

Инвазивный кандидоз у детей с обширными термическими поражениями

А.С.Колбин¹, А.А.Егоров², М.Н.Бразоль², А.Г.Баиндурашвили³, Н.Н.Климко³

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

²Детская городская больница №1, Санкт-Петербург;

³Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Ретроспективно проанализированы истории болезни 34 детей с обширными термическими поражениями. Для установления диагноза использовались клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных (2002). В результате исследования выявлено, что у 10 из 34 (29,4%) пациентов с глубокими ожогами диагностирован инвазивный кандидоз. Грибковая инфекция развивалась обычно после второй недели пребывания пациента в реанимационном отделении. Вначале возбудителей выделяли с ожоговой поверхности и только потом — из крови и других биосубстратов. При анализе использования системной антимикотической терапии у этой категории больных оказалось, что наиболее часто после установления диагноза применяется направленная терапия.

Ключевые слова: ожоги, инвазивный кандидоз, лечение, флуконазол, амфотерицин В

Invasive candidosis in children with extensive thermal injuries

A.S.Kolbin¹, A.L.Egorov², M.N.Brazol², A.G.Baindurashvily³, N.N.Kilmko³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical Academy;

²Children's Municipal Hospital No 1, St. Petersburg;

³Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg

The case reports of 34 children with extensive thermal involvement have been analyzed retrospectively. Clinical and laboratory criteria suggested by the International Consensus for diagnostic of the invasive mycosis in immunocompromised patients (2002) were used for the verification of the diagnosis. The results of the study have shown, that invasive candidosis was diagnosed in 10 of 34 (29,4%) patients with deep burns. The mycotic infection usually developed after a two-week stay of the patient at the resuscitation unit. At first, the pathogenic organisms were released only from the burning surface and than from the blood and other biosubstrates. The analysis of the systemic antimycotic therapy in those category of the patients have shown that the applied therapy after diagnose was wrong in most cases.

Key words: burns, invasive candidosis, therapy, Fluconazole, amphotericin B

Пациенты с обширными термическими поражениями — одна из групп высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений, в том числе и микотических [1–4]. Так, по данным Национальной Системы Контроля за Нозокомиальными Инфекциями США за период 1980–1990 гг. из 30 477 зарегистрированных внутрибольничных микозов, более 16% приходились на группу пациентов с глубокими ожогами [5].

Летальность при инвазивном кандидозе у взрослых пациентов с ожогами колеблется от 54 до 90% [6, 7].

Исследования по инвазивным микозам у детей с глубокими ожогами в России немногочисленны, что и послужило целью настоящей работы.

Пациенты и методы

Нами ретроспективно проанализированы истории болезни 34 пациентов с обширными термическими поражениями. Дети находились в ожоговом центре детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга с 1990 по 2002 гг. Возраст больных составил от 11 мес до 15 лет (медиана 8 лет), большинство (25) из них были мальчики. Длительность пребывания в отделении реанимации составила от 5 до 264 дней (медиана 30 дней). У всех детей ожоги были III и IV степени тяжести, с площадью поверхностного ожога тела 30–95%, глубокого — 20–90%. Риск возникновения кандидоза был очень высоким у всех пациентов (табл. 1).

Для установления диагноза инвазивного кандидоза мы использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных (2002) [8].

К общим клиническим критериям относили персистирующую лихорадку продолжительностью более 96 ч, реф-

Для корреспонденции:

Колбин Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Телефон: (812) 135-4981

Статья поступила 18.01.2005 г., принята к печати 29.07.2005 г.

Таблица 1. Факторы риска возникновения кандидоза во время нахождения в стационаре, $n = 34$, (абс. %)

Параметры	Пациенты
Эндотрахеальная интубация	34 (100)
Парентеральное питание	34 (100)
Стероиды	34 (100)
Оперативные вмешательства (аутопластика кожи)	34 (100)
Центральный венозный катетер	34 (100)
Аминопенициллин + аминогликозид	30 (88)
Цефалоспорины III + аминогликозид	28 (82)
Ванкомицин	18 (53)
Ципрофлоксацин	16 (47)

рактерную к назначению антибиотиков широкого спектра действия.

Критерием кандидемии было выделение культуры *Candida* в крови у пациентов с характерными клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса.

Критерием инфицированности мочевыводящих путей считали два положительных результата исследований образцов мочи на обнаружение дрожжей и слепки грибов *Candida* в моче при отсутствии мочевого катетера.

Общими микробиологическими критериями инвазивного кандидоза являлись:

- положительные результаты цитологического исследования или прямой микроскопии с обнаружением элементов грибов в образцах стерильных в норме биосубстратов;
- признаки инфицированности мочевых путей, указанные выше;
- выделение грибов рода *Candida* при посевах крови.

