

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА У ДЕТЕЙ С РИСКОМ ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА ЕСММ EQUAL SCORES

У. В. Лукаш^{1,2}, А. В. Власова^{1,2}✉, В. В. Горев¹, О. А. Тиганова¹, А. А. Быстрова¹, М. М. Каменев¹, К. А. Хасанова¹, Н. П. Денисенко², Д. А. Сычев²¹ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Для улучшения качества лечения инвазивных микозов и оценки соблюдения диагностического алгоритма в 2018 г. предложен метод ЕСММ (EQUAL Scores). Практический опыт применения у детей в настоящее время не представлен. Целью работы было оценить распространенность инвазивного микоза в детском стационаре, атрибутивную летальность у детей с инвазивным микозом и проанализировать динамику потребления противогрибковых препаратов. Разнонаправленное наблюдательное исследование выполнено в течение двух лет: ретроспективная часть в период с 01.01.2022 по 31.12.2022 и проспективная — с 01.01.2023 по 31.08.2024. Оценку соответствия противогрибковой профилактики и эмпирической терапии инвазивного микоза установленной группе риска пациента проводили методом ЕСММ (EQUAL Scores), оценку потребления противогрибковых препаратов — методом АТС/ДДД-анализа. За период наблюдения в течение 20 месяцев выжили 78 детей, умерли — 20, наблюдение продолжается. Атрибутивная летальность составила 25,6%. Средневзвешенная абс. оценка по методу ЕСММ (EQUAL Scores) для кандидоза составила 8,4 (38%), для аспергиллеза — 6,6 (24%) и для мукормикоза — 9,85 (31%) от допустимой. Изучена динамика потребления противогрибковых препаратов методом АТС/ДДД-анализа за 2022 и 2023 г. «до» и «после». Сделан вывод, что внедрение метода ЕСММ для диагностики инвазивного микоза привело к значительному увеличению числа выявленных случаев с 5 случаев в год до 98 случаев в год со снижением атрибутивной летальности с 60% до 25,6% соответственно. Индекс NNT при использовании метода ЕСММ составил 2,9. До внедрения метода ЕСММ потребление противогрибковых препаратов в 2022 г. составляло 30,3 ЧДТ (в стандартизованной суточной дозе) на 100 койко-дней, после внедрения в 2023 г. — 54,7 ЧДТ (в стандартизованной суточной дозе) на 100 койко-дней.

Ключевые слова: педиатрия, микоз, инвазивный, клиническое исследование, противогрибковый, риски микоза**Финансирование:** публикация подготовлена в рамках научного гранта при поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 от 25 сентября 2024 г.).✉ **Для корреспонденции:** Анна Викторовна Власова
4-й Добрынинский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049, Россия; annavlasova75@mail.ru**Статья получена:** 15.11.2024 **Статья принята к печати:** 06.12.2024 **Опубликована онлайн:** 26.12.2024**DOI:** 10.24075/vrgmu.2024.067

EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF ECMM EQUAL SCORES IN TREATMENT OF CHILDREN AT RISK OF INVASIVE MYCOSIS

Lukash UV^{1,2}, Vlasova AV^{1,2}✉, Gorev VV¹, Tiganova OA¹, Bystrova AA¹, Kamenev MM¹, Khasanova KA¹, Denisenko NP², Sychev DA²¹ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital under the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The ECMM EQUAL Scores tool was proposed in 2018 as a way to improve the quality of treatment of invasive mycoses and assess compliance with the diagnostic algorithm. Currently, there are no reports of its practical application in pediatrics. This study aimed to assess the prevalence of invasive mycosis in a pediatric hospital, the attributed mortality in children with invasive mycosis, and to analyze the dynamics of consumption of antifungal drugs. By design, the study was multidirectional observational, and spanned two years, with retrospective part over the period from 01.01.2022 to 31.12.2022, and prospective part — from 01.01.2023 to 31.08.2024. We used ECMM EQUAL Scores to evaluate the conformity of the fungal infection prevention measures and the empirical therapy to the established risk tier the patients were allocated to, and calculated the ATC/DDD index to measure the consumption of antifungal drugs. During the 20-month follow-up period, 78 children survived, 20 died; supervision continues. The attributed mortality rate was 25.6%. The weighted average absolute ECMM EQUAL Scores were as follows: for candidiasis — 8.4 (38%), for aspergillosis — 6.6 (24%), and for mucormycosis — 9.85 (31%). With the help of the ATC/DDD index, we assessed the dynamics of consumption of antifungal drugs in 2022 and 2023, the "before" and "after" periods. It was concluded that introduction of the ECMM tool into the invasive mycosis diagnostic routine significantly raised the number of detected cases (from 5 to 98 per year), and pushed down the attributed mortality from 60% to 25.6%. With ECMM EQUAL Scores, the NNT index was 2.9. Before introduction of the ECMM tool, in 2022, antifungal drugs were given for 30.3 DDD per 100 bed-days, after the introduction in 2023 — 54.7 DDD per 100 bed-days.

