

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК: 616-022 : 616-053.31

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ МІКОЗІВ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ*М.Л. Аряєв, Н. В. Котова*Одеський національний медичний
університет МОЗ України
(м. Одеса, Україна)**Ключові слова:** мікози, новонароджені, неонатальна допомога.**Резюме.** У статті представлена епідеміологія та клінічні прояви неонатальних мікозів. Пропонуються для впровадження в неонатологічну практику рекомендації з діагностики, лікування та профілактики грибкових захворювань у новонароджених дітей.**Вступ**

Мікози (грибкові інфекції) у новонароджених дітей зустрічаються достатньо часто, а у дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні ризик тяжких інвазивних форм грибкових інфекцій є дуже високим [1, 2]. Більшість мікозів у недоношених новонароджених обумовлені грибами роду *Candida* (*Candida albicans* складають 80–90% заражень), значно менша кількість інфекції викликається *Malassezia*, *Zygomycetes* або патогенними формами *Aspergillus*. Гриби роду *Candida* колонізують шкіру і слизові оболонки, з якими контактують катетери. Тому на фоні незрілої імунної системи *Candida spp.* можуть легко потрапляти в кров'яне русло і поширюватися. Саме тому грибкові інфекції важко викоринити у недоношених немовлят. Частота інфекційно-запальних захворювань, що викликані грибами роду *Candida*, у структурі інфекцій у новонароджених і дітей перших місяців життя сягає 15–30%, при цьому до 40–60% випадків важких форм кандидозу залишаються нерозпізнаними [5]. Клінічні прояви мікозів у новонароджених дітей різноманітні, діагностика системних та інвазивних форм інфекції утруднена, а атрибутивна (пов'язана з інфекцією) летальність є високою і напряму залежить від своєчасності початку лікування. При пізньому початку специфічної терапії важких форм мікозів летальність новонароджених сягає 40–50%, а при ранньому початку – 10%.

Враховуючи, що виникненню важких мікозів можна запобігати, а їх раннє лікування може бути успішним, неонатологам необхідні чіткі рекомендації з раціональної профілактики та адекватної ранньої терапії цих захворювань у новонароджених дітей.

Для початку обговорення даної проблеми наводимо два клінічні випадки.

Клінічний випадок № 1

Недоношена дитина переведена з пологового будинку до відділення інтенсивної терапії новонароджених обласної клінічної лікарні у віці 1 місяця з клінічними проявами тромбозу глибоких вен шиї. Дитина народжена від I багатоплідної трихоріальної ускладненої вагітності у терміні 32–33 тижнів гестації за допомогою кесаревого розтину з масою тіла 1500 г. Перша дитина з трійні померла у перші дні життя від внутрішньоутробної інфекції неуточної етіології. У даної дитини з народження встановлений діагноз вродженої пневмонії, з першої доби життя проводилася ШВЛ, центральний венозний катетер використовувався для проведення парентерального живлення та інфузійної терапії протягом 3 тижнів, протягом місяця проводилася антибактеріальна терапія (у т.ч., з групи цефалоспоринів). У відділенні інтенсивної терапії новонароджених при проведенні Ехо-кардіоскопії були виявлені великі тромби у правому передсерді та у верхній порожнистій вени. У дитини діагностована анемія, значний лейкоцитоз, зростаючі нейтропенія і тромбоцитопенія. Проводилося лікування бактеріального сепсису, консервативна тромболітична терапія і профілактика кандидозу флуконазолом. У зв'язку з неефективністю консервативної тромболітичної терапії, що проводилася протягом тижня, проведено хірургічне видалення тромбів. У посівах крові, результати яких були отримані перед операцією, були виявлені *Klebsiella pneumoniae* і *Candida albicans*, резистентна до флуконазолу та амфотеріцину В. При мікроскопії видалених тромбів були виявлені активні форми грибів. Післяопераційний період ускладнився медіастенітом, гнійним менінгітом і пневмонією. Клінічний діагноз: пізній сепсис новонародженого, викликаний *Klebsiella pneumoniae* і *Candida albicans*, тромбоз правого передсердя та верхньої порожнистої вени, медіастеніт, ме-

нінгіт, пневмонія; недоношеність II ст. Дитина перебувала у відділенні інтенсивної терапії новонароджених впродовж 1 місяця, після чого переведена у соматичне відділення для продовження лікування: проводилася ШВЛ, етіотропна, патогенетична і симптоматична терапія. У зв'язку з розвитком вторинної гідроцефалії у 4-місячному віці дитині була проведена лікворошунтуюча операція.

Клінічний випадок № 2

Дитина 2-х місяців раптово стала неспокійною, відмовилася від їжі, в неї значно зменшилося сечовиділення. Дитина була народжена в терміні 37 тижнів гестації з масою тіла 2300 г з атрезією 12-палої кишки, у зв'язку з чим була прооперована в ранньому неонатальному періоді та перебувала на ШВЛ, отримувала повне парентеральне харчування протягом 10 днів через центральний венозний катетер, комбіновану терапію антибіотиками широкого спектру протягом 1 місяця. При об'єктивному клінічному і параклінічному обстеженні у дитини виявлені анурія, уремія, ацидоз, гіперкаліємія, збільшення нирок, набряк їх паренхіми, розширення чашково-мискової системи, у сечі виявлені гриби. Встановлено діагноз: гостра ниркова недостатність, ймовірно, постренального (обструктивного) походження. Проведена операція – білатеральна пієлостомія. В обох мисках і сечоводах виявлено жовтий казеозоподібний детрит, який був видалений, у ньