

А.С. Колбин

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Факторы риска развития диссеминированных форм инвазивного кандидоза у детей с ожогами

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ — ВЫЯВИТЬ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОЖОГАМИ. ПРОВЕДЕНО АНАЛИТИЧЕСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ПОКАЗАНО, ЧТО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ (ОЖОГ III–IV СТЕПЕНИ) БЫЛИ: ПЛОЩАДЬ ГЛУБОКОГО ОЖОГА БОЛЕЕ 40% (OR БЕЗГРАНИЧНЫЙ, $P = 0,008$); ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ИЗ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ (OR 0,16 С 95% ДИ 0,08–0,36, $P = 0,023$); ГЛИКОПЕПТИДОВ (OR 0,13 С 95% ДИ 0,05–0,33, $P = 0,008$); КОЛОНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ *CANDIDA SPP.* (OR 0,14 С 95% ДИ 0,06–0,32, $P = 0,011$). У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЧИСЛЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ СИСТЕМНЫМИ АНТИМИКОТИКАМИ, ТАКИМИ КАК ЛИПИДАССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ АМФОТЕРИЦИНА В И ФЛУКОНАЗОЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОЖОГИ, ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ, ФАКТОРЫ РИСКА.

18

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 735-49-81
Статья поступила 15.01.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

Генерализованные формы инвазивных микозов у детей с проявлениями вторичного иммунодефицита — одна из основных причин летальности [1]. Выявление статистически значимых факторов риска является одним из основных путей к разработке эффективных мероприятий к предупреждению и лечению инвазивных микозов. К основным факторам риска развития инвазивного кандидоза у пациентов с обширной термической травмой относят: площадь поражения тела, распространённость поверхностной колонизации, использование антибиотиков, катетеризацию магистральных кровеносных сосудов, парентеральное питание и искусственную вентиляцию лёгких. В то же время, остается не решённой проблема выявления самостоятельного значения каждого из перечисленных факторов в развитии генерализованных форм инвазивного кандидоза.

Главная цель настоящего исследования — определить статистически значимые факторы риска развития диссеминированных форм инвазивного кандидоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября 2003 г. по декабрь 2004 г. проспективно обследовано 10 больных с термической травмой. Ретроспективно проанализированы истории болезни 38 детей с термическими поражениями, которые лечились в ожоговом центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в период с 1995 по 2002 гг.

В группе проспективного исследования ($n = 10$) возраст больных составил от 3 до 18 лет ($Me\ 7$). Большинство пациентов были мальчики — 7 (70%). Длительность пребывания в отделении реанимации составила от 7 до 90 дней

A.S. Kolbin

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Risk factors for development of disseminated forms of intrusive candidiasis among children, suffering from burns

THE AIM OF THE STUDY IS TO IDENTIFY THE SIGNIFICANT FACTORS FOR THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM BURNS. THE AUTHORS HAVE CONDUCTED AN ANALYTICAL RETROSPECTIVE CONTROLLING STUDY. IT SHOWS THAT STATISTICALLY SIGNIFICANT FACTORS THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT AMONG CHILDREN WITH MAJOR HEAT INJURY (BURNS OF III–IV DEGREE) WERE THE AREA OF THE FULL-THICKNESS BURN OVER 40% (OR BOUNDLESS, $P = 0,008$); USE OF CARBAPENEM-CLASS ANTIBIOTICS (OR 0,16 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,08–0,36, $P = 0,023$); GLYCOPEPTIDS (OR 0,13 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,05–0,33, $P = 0,008$); MUCOSA COLONIZATION OF THE UPPER RESPIRATORY TRACTS WITH *CANDIDA SPP.* (OR 0,14 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,06–0,32, $P = 0,011$). AMONG PATIENTS WITH THE ABOVE-LISTED FACTORS FOR THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT IT IS NECESSARY TO CONDUCT PROPHYLAXIS BY SYSTEMIC ANTIMICOTICS, SUCH AS: LIPID-ASSOCIATED FORMS OF AMPHOTERICIN B AND FLUCONASOL.

KEY WORDS: CHILDREN, BURNS, INTRUSIVE CANDIDIASIS, RISK FACTORS.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатели	Проспективная группа (n = 10)	Ретроспективная группа (n = 38)	Значение p
Возраст, лет	10 ± 8	8 ± 7	> 0,05
Пол, мальчики (%)	7 (70)	27 (71)	> 0,05
Длительность пребывания на отделении, дни (Me)	7–90 (24)	5–264 (30)	> 0,05
III–IV степень ожога, пациенты (%)	10 (100)	38 (100)	> 0,05
Площадь поверхностного ожога, % (Me)	40–70 (45)	30–95 (50)	> 0,05
Площадь глубокого ожога, % (Me)	40–75 (50)	20–90 (40)	> 0,05

(Me 24 дней). В группе ретроспективного исследования возраст больных составил от 11 мес до 15 лет (Me 8). Большинство пациентов были мальчики — 27 (71%). Длительность лечения в отделении реанимации от 5 до 264 дней (Me 30 дней). В обеих группах дети имели ожоги III и IV степени тяжести. Как видно из представленных в табл. 1 данных, не выявлено статистически значимой разницы в демографических параметрах и основных нозологических формах между проспективной и ретроспективной группами ($p > 0,05$). Это позволило нам в некоторых фрагментах исследования использовать общие результаты, либо проводить их сопоставление.

Для постановки диагноза инвазивного кандидоза были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммуносупрессированных больных [2]. Согласно данной классификации, выделяли диссеминированные формы инвазивного кандидоза. Клиническим критерием явилась персистирующая, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия лихорадка более 96 ч. Микробиологическими критериями являлись: положительные результаты цитологического исследования или прямой микроскопии с обнаружением элементов дрожжей в крови; выделение *Candida spp.* при посевах крови. Под фунгемией понималось состояние, при котором в крови имелось наличие *Candida spp.* с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем. Инфекцию глубоких тканей диагностировали в случае, если при гисто- или цитопатологическом исследовании были обнаружены грибки *Candida spp.* в биоптатах или аспиратах.

Для определения статистической значимости факторов риска в развитии инвазивных микозов применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношения шансов (odds ratio — OR) [3–5]. OR — отношение шансов событий в одной группе к другой; доверительный интервал (ДИ) — диапазон колебания истин-

ных значений: 95% доверительный интервал означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рассчитанного интервала; критерий p : соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия носили случайный характер. Было решено считать их истинными, если этот показатель был 1 на 20 (0,05). При $p < 0,05$ результаты исследования называли статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В объединённой группе детей с обширной термической травмой в 100% случаев инвазивных микозов был диагностирован инвазивный кандидоз. По данным проспективного и ретроспективного анализа частота инвазивного кандидоза у детей с обширной термической травмой составила 40% (4 больных) и 26% (10 больных) соответственно. Различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Наиболее частым возбудителем инвазивного кандидоза была *Candida albicans*. Характеристика различных форм инвазивного кандидоза представлена в табл. 2. Как видно из представленных в табл. 2 данных, при проспективном и ретроспективном исследованиях был диагностирован диссеминированный (кандидемия) и локализованный инвазивный кандидоз (инфекция мочевыводящих путей). Различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Были выделены клинические факторы риска развития кандидемии. Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии были: площадь глубокого ожога более 40% (OR безграничный, $p = 0,008$); использование антибиотиков группы карбапенемов (OR 0,16 с 95% ДИ 0,08–0,36, $p = 0,023$) и гликопептидов (OR 0,13 с 95% ДИ 0,05–0,33, $p = 0,008$) (табл. 3). Необходимо отметить, что из группы аминогликозидных антибиотиков чаще использовали гентамицин и амикацин; цефалоспоринов — цефазолин; аминопенициллинов — ампициллин; гликопептидов — ванкомицин; карбапенемов — имипенем + циластатин; фторхинолонов — ципрофлоксацин. Так же, статистически значимым фактором риска развития кан-

Таблица 2. Характеристика инвазивного кандидоза у обследованных больных

Инвазивный микоз	Проспективная группа (n = 4)	Ретроспективная группа (n = 10)	Значение p
Диссеминированный инвазивный кандидоз (кандидемия)	2 (50)	6 (60)	> 0,05
Локализованный инвазивный кандидоз (инфекции мочевыводящих путей)	2 (50)	4 (40)	
Всего	4 (100)	10 (100)	> 0,05

Примечание: в скобках — проценты.