Keywords: pediatrics, mycosis, invasive, clinical trial, antifungal, mycosis risks**Funding:** the publication was prepared as part of work under a research grant supported by the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Russian Ministry of Health (Minutes #10 of September 25, 2024).✉ **Correspondence should be addressed:** Anna V. Vlasova
4-y Dobryninsky per. 1/9, Moscow, 119049, Russia; annavlasova75@mail.ru**Received:** 15.11.2024 **Accepted:** 06.12.2024 **Published online:** 26.12.2024**DOI:** 10.24075/brsmu.2024.067

На долю инвазивных микозов приходится значительная часть осложнений и смертельных исходов у пациентов со злокачественными новообразованиями с нарушением иммунных функций или при проведении аллогенной

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

Клинические рекомендации по ведению инвазивных микозов в России не представлены. Верификация

диагноза инвазивного микоза с установлением этиологии возможна не в каждой медицинской организации [2, 3]. «Переползающая» противогрибковая терапия — назначение противогрибковых препаратов, не рекомендованных для эмпирической противогрибковой терапии пациентам, у которых не выполнен диагностический алгоритм с целью установления этиологии и локусов поражения [4]. «Переползающая» противогрибковая терапия у пациентов с подозрением на инвазивный микоз увеличивает риск возникновения нежелательных реакций и возможных лекарственных взаимодействий из-за чрезмерного назначения противогрибковых препаратов. Это также продлевает сроки госпитализации и может неблагоприятно сказываться на результате лечения основного заболевания и выживаемости пациентов [1, 3].

В 2018 г. был представлен метод ECMM (EQUAL Scores), который обеспечил системный подход к диагностике и улучшению качества лечения пациентов с инвазивными микозами. Согласно данным многоцентровых исследований, внедрение этого метода во взрослой популяции способствовало повышению выживаемости у пациентов с инвазивными микозами [5–7]. Однако практический опыт применения метода ECMM (EQUAL Scores) у детей на сегодняшний день не представлен. Одним из показателей успешного внедрения принципов корректной диагностики является оптимизация использования противогрибковых препаратов. Это было ранее продемонстрировано на примере оптимизации потребления антибиотиков [8]. Оптимизация использования противогрибковых препаратов может стать одним из индикаторов для динамической оценки эффективности внедрения данного метода ECMM (EQUAL Scores) [1–3]. Недоступность технологии метода ECMM (EQUAL Scores) в детском здравоохранении послужила основанием для формирования цели данного исследования.

Цель исследования — оценить распространенность инвазивного микоза у пациентов многопрофильного детского стационара, определить атрибутивную летальность в этой группе, а также проанализировать динамику потребления противогрибковых препаратов в процессе внедрения метода ECMM для оценки групп риска инвазивного микоза у пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования

Наблюдательное разнонаправленное исследование состоит из ретроспективной и проспективной частей. В ретроспективное исследование включали пациентов обоего пола возрастом от месяца до 18 лет с установленным диагнозом инвазивного микоза за период с 01.01.2022 по 31.12.2022. В проспективной части запланировано включение 130 пациентов возрастом от месяца до 18 лет с установленным диагнозом инвазивного микоза за период с 01.01.2023 по 31.12.2025. Критерии включения: установленный диагноз инвазивного микоза в соответствии с критериями CDC. Критерии невключения: терминальные стадии недостаточности органов и систем как конкурирующих с инфекцией за основной диагноз или состояние. Критерии исключения: дети, находящиеся под опекой; предыдущая/сопутствующая терапия для включения в исследование значения не имеет. Диагноз инвазивного микоза должен быть установлен согласно критериям CDC и подразумевает наличие хотя бы

одного фактора хозяина с клиничко-рентгенологическими критериями. Анализ карт стационарных пациентов с установленным диагнозом инвазивного микоза проводится в системе КИС ЕМИАС. Оценка соответствия диагностики, лечения и контроля инвазивного микоза проводится с использованием метода ECMM (EQUAL Scores). Для диагностики инвазивных микозов проводили микробиологические методы исследования и микроскопию соответствующих жидких и плотных субстратов (образцы тканей и жидкостей), в том числе с калькофлюором белым для выявления септированного и несептированного мицелия. Всем пациентам проводили компьютерную томографию высокого разрешения различных органов, КТ органов грудной клетки, поскольку типичные признаки легочного инвазивного микоза при этом часто отсутствуют, даже атипичные легочные инфильтраты могут свидетельствовать о наличии легочного инвазивного микоза [4]. Для диагностики аспергиллеза применяли метод исследования на наличие галактоманнанового антигена (GalMAg-ИФА ELISA) в биологических жидкостях.

Всем пациентам с установленным диагнозом инвазивного микоза проводили генетическое исследование с использованием панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience, США) 68 SNP/INDEL. «VeriDose® Core Panel» позволяет провести детекцию релевантных вариантов в генах *ABCB1*, *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SUL1A1*, которые потенциально могут влиять на метаболизм лекарственных веществ. Дополнительно к панели у пациентов определяли клинически значимые варианты генов *TPMT*, *ATIC*, *SLC19A1* методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

На всем протяжении проведения исследования по 31.12.2025 будет осуществляться динамический мониторинг неэффективности терапии, развития нежелательных реакции и летальных исходов у пациентов, включенных в исследование. При регистрации нежелательной реакции оценивается тяжесть проявлений, оценка причины, связь с антифунгальным препаратом.

Запланировано создание группы сравнения с включением 30 пациентов с онкологическим или онкогематологическим заболеванием, но без установленного диагноза инвазивного микоза, которым также будет проведено генетическое исследование на определение полиморфизмов генов-кандидатов. По итогам генетического исследования запланирован анализ ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с неэффективностью антимикотической терапии, развитием нежелательных реакций и летальных исходов.

Комплексное наблюдательное исследование в детском онкологическом, онкогематологическом отделении и отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводили в течение двух лет, включая ретроспективный анализ за период с 01.01.2022 по 31.12.2022 и проспективный анализ с 01.01.2023 по 31.08.2024. В ретроспективной и проспективной частях исследования была проведена оценка соответствия противогрибковой профилактики и эмпирической терапии инвазивного микоза установленной группе риска пациентов с использованием метода ECMM (EQUAL Scores). Оценивали также динамику потребления противогрибковых препаратов за 12 месяцев 2022 и 2023 г. с применением АТC/DDD-анализа. Улучшение методов диагностики инвазивного микоза включало разработку внутренних протоколов и алгоритмов, утвержденных приказом руководства (рис. 1). Для

Таблица 1. Критерии оценки в баллах по методу ECMM (EQUAL Scores)

Критерии оценки инвазивных микозов у пациентов (n = 98)	Кандидоз (n = 98)	Аспергиллез (n = 98)	Мукормикоз (n = 98)
	Максимальная оценка по критериям метода ECMM (EQUAL Scores), баллы		
ДИАГНОЗ Группа риска пациента Радиологические исследования Посевы Микроскопия Молекулярная диагностика Гистология Тест на галактоманнан для выявления аспергиллеза	10	15	18
ЛЕЧЕНИЕ Медикаментозная терапия (назначение этиотропного противогрибкового препарата) Хирургическое лечение (удаление пораженных тканей по показаниям)	10	5	8
КОНТРОЛЬ Радиологическое исследование локуса поражения в динамике Посев крови	2	7	6
Всего	22	27	32

диагностики аспергиллеза применяли метод определения галактоманнанового антигена в биологических жидкостях. Кроме того, была внедрена методика микроскопии биологических жидкостей и тканей с использованием специфического окрашивания калькофлюором белым [8–10].

Диагноз инвазивного микоза устанавливали при наличии факторов, влияющих на хозяина, а также клинкорентгенологических критериев [12–14]. К критериям, подтверждающим наличие инвазивного микоза, относится наличие хотя бы одного положительного результата из следующих исследований: микроскопического, гистопатологического, цитопатологического, микробиологического, серологического или генетического, с последующей верификацией грибкового агента [15–17]. Стратификацию пациентов на группы риска по развитию инвазивных микозов осуществляли на основе факторов хозяина для мицелиальных и дрожжевых инвазивных микозов:

- нейтропения 4-й степени ($< 0,5 \times 10^9$ нейтрофилов в течение >10 дней);
- гематологические опухоли;
- реципиент алло-ТГСК или трансплантата солидного органа;
- применение глюкокортикостероидов (ГКС) в средней минимальной дозе 0,3 мг/кг/день в эквиваленте преднизолона более трех недель;
- лечение Т-клеточными иммунодепрессантами в течение последних 90 дней;
- лечение В-клеточными иммунодепрессантами (только для мицелиальных инвазивных микозов);
- наследственный тяжелый иммунодефицит (хроническая гранулематозная болезнь или тяжелый комбинированный иммунодефицит, дефицит сигнального белка и активатора транскрипции 3);
- острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, резистентная к первой линии терапии с помощью ГКС [3, 8, 11].

Методом ECMM (EQUAL Scores) была проведена количественная оценка качества диагностики и лечения инвазивного микоза различных типов, основанная на медицинских картах стационарных пациентов. Критерии оценки качества и максимальные баллы по каждому разделу указаны в табл.

Имеются данные об общей летальности при кандидемии во взрослой популяции, которая достигает 40%, несмотря на проводимую терапию противогрибковыми препаратами. Также в зависимости от вида грибов рода *Candida* общая летальность значительно различается: 7,7% — у *C. albicans*, 23,7% — у *C. glabrata*, 7,7% — у *C. parapsilosis* и 63,6% — у *C. tropicalis* [18]. В педиатрической популяции данные об общей летальности при кандидемии и при других видах микоза на данный момент отсутствуют. В рамках данного исследования на этапе внедрения алгоритмов ECMM атрибутивная летальность у пациентов составила 25,6%.

Проведен сравнительный анализ потребления противогрибковых лекарственных препаратов методом традиционного АТС/DDD-анализа за 2022 и 2023 г. по числу дней терапии в стандартизованной дозе на 100 койко-дней (ЧДТ на 100 койко-дней)

Принципы диагностики инвазивных микозов в настоящем протоколе представлены на рис. 1.

Статистические процедуры

Для проведения статистической обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics v26 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2022 г. диагноз инвазивного микоза был поставлен пятерым детям в возрасте от месяца до 18 лет (троим мальчикам и двум девочкам) со средним возрастом 7,6 года. Из них двое детей продолжают лечение инвазивного аспергиллеза, трое детей скончались (два с инвазивным мукормикозом и один с аспергиллезом). Диагноз инвазивного микоза был установлен в соответствии с критериями CDC. Все пациенты, включенные в ретроспективный анализ, имели факторы хозяина мицелиальных и дрожжевых инвазивных микозов: из них двое детей получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первый год без восстановления Т-клеточного звена иммунитета, а трое детей страдали от онкогематологических заболеваний и имели длительную нейтропению, получая при этом высокие дозы стероидов.

С 01.01.2023 по 31.08.2024 диагноз инвазивного микоза был установлен у 98 пациентов (56 мальчиков