При этом, согласно классификации указанного выше Интернационального Консенсуса (2002), мы выделяли доказанный и вероятный инвазивный кандидоз.

Инвазивный кандидоз считался доказанным в двух случаях: обнаружение либо инфекции глубоких тканей при гистологическом или цитопатологическом исследовании с выявлением клеток *Candida* в биоптатах или аспиратах; при положительном культуральном исследовании образцов, полученных в асептических условиях из стерильного в норме очага, клинически или радиологически подозрительного на наличие инфекционного процесса (за исключением мочи, материала из синусов и со слизистых оболочек); либо – фунгемии (культуры крови с выделением грибов рода *Candida* у пациентов с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем).

Инвазивный кандидоз считался вероятным, если имелся хотя бы один микробиологический или один клинический критерий заболевания.

Таким образом, по дизайну настоящее исследование было неэкспериментальным; по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – ретроспективным; по характеру получаемой информации – описательным.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота колонизации. Всего было проанализировано 600 посевов различных биосубстратов обследованных больных на среду Сабуро. При идентификации выделенных микроорганизмов было обнаружено, что у пациентов с обширными тер-

Таблица 2. Результаты культуральных исследований у анализируемого контингента пациентов ($n = 34$)

Биосубстрат	Количество исследований ($n = 600$)	Количество пациентов с положительным высевом <i>Candida</i> spp. (абс. %)	День положительного посева от момента госпитализации (в скобках медиана)
Кровь	179	5 (15%)	2–48 (19)
Мокрота	136	13 (38%)	7–74 (18)
Ожоговая рана	164	9 (26%)	2–51 (15)
Моча	121	12 (35%)	3–57 (17)

мическими поражениями чаще всего были выделены грибки *Candida* spp.

Как следует из табл. 2, при посеве на среду Сабуро обнаружено, грибки высевались из крови всего у 5 (15%) пациентов, причем у подавляющего большинства это были *C. albicans*, выделявшиеся на 2–48 день (медиана 19 дней) пребывания пациента в отделении реанимации. В мокроте грибки высевались у 13 (38,2%) детей, *C. albicans* у 2/3 из них, другие *Candida* spp. – у 1/3. Высев был отмечен в промежутке от 7 до 74 дней (медиана 18 дней). В посевах из раны грибки обнаружены у 9 (26%) больных, *C. albicans* и *Candida* spp. – в той же пропорции с высевом на 2–51 день (медиана 15 дней). В посевах из мочи грибки выделялись у 12 (35%) пациентов, у всех – *C. albicans*, высевавшиеся на 3–57 день (медиана 17 дней).

Частота инвазивного кандидоза. В общей группе пациентов с глубокими ожогами (34 ребенка) инвазивный кандидоз был диагностирован у 10 (29,4%) пациентов. В соответствии с принятой классификацией (Интернациональный Консенсус, 2002), кандидоз подразделялся как доказанный и вероятный.

В настоящем ретроспективном исследовании у одной половины детей (5 человек) диагностирован доказанный (кандидемия), а у второй (5 человек) – вероятный (инфекция мочевыводящих путей) инвазивный кандидоз.

Системные антимикотики получали только 5 больных с кандидемией из 10 ожоговых больных с инвазивным кандидозом.

Системная антимикотическая терапия была, в основном, направленной, то есть назначалась тогда, когда был диагностирован инвазивный кандидоз. Основным критерием ее начала был высев *C. albicans* из крови. Во всех случаях, препаратом выбора у детей с кандидемией был флуконазол, как правило, в стартовой дозе 6 мг/кг в сут. Доза увеличивалась до 10 мг/кг в сут при повторных посевах, а также при отсутствии какой-либо положительной клинической динамики. Средняя продолжительность курса составляла 15 дней. Во всех случаях кандидемии антимикотическая терапия флуконазолом была неэффективной – сохранялись «стойкая» гипертермия и высевы грибов *C. albicans* из крови. Определение чувствительности к выделенным возбудителям не проводилось. У 2 больных была произведена модификация лечения с назначением амфотерицина В в дозе 1 мг/кг в сут, ежедневно в течение 14 дней (в одном случае таких курсов было два) с положительным результатом.