Таблица 3. Факторы риска развития кандидемии у детей с термической травмой

Факторы	Показатели	Число пациентов (n = 48)	Частота инфекции, % (n)	OR (95% доверительный интервал)	Значение p
Клинические					
площадь поверхностного ожога, %	< 50 > 50	14 34	14,28 (2) 17,64 (6)	1,29 (0,60–2,76)	> 0,05
площадь глубокого ожога, %	< 40 > 40	8 40	0 (0) 20 (8)	БГ	= 0,008
длительность пребывания в отделении, сут	< 30 > 30	14 34	7,14 (1) 20,58 (7)	3,37 (1,36–8,34)	> 0,05
длительность эндотрахеальной интубации, сут	< 10 > 10	10 38	20 (2) 15,78 (6)	1,33 (0,64–2,76)	> 0,05
длительность парентерального питания, сут	< 20 > 20	15 33	26,6 (4) 12,12 (4)	2,63 (1,24–5,54)	> 0,05
Антибиотики					
аминопенициллин + аминогликозид	да нет	30 18	3,33 (1) 38,88 (7)	19,82 (5,86–66,98)	< 0,001
цефалоспорины III + аминогликозид	да нет	28 20	7,14 (2) 30 (6)	5,69 (2,36–13,72)	= 0,027
карбапенем	да нет	10 38	40 (4) 10,53 (4)	0,16 (0,08–0,36)	= 0,023
ванкомицин	да нет	18 30	33,33 (6) 6,66 (2)	0,13 (0,05–0,33)	= 0,008
ципрофлоксацин	да нет	16 32	6,25 (1) 21,87 (7)	4,16 (1,6–10,83)	> 0,05
Локализация колонизации слизистых оболочек и кожи <i>Candida spp.</i>					
верхние дыхательные пути	да нет	13 35	38,46 (5) 8,57 (3)	0,14 (0,06–0,32)	= 0,011
ожоговая поверхность	да нет	12 36	25 (3) 13,88 (5)	2,23 (1,06–4,66)	> 0,05
кишечник	да нет	40 8	15 (6) 25 (2)	1,88 (0,92–3,85)	> 0,05
мочевыводящие пути	да нет	5 43	20 (1) 16,28 (7)	1,31 (0,63–2,71)	> 0,05

Примечание:

БГ-безграничный.

дидемии была колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей (OR 0,14 с 95% ДИ 0,06–0,32, $p = 0,011$). Не выявлено статистически значимой разницы между частотой развития кандидемии и: площадью поверхностного ожога, длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, продолжительностью эндотрахеальной интубации и парентерального питания ($p > 0,05$). Также не отмечено статистически значимой разницы в частоте развития кандидемии при использовании у пациентов следующих антибактериальных средств: аминогликозидных, цефалоспориновых и аминопенициллиновых антибиотиков; фторхинолонов ($p > 0,05$). Колонизация слизистых оболочек ЖКТ и мочевыводящих путей не были статистически значимы в развитии доказанного инвазивного кандидоза.

Таким образом, статистически значимыми факторами риска развития кандидемии у детей с обширной термической травмой были площадь глубокого ожога более 40%, использование антибиотиков из группы карбапенемов и гликопептидов, колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей *Candida spp.*

В настоящем исследовании показано, что одним из статистически значимых факторов риска развития кандидемии была площадь глубокого ожога. Действительно, значи-

мость площади поражения у пациентов с термическими травмами в развитии инфекции была продемонстрирована в начале 1980-х годов. Авторами была показана зависимость от площади поражения поверхности тела и выраженности иммуносупрессии [6]. Угнетение активности иммунитета находится в прямой зависимости от размеров ожоговой травмы. При этом наблюдается изменение популяции лимфоцитов, понижение опсонической активности, угнетение нейтрофильного хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной способности [7].

Основную опасность при ожогах представляет раневая инфекция [8]. Ранее проведенные исследования показали связь между инфицированием ожоговой раны и развитием генерализованной бактериальной инфекции у пациентов с термической травмой [9–11]. В тоже время, подобных данных, доказывающих связь с инвазивным кандидозом, проведено не было. Не было это подтверждено и настоящим исследованием.

Некоторые авторы высказывают мнение, что фактором риска развития кандидемии является распространённость поверхностной колонизации, то есть количество нестерильных биосубстратов (кожа, слизистые оболочки полости рта, кал, мокрота), из которых высеваются *Candida spp.* Так, в одном исследовании было показано,

что у ожоговых пациентов с высевом *Candida spp.* из одного нестерильного биосубстрата, частота кандидемии была 0%; из двух мест — уже 22,2%; из трёх и более — 34,4% [12].

