итрако- назол	каспо- фунгин	амфоте- рицин В	5-ФЦ
К.М.	ОМЛ	1,84	<i>C. guilliermondii</i>	у	н. д.	у	у	ч	ч
Б.Ю.	Нейробластома IV степени	0,3	<i>C. guilliermondii</i>	у	н. д.	у	у	ч	ч
Ч.А.	Т-ОЛЛ	0	<i>C. parapsilosis</i>	ч	н. д.	ч	ч	ч	ч
Ф.А.	ОЛЛ, рецидив	0	<i>C. pelliculosa</i>	ч	ч	у	ч	ч	у
А.А.	ОЛЛ, рецидив	1,1	<i>C. pelliculosa</i>	ч	ч	у	ч	ч	у
С.К.	ОМЛ, гапло-ТКМ	3,3	<i>C. pelliculosa</i>	ч	ч	у	ч	ч	у
М.А.	Нейробластома IV степени	5,6	<i>C. parapsilosis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
К.И.	В-лимфома III степени	1,1	<i>C. parapsilosis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
Ш.А.	ОМЛ М7	1,34	<i>C. guilliermondii</i>	у	ч	у	у	ч	ч
Р.К.	ОЛЛ, рефрактерный	0,5	<i>C. guilliermondii</i>	у	ч	у	у	ч	ч
			<i>C. colliculosa</i>	ч	н. д.	ч	н. д.	ч	ч

*АЧГ — абсолютное число гранулоцитов на момент кандидемии; н. д. — нет данных.

(каспофунгин + вориконазол + амфотерицин В — у 2 пациентов и каспофунгин + флуконазол + амфотерицин В — у 1). Четверем пациентам, которые находились в состоянии агранулоцитоза, назначался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), медиана терапии составила 9 (1–17) дней. У всех 4 пациентов отмечалось восстановление гранулоцитопоза, медиана от дня высева *Candida* до достижения числа гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 5 (4–10) дней.

Четверым пациентам был удален центральный венозный катетер (ЦВК) с медианой в 3 (1–7) дня от дня получения положительной гемокультуры. При микробиологическом исследовании дистального конца удаленных ЦВК, рост *Candida* ни в одном случае не получен. Надо отметить, что у больных с положительной гемокультурой *C. guilliermondii* (4 пациента) *in vitro* данный штамм был устойчив к каспофунгину, однако данный препарат 3 из них был назначен эмпирически с положительным клиническим и микробиологическим эффектом.

Исходы

У всех 10 пациентов кандидемия была купирована, медиана продолжительности лихорадки составила 2,5 (1–28) дня. У одного из 2 пациентов, у которых кандидемия сопровождалась пневмонией, очаг легочного поражения полностью разрешился по данным КТ-легких через 43 дня после высева, а у второго пациента легочное поражение сохранялось до смерти от резистентного ОМЛ, а при проведении аутопсии и гистологического исследования субстра-

та было доказано его специфическое лейкемическое происхождение.

Девять пациентов после разрешения лихорадки и «стерилизации» крови получили вторичную антимикотическую профилактику: вориконазол — 5, флуконазол — 2, позаконазол и итраконазол — по 1 пациенту.

Повторный эпизод кандидемии, вызванной тем же видом *Candida*, развился у 2 пациентов. Рецидив кандидемии, вызванный *C. guilliermondii*, наблюдался у больной с нейробластомой через 22 дня от первого эпизода. ЦВК этой пациентке не удалялся, и вторичная противогрибковая профилактика не проводилась. На момент повторного эпизода кандидемии гемопоэз больной был полностью восстановлен, и из клинических проявлений системной кандидозной инфекции выявлялась лишь лихорадка. Чувствительность *C. guilliermondii* была идентичной выявленной при первом эпизоде, в частности возбудитель был резистентен к каспофунгину. Несмотря на это, также как и в течение первого эпизода, больная до идентификации возбудителя получила терапию каспофунгином и достигла афебрилитета через 1 день. ЦВК не удалялся, в дальнейшем пациентка противогрибковой профилактики не получала, рецидивов кандидемии не было.

Повторный эпизод кандидемии, вызванной *C. pelliculosa*, развился у больного во 2-й ремиссии ОЛЛ, получавшего вторичную профилактику флуконазолом внутрь, через 60 дней после первого эпизода. ЦВК этому пациенту также не удалялся. На момент повторного эпизода кандидемии пациент на-

ходилась в агранулоцитозе после очередного «блока» полихимиотерапии. Помимо высокой лихорадки в клинической картине отмечались судороги. Пациент получал противогрибковую терапию в/в флуконазолом в течение 5 дней, затем внутрь; удален ЦВК и афебрилитет достигнут через 3 дня, кандидемия купирована, судороги не повторялись, при бактериологическом и вирусологическом исследовании ликвора патогенов не выявлено.