Как известно, дети с обширным термическим поражением являются группой высокого риска развития тяжелых грибковых осложнений [9, 10]. В настоящем исследовании наиболее частым возбудителем грибковых инфекций у

больных с глубокими ожогами были грибки *Candida* spp., причем в большинстве (70–100%) случаев это была *C. albicans*. Частота высева этого возбудителя зависела от биосубстрата. Полученные нами данные соответствуют литературным, где также указывается, что возбудителями инвазивного кандидоза у пациентов с глубокими ожогами в 60–75% случаев являются *C. albicans*, в 13 (12,5%) случаев высеваемости – *C. parapsilosis*, в 6% – *C. tropicalis* и *C. glabrata* каждая [4, 9]. Дрожжеподобные грибки, по данным нашего исследования высевались после второй недели пребывания пациента в условиях реанимационного отделения, вначале с ожоговой поверхности, потом из мочи, мокроты и крови.

Анализ историй болезни детей с глубокими ожогами показал, что доказанный инвазивный кандидоз встречался в 15% случаев в виде кандидемии. Необходимо отметить, что если частота инвазивного кандидоза соответствует литературным данным (от 8 до 35%), то частота кандидемии в настоящем исследовании была более высокой [3, 4, 7, 11]. Так, по данным R.L.Sheridan et al. (1995), анализировавшего кандидемии у 962 детей с глубокими ожогами, частота данного инфекционного осложнения составляла всего 2%. Такое несоответствие можно объяснить тем, что мы анализировали группу более тяжелых больных, чем указанные авторы.

При анализе использования системных антимикотиков у этой категории больных выявлено, что наиболее часто применяется так называемая направленная терапия – назначение противогрибкового препарата при установленном диагнозе инвазивного кандидоза. Однако, эффективность этой тактики оказалась крайне низкой. Возможно, у детей с обширными термическими поражениями необходимо более широко использовать так называемую эмпирическую противогрибковую терапию – назначение системных антимикотиков уже при первых подозрениях на грибковую инфекцию, еще до установления диагноза инвазивного кандидоза.

Проведенное нами исследование имело ограничение – оно было ретроспективным, поэтому ошибки кодирования в базе данных могли отразиться на его результатах. Несмотря на это, оно демонстрирует значимые аспекты сопроводительной терапии (лечение инфекционных осложнений) обширных термических поражений у детей в условиях реанимационного отделения.

Таким образом, в нашем исследовании инвазивный кандидоз встречается почти у 1/3 (29%) пациентов с глубокими ожогами, причем преимущественным его возбудителем была *C. albicans*.

Наиболее часто используемая после получения результатов клинко-микробиологического исследования направленная терапия, оказывалась мало эффективной.

Для своевременной диагностики кандидоза желательно использовать перечень его критериев, разработанный в НИИ Медицинской Микологии им. П.Н.Кашкина [12].

В качестве препаратов выбора для лечения инвазивного кандидоза можно рекомендовать следующее: каспифунгин внутривенно в первичной дозе 70 мг и далее 50 мг один раз в сут; липосомальный амфотерицин В (амбизом) внутривенно в дозе 3–5 мг/кг в сут; амфотерицин В в стандартной форме внутривенно по 0,7–1,0 мг/кг в сут; флуконазол внутривенно в дозе 6–12 мг/кг в сут; вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч (в течение первых суток), затем 4 мг/кг каждые 12 ч [13, 14].

Учитывая высокую частоту и тяжесть клинического течения инвазивных микозов у детей с обширными термическими поражениями, в условиях отделения реанимации необходима дальнейшая разработка эффективных схем не только противогрибковой терапии, но и их профилактики с позиций доказательной медицины.

Литература

1. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Еропкина А.Г. и др. Госпитальные инфекции в ожоговом стационаре. Клиническая фармакология и терапия 1998; 7(2): 57–60.
2. Mousa H.A. Fungal infection of burn wounds in patients with open and occlusive treatment methods. East Mediterr Health J 1999; 5(2): 333–6.
3. 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 2002; 3(4): 367–74.
4. Sheridan R.L., Weber J.M., Budkevich L.G., et al. Candidemia in the pediatric patient with burns. J Burn Care Rehabil 1995; 16(4).
5. Beck-Sague C., Jarvis W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993; 167(5): 1247–51.
6. Ekenna O., Sherertz R.J., Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. Am J Infect Control 1993; 21(4): 189–95.
7. Prasad J.K., Feller I., Thomson P.D. A ten-year review of Candida sepsis and mortality in burn patients. Surgery 1987; 101(2): 213–6.
8. Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34: 7–14.
9. Rodgers G.L., Mortensen J., Fisher M.C., et al. Predictors of infectious complications after burn injuries in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(10): 990–5.
10. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis MR, Pfaller MA, editors. Clinical mycology. 1st ed. N.Y.: Churchill Livingstone, 2003; 417–42.
11. Still J.M. Jr., Belcher K., Law E.J. Management of candida septicaemia in a regional burn unit. Burns 1995; 21(8): 594–6.
12. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. СПб., 2001; 24.
13. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003; 927.
14. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 34th ed. USA, 2004; 156.