Неправильное применение антибиотиков может быть одной из причин возникновения инвазивного кандидоза. J.W. Alexander (1971) наблюдал увеличение частоты выделения *Candida spp.* при посевах ран и мочи у пациентов с термическим поражением, получавших пенициллины [13]. В одном из недавних исследований авторы показали, что эффект некоторых антибиотиков как, например, имипенема, ванкомицина или аминогликозидов становится значимым, только если они используются более 72 сут [14]. Нами также показано, что применение карбапенема и ванкомицина является статистически значимым фактором риска кандидемии.

Одним из факторов риска развития инвазивного кандидоза является нарушение хирургической тактики ведения больного с ожогом. Ретроспективный многофакторный анализ у 88 пациентов с площадью ожога более 40% показал, что частота кандидемии выше у тех больных, где пересадка аутоотрансплантата была проведена позднее чем через 1 мес [14].

Такие факторы риска инвазивного кандидоза как катетеризация мочевого пузыря, полное парентеральное питание, искусственная вентиляция лёгких, предшествующая

бактериемия и назогастральный зонд не имеют самостоятельного значения и «работают» только в комбинациях [15]. Обращает на себя внимание и то, что к этой же группе риска относят терапию кортикостероидами, выраженный мукозит и гиповолемический шок [16, 17].

ВЫВОДЫ

- ♦ Частота развития кандидемии у детей с обширной термической травмой составляет, в среднем, 16,7%.
- ♦ Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии у детей с обширной термической травмой (ожог III–IV степени) являются площадь глубокого ожога более 40%, а также использование антибиотиков из группы карбапенемов и гликопептидов, колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей *Candida spp.*
- ♦ У пациентов с перечисленными факторами риска развития кандидемии необходимо проведение профилактики системными антимикотиками.
- ♦ К препаратам выбора относят флуконазол или амфотерицин В (прежде всего, его липидассоциированные формы, такие как липидный комплекс амфотерицина В).
- ♦ Для проведения профилактики инвазивного кандидоза флуконазол рекомендуется использовать в дозе 6 мг/кг в сут, а амфотерицин В — 0,8–1,0 мг/кг в сут, липидный комплекс амфотерицина В — 5 мг/кг в сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryan C.M., Schoenfeld D.A., Thorpe W.P. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 338. — P. 362–366.
2. Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. CID. — 2002. — V. 34 (1 January). — P. 7–14.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
4. Bland M., Altman D.G. Statistics Notes: The odds ratio // B.M.J. — 2000. — V. 320. — 1468 p.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
6. Pruitt D., McManus A. Opportunistic infection in severely burned patients // Am. J. Med. — 1984. — V. 76 (3A). — P. 146–154.
7. Pruitt D. Burns and soft tissues. In book: Infection and the surgical patient. Ed. by Polk H. Churchill Livingstone. — 1982. — V. 4. — P. 113–131.
8. Giannola L.I., De Caro V., Adragna E. et al. A New Delivery System Of Antibiotics In The Treatment Of Burn Wounds Annals of Burns and Fire Disasters. — 1999. — V. XII, № 1.
9. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожжённых // Комбустиология. — Т. 10. — 2002.
10. Sepetjian M., Bansillon V.G., Escoffier J.P. The bacteriologic evolution of burns and its effect on profilaxis // LION Med. — 1974. — V. 231, № 9. — P. 821–830.
11. Pruitt D.A., McManus A.T., Kim S.H. et al. Burn Wound Infections: Current Status World J. Surg. — 1998. — V. 22. — P. 135–145.
12. Sheridan R.L., Weber J.M., Budkevich L.G. et al. Candidemia in the pediatric patient with burns // J. Burn Care Rehabil. — 1995. — V. 16, № 4. — P. 440–443.
13. Alexander J.W. Control of infection following burn injury // Arch. Surg. — 1971. — V. 103. — 435 p.
14. Cochran A., Morris S.E., Edelman L.S. et al. Systemic Candida infection in burn patients: a case-control study of management patterns and outcomes // Surg. Infect (Larchmt). — 2002. — V. 3, № 4. — P. 367–374.
15. Munoz P., Burillo A., Bouza E. Criteria Used When Initiating Antifungal Therapy Against *Candida spp.* in the Intensive Care Unit. International J. of Antimicrobial Agents. — 2000. — V. 15. — P. 83–90.
16. Calandra T., Bille J., Schneider R. et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients // Lancet. — 1989. — V. 2, (8677). — P. 1437–1440.
17. Nolla J. Candidiasis in the intensive care unit. In: Castel A., Tort-Martorell E.Q., Jr, editors. Infections in the Critically 111 Patient, 1st edn. — Barcelona: Springer Iberica; 1997. — P. 106–118.