Обсуждение

Инвазивные кандидозы и в частности кандидемии в отделениях детской гематологии/онкологии, как правило, встречаются в виде спорадических случаев и их частота даже в крупных клиниках, где проводится максимально интенсивная химиотерапия, не превышает нескольких случаев в год [15–18]. Возникновение же вспышки, подобно описываемой нами, во время которой в течение первых 3 дней регистрируется 7 случаев кандидемии, а всего за месяц — 10 случаев, является крупной эпидемией. Развитие эпидемии кандидемии ставит целый ряд задач, от быстрого решения которых зависит судьба десятков пациентов. В первую очередь необходимо определить, является эпидемия истинной или ложной. Псевдоэпидемия может быть связана с контаминацией *Candida* материалов (например, игл), используемых для забора крови на гемокультуры или сред, применяемых в микробиологической лаборатории [19, 20].

В нашем случае забор крови осуществлялся разными медицинскими сестрами одноразовыми шприцами, открытыми непосредственно перед забором крови из центральных венозных катетеров, и, следовательно, контаминация материала была исключена. В микробиологической же лаборатории, осуществлявшей исследование позитивных гемокультур, идентификации *Candida*, подобных культивированным из нашего центра, за тот же период не было. Следовательно, в описываемой ситуации речь шла об истинной эпидемии.

Второй важнейшей задачей является выяснение того, возникла эпидемия из одного источника или она является результатом общего санитарного неблагополучия и множественной колонизации грибами *Candida* рук персонала, медицинского инструментария, белья, больничной мебели и т. д. Очевидно, что только точное определение источника эпидемии может позволить добиться скорейшего ее прекращения. Эта задача зачастую трудновыполнима и может потребовать выполнения сотен и даже тысяч микробиологических исследований [21]. В нашем случае экстраординарная концентрация 7 случаев кандидемии в течение 3 дней прямо указывала на необходимость поиска единого внешнего источника, связанного с инфузионной терапией. Кроме того, видовой спектр кандидемии у наших пациен-

тов (*C. guilliermondii*, *C. pelliculosa*, *C. calliculosa*), исключительно редко вызывающих инвазивные кандидозы, также говорил о необходимости поиска единого источника. В частности, первое, что было необходимо проверить — это качество внутривенных растворов. К счастью, поиски источника быстро привели к результату, и нами была обнаружена партия ампул с 4% хлоридом калия, в части которых невооруженным глазом было заметно загрязнение, и из которых впоследствии была выделена *C. guilliermondii*. Дополнительным подтверждением причинной роли именно данной партии ампул послужило прекращение эпидемии после полного ее изъятия. Ампулы были изготовлены по старой технологии (оплавление конусообразного конца) на одном из российских заводов. В прошлом мы уже встречались с грибковой контаминацией ампул с хлоридом калия именно этого фармацевтического предприятия, однако причиной эпидемии они стали впервые.

Третьей задачей во время эпидемии кандидемии является определение правильной терапевтической тактики — назначение адекватной противогрибковой терапии, устранение факторов риска неблагоприятного исхода, в частности нейтропении, а также решение вопроса о необходимости удаления ЦВК. Если польза раннего удаления ЦВК при кандидемии достаточно убедительно показана у пациентов отделений интенсивной терапии, то в отношении пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями, данные весьма противоречивы [22–24]. Анализ эффективности противогрибковой терапии открыл ряд интересных закономерностей — благоприятное течение (прямая и атрибутивная летальность 0%) и разрешение кандидемии и лихорадки у всех пациентов, несмотря на то, что у их части имелась устойчивость патогенов к назначенному антимикотику. Это, на наш взгляд, связано с тем, что 6 из 10 пациентов на момент инокуляции патогена не были в состоянии агранулоцитоза, а у 4 пациентов, имевших гранулоцитопению $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, ее разрешение было быстро достигнуто под влиянием терапии G-CSF. В отношении необходимости удаления ЦВК при кандидемии, вызванной прямым введением культуры *Candida* в катетер, наше исследование не дает однозначных ответов, поскольку первый эпизод кандидемии разрешился у всех пациентов, независимо от того, был катетер удален (4 пациента) или нет (6 пациентов). С другой стороны, у 2 пациентов (33%), у которых катетер не был удален, в дальнейшем развился рецидив кандидемии, вызванный первичным изолятом, что может свидетельствовать как о сохранении живых грибковых клеток в составе биопленки, так и о колонизации данным грибом или формировании в результате кандидемии и персистенции отдаленных грибковых метастазов.

Важным вопросом является, почему кандидемия у пациентов была вызвана четырьмя видами *Candida*,

а из контаминированных ампул выделен лишь один вид — *C. guilliermondii*? На наш взгляд, это является следствием недостаточно полного микробиологического исследования, которому были подвергнуты лишь 2 наиболее загрязненные ампулы из контаминированной серии. Что касается момента, когда могла произойти грибковая контаминация раствора, то выявить его с точностью невозможно. Это могло произойти и на самом заводе, и в ходе дальнейшего хранения (в картонных коробках при комнатной температуре при неизвестной влажности) ампул, герметичность которых не обеспечивается технологическими особенностями производства.