Настоятельные рекомендации
высокая доказательность

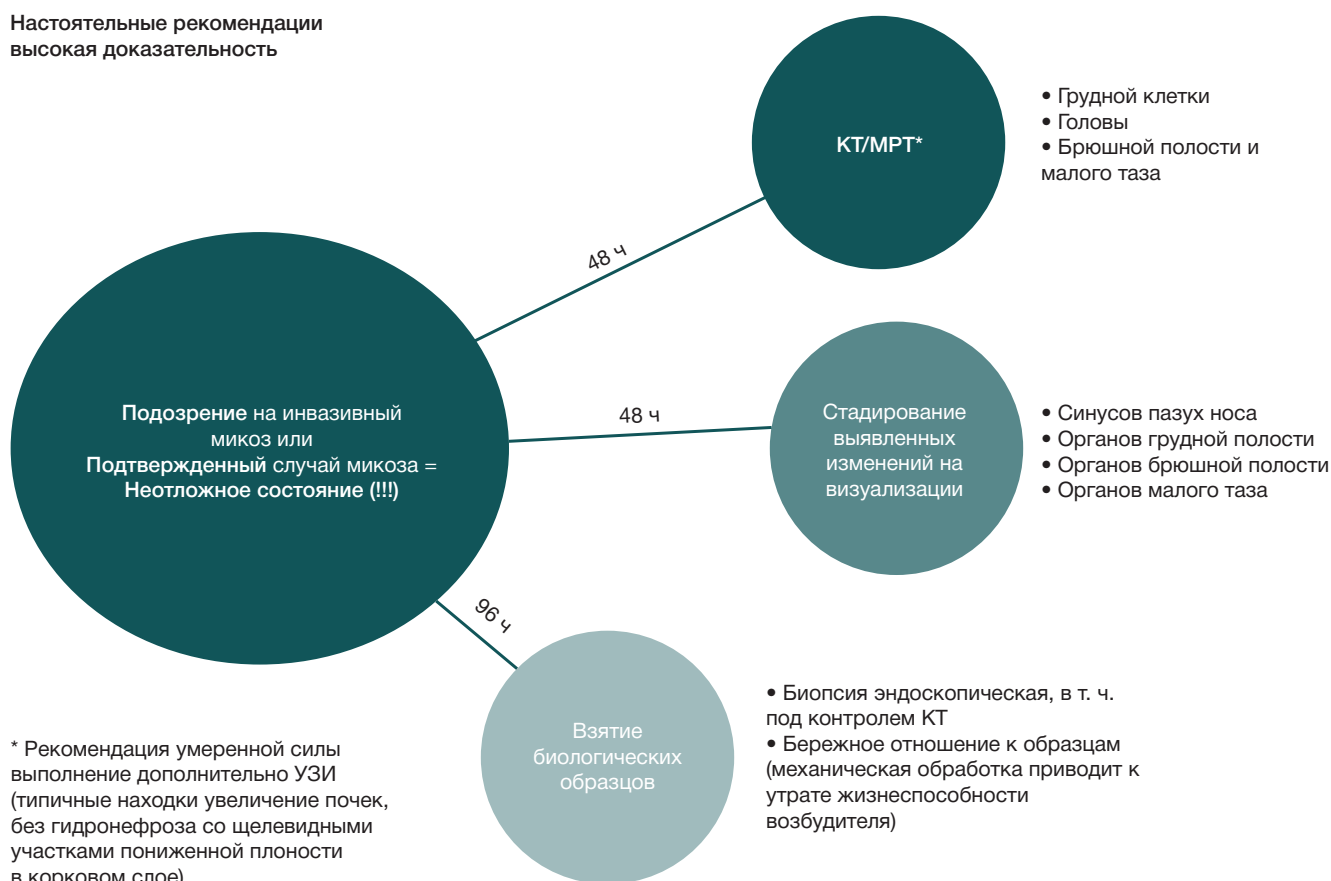


Рис. 1. Алгоритм диагностики инвазивных микозов. Адаптировано из: Duane R. Hospenthal et al. 2023 [3]

и 42 девочки) в возрасте от месяца до 18 лет, со средним возрастом 12,4 года (13,0 лет). Среди них 36 пациентов прошли аллогенную трансплантацию ТГСК в первый год без восстановления Т-клеточного звена иммунитета, также принимавшие стероиды или несколько иммуносупрессивных препаратов. 45 пациентов страдали длительной нейтропенией, а 17 принимали высокие дозы стероидов. За период наблюдения в 20 месяцев выжили 78 детей, 20 пациентов погибли, и наблюдение продолжается. Атрибутивная летальность составила 25,6%. Эффективность профилактического применения противогрибковых препаратов по методу EQUAL Scores для предотвращения одного летального случая инвазивного микоза был проведен по индексу NNT — number needed to treat, согласно источнику [19].

Медиана балльной оценки по методу ЕСММ (EQUAL Scores) для инвазивного кандидоза составила 8,4 балла, что эквивалентно 38% от максимума. Для инвазивного аспергиллеза эта оценка составила 6,6 баллов (24% от максимума), а для инвазивного мукормикоза — 9,85 балла, что соответствует 31% от максимума. Распределение пациентов по основным заболеваниям представлено на рис. 2.

Диагноз инвазивного микоза был установлен в соответствии с критериями 1–6 стандартного определения случая инвазивного микоза [3]. В реальной практике диагностика потенциального инвазивного микоза с уточнением его локализации и этиологии у пациента с факторами хозяина начинается почти одновременно с эмпирической и превентивной (диагностической) противогрибковой терапией, поэтому ключевым направлением для улучшения клинической практики является стандартизация существующих алгоритмов диагностики

и рационального применения противогрибковых препаратов. Такой подход станет важным шагом в снижении распространенности негативных подходов, в том числе нерациональной практики «переползающей» противогрибковой терапии.

В 2022 г. наибольший объем потребления противогрибковых препаратов приходился на вориконазол (20,07 ЧДТ на 100 койко-дней) (рис. 3). За ним следовали флуконазол (4,59 ЧДТ на 100 койко-дней), амфотерицин В липосомный и липидный комплекс (2,54 ЧДТ на 100 койко-дней), позаконазол (2,05 ЧДТ), каспофунгин (0,47 ЧДТ на 100 койко-дней) и анидулафунгин (0,10 ЧДТ на 100 койко-дней).

В 2023 г. после внедрения метода ЕСММ потребление вориконазола оставалось доминирующим (32,9 ЧДТ на 100 койко-дней), за ним следовали флуконазол (9,33 ЧДТ на 100 койко-дней), амфотерицин В (липосомный и липидный комплекс) (4,63 ЧДТ), позаконазол (3,89 ЧДТ на 100 койко-дней), каспофунгин (2,10 ЧДТ на 100 койко-дней), изавуконазол (0,65 ЧДТ на 100 койко-дней) и микафунгин (0,28 ЧДТ на 100 койко-дней).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании ретроспективный анализ показал, что до внедрения метода ЕСММ в 2022 г. частота нецелесообразного применения противогрибковых препаратов «переползающей» терапии составляла 78%. После внедрения ЕСММ этот показатель снизился до 32%. Вместе с тем выявлено значительное увеличение потребления противогрибковых препаратов после внедрения метода ЕСММ. В 2022 г. суммарное применение составило 30,3 ЧДТ (число дней терапии в стандартизованной суточной дозе) на 100 койко-

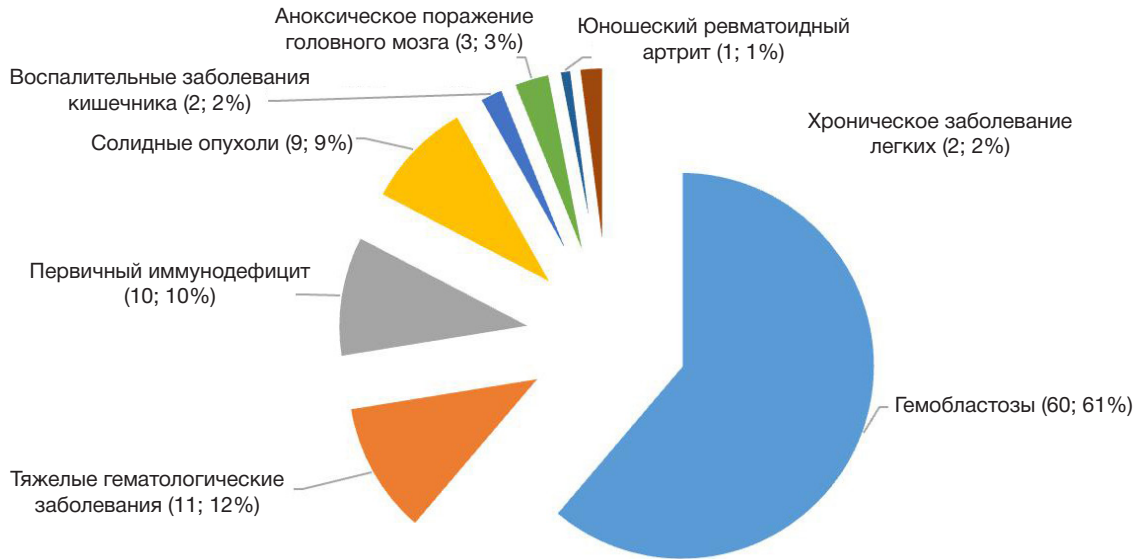


Рис. 2. Характеристика основных заболеваний у пациентов с диагнозом «Инвазивный микоз»

дней, а в 2023 г. после внедрения метода это значение возросло до 54,7 ЧДТ на 100 койко-дней. Рост потребления противогрибковых препаратов может быть связан с улучшением диагностики грибковых инфекций или изменением в клинической практике, которое способствовало более активному использованию противогрибковых препаратов для профилактики.

Несмотря на снижение доли «переползающей» терапии, общее потребление противогрибковых препаратов увеличилось в 1,8 раза по сравнению с 2022 г., за счет применения противогрибковых препаратов для пациентов с профилактической целью. Число детей, которым необходимо применить метод EQUAL Scores для предотвращения одного летального случая инвазивного микоза, составило 2,9 (NNT), поэтому в настоящем исследовании нами показана

эффективность метода и его следует рассмотреть для применения в клинической практике у детей.

Ограничения исследования

Отсутствие в РФ зарегистрированных реагентов для терапевтического мониторинга концентрации вориконазола и позаконазола ограничивает полное применение алгоритма ЕСММ в стационаре. Несмотря на это, результаты исследования, проведенного в данных условиях, остаются значимыми.

ВЫВОДЫ

Распространенность инвазивного микоза в 2023–2024 гг. в настоящем исследовании составила 1,5 случаев на