Очевидным уроком нашего наблюдения является то, что системная профилактика не предотвращает кандидемии, если причиной последней служит прямое внутривенное введение контаминированной среды. Важным наблюдением представляется и исключительно благоприятное течение кандидемии из

единого внешнего источника, поскольку у всех пациентов достигнуто как клиническое, так и микробиологическое излечение. Отсутствие летальности и тяжелых осложнений у наших пациентов служит отражением того, что развитие кандидемии явилось следствием прямого попадания *Candida* в кровеносное русло, а не сочетания у пациентов факторов риска, обычно способствующих развитию инвазивных микозов: тяжелой длительной нейтропении, нарушений питания, повреждения кожных покровов, тяжелого мукозита, терапии глюкокортикоидами и т. д.

В заключение считаем необходимым подчеркнуть, что современная госпитальная терапия детей с онкогематологическими заболеваниями представляет собой сложнейшую многокомпонентную технологию, в которой нет мелочей, и которая должна использовать только проверенные высококачественные препараты, начиная с химиотерапии и заканчивая самыми простыми инфузионными растворами.

ЛИТЕРАТУРА

- Pagano L., Antinori A., Ammassari A. et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. Eur J Haematol 1999 Aug;63(2):77–85.
- Auberger J., Lass-Flörl C., Ulmer H. et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol 2008 Dec;88(5):508–15.
- Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006 Aug;91(8):1068–75.
- Hahn-Ast C., Glasmacher A., Mückter S. et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. J Antimicrob Chemother 2010 Apr;65(4):761–8.
- Sipsas N.V., Lewis R.E., Tarrand J. et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. Cancer 2009 Oct 15;115(20):4745–52.
- Hachem R., Hanna H., Kontoyiannis D., Jiang Y., Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. Cancer 2008 Jun;112(11):2493–9.
- Nucci M., Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis 2001 Dec 15;33(12):1959–67.
- Hernández-Castro R., Arroyo-Escalante S., Carrillo-Casas E.M. et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. Eur J Pediatr 2010 Jul;169(7):783–7.
- Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G., Armaganidis A., Falagas M.E. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Anesth Analg 2008 Feb;106(2):523–9.
- Sherertz R.J., Gledhill K.S., Hampton K.D. et al. Outbreak of *Candida* bloodstream infections associated with retrograde medication administration in a neonatal intensive care unit. J Pediatr 1992 Mar;120(3):455–61.
- Roilides E., Farmaki E., Evdoridou J. et al. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. J Clin Microbiol 2003 Feb;41(2):735–41.
- Huang Y.C., Lin T.Y., Leu H.S. et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis. Infection. 1999 Mar–Apr;27(2):97–102.
- Posteraro B., Bruno S., Boccia S. et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. Infect Control Hosp Epidemiol 2004 Aug;25(8):641–5.
- Barchiesi F., Caggiano G., Falconi Di Francesco L. et al. Outbreak of fungemia due to *Candida parapsilosis* in a pediatric oncology unit. Diagn Microbiol Infect Dis 2004 Aug;49(4):269–71.
- Stamos J.K., Rowley A.H. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis 1995 Mar;20(3):571–5.
- Ridola V., Chachaty E., Raimondo G. et al. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. Pediatr Blood Cancer 2004 Apr;42(4):332–7.
- Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A. et al. Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. Pediatrics 2009 May;123(5):1360–8.
- Besnard M., Hartmann O., Vâlteau-Couanet D. et al. Systemic *Candida* infection in pediatric BM autotransplantation: clinical signs, outcome and prognosis. Bone Marrow Transplant 1993 Jun;11(6):465–70.
- Medeiros E.A., Lott T.J., Colombo A.L. et al. Evidence for a pseudo-outbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a university hospital in Brazil. J Clin Microbiol 2007 Mar;45(3):942–7.
- Yagupsky P., Dagan R., Chipman M. et al. Pseudo-outbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1991 Dec;10(12):928–32.
- Orth B., Frei R., Itin P.H. et al. Outbreak of invasive mycoses caused by *Paecilomyces lilacinus* from a contaminated skin lotion. Ann Intern Med 1996 Nov 15;125(10):799–806.
- Nucci M., Anaissie E., Betts R.F. et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. Clin Infect Dis 2010 Aug 1;51(3):295–303.
- Horn D.L., Ostrosky-Zeichner L., Morris M.I. et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010 Feb;29(2):223–9.
- Rodríguez D., Park B.J., Almirante B. et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. Clin Microbiol Infect 2007 Aug;13(8):788–93.