ЧДТ на 100 койко-дней

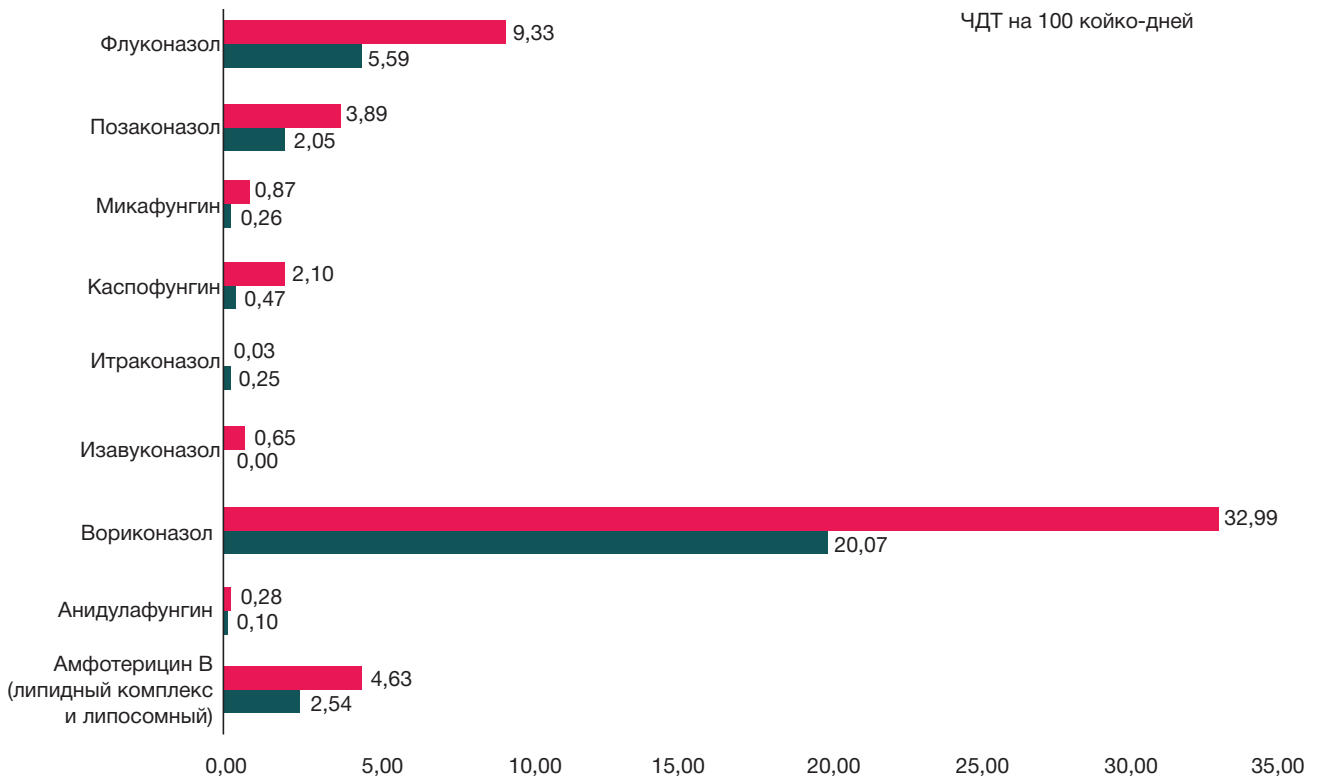


Рис. 3. Динамика потребления противогрибковых препаратов по наименованиям «до» и «после» внедрения метода ЕСММ (EQUAL Scores) в 2022–2023 гг.

100 000 госпитализированных пациентов. Внедрение метода ЕСММ для диагностики инвазивного микоза привело к значительному увеличению числа выявленных случаев (с пяти до 98 пациентов с 01.01.2023 по 31.08.2024) и снижению атрибутивной летальности с 60% до 25,6%. Индекс NNT, равный 2,9, указывает на то, что для предотвращения одной смерти от инвазивного микоза необходимо лечить примерно трех пациентов с помощью метода ЕСММ. В отличие от взрослой популяции, где общая летальность от кандидемии составляет 40%, данные о летальности при инвазивных микозах в педиатрической популяции отсутствуют. Применение противогрибковых препаратов возросло с 30,3 ЧДТ на 100 койко-дней в 2022 г. до 54,7 ЧДТ на 100 койко-дней в 2023 г. после внедрения метода ЕСММ. Использование метода ЕСММ для диагностики и лечения инвазивных микозов привело к увеличению потребления противогрибковых препаратов на 80% за год. Диагностика и лечение инвазивных микозов у детей основаны на тех же принципах, что и у взрослых. Результаты исследования показали, что данный метод ЕСММ (EQUAL Scores) значительно повышает эффективность

диагностики инвазивных микозов у детей. Мы наблюдали улучшение в выявляемости инвазивных микозов, что, в свою очередь, позволяет более точно соответствовать современным клиническим рекомендациям. Хотя внедрение метода ЕСММ привело к значительному снижению «переползающей» терапии с 78% в 2022 г. до 32% в 2023 г., уровень этого показателя, характеризующего негативную клиническую практику для противогрибковой терапии, остается высоким. Анализ потребления противогрибковых препаратов (ATC/DDD) до и после внедрения метода ЕСММ (EQUAL Scores) показал, что применение противогрибковых препаратов для профилактики и терапии потребовалось примерно половине госпитализированных пациентов. В настоящем исследовании нами показана эффективность метода ЕСММ (EQUAL Scores) у детей: для предотвращения одного летального случая инвазивного микоза потребовалось провести противогрибковую профилактику и эмпирическую терапию согласно ЕСММ-методу у 3 пациентов (индекс NNT составил 2,9). Метод ЕСММ (EQUAL Scores) следует рекомендовать для более широкого применения в клинической практике у детей.

Литература

- Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*. 2023.
- Koenig C, Lehrnbecher T. Diagnostics and Therapy of Paediatric Patients with Febrile Neutropenia. *EJC Paediatric Oncology*, 2023.
- Hospenthal DR, Rinaldi MG, J Thomas. Walsh Diagnosis and Treatment of Fungal Infections, 2023.
- Groll AH, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e254–e269.
- Hoenigl M, Salmanton-García J, et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (6): 751–61.
- Cornely OA, Koehler P, Arenz D, C Mellinghoff S. EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2018.
- El Zakhem A, El Eid R, Istambouli R, Tamim H, Kanj SS. The Utility of EQUAL Candida Score in Predicting Mortality in Patients with Candidemia. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (3): 238.
- Власова А. В., Смирнова Е. В., Волкова Н. Н., Дымнова Л. В., Анджель А. Е., Романова Ю. В., и др. Результаты пилотного проекта управления антимикробной терапией в детском стационаре. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67 (5).
- EQUAL Score 2018: An ECMM Score Derived From Current Guidelines to Measure QUALity of Clinical Invasive Mycosis.
- Warris A, Lehrnbecher T, Rollides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdagli S, Vehreschild MJGT, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline
- 8-я Европейская конференция по инфекциям при лейкозах: руководство 2020 года по диагностике, профилактике и лечению инвазивных микозов у педиатрических пациентов со злокачественными новообразованиями или после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Пересмотр от 2023 года).
- Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, Worth LJ. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021.
- Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines, 2014.
- Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- 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.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.
- Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, etc. Attributable mortality of candidemia — Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *J Infect*. 2024; 89 (3): 106229. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106229. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39025408.
- Kane SP. Number Needed to Treat (NNT) Calculator. Available from: <https://clincalc.com/stats/nnt.aspx>. Updated June 23, 2024. Accessed October 24, 2024.

References

- Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*. 2023.
- Koenig C, Lehrnbecher T. Diagnostics and Therapy of Paediatric Patients with Febrile Neutropenia. *EJC Paediatric Oncology*, 2023.
- Hospenthal DR, Rinaldi MG, J Thomas. Walsh Diagnosis and Treatment of Fungal Infections, 2023.
- Groll AH, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*.

- 2021; 22: e254–e269.
5. Hoenigl M, Salmanton-García J, et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (6): 751–61.
 6. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, C Mellinghoff S. EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2018.
 7. El Zakhem A, El Eid R, Istambouli R, Tamim H, Kanj SS. The Utility of EQUAL Candida Score in Predicting Mortality in Patients with Candidemia. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (3): 238.
 8. Vlasova AV, Smirnova EV, Volkova NN, Dymnova LV, Andzhel AE, Romanova YuV, i dr. Rezul'taty pilotnogo proekta upravlenija antimikrobnaj terapije v detskom stacionare. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2023; 67 (5). Russian.
 9. EQUAL Score 2018: An ECMM Score Derived From Current Guidelines to Measure QUALity of Clinical Invasive Mycosis.
 10. Warris A, Lehmbacher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children.
 11. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, Vehreschild MJGT, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline
 12. 8-ja Evropejskaja konferencija po infekcijam pri lejkozah: rukovodstvo 2020 goda po diagnostike, profilaktike i lecheniju invazivnyh mikofov u pediatričeskih pacientov so zlokachestvennymi novoobrazovanijami ili posle transplantacii gemopojetičeskih stvolovyh kletok (Peresmotr ot 2023 goda). Russian.
 13. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, Worth LJ. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021.
 14. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines, 2014.
 15. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.
 16. 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.
 17. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.
 18. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, etc. Attributable mortality of candidemia — Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *J Infect.* 2024; 89 (3): 106229. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106229. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39025408.
 19. Kane SP. Number Needed to Treat (NNT) Calculator. Available from: <https://clincalc.com/stats/nnt.aspx>. Updated June 23, 2024. Accessed October 24, 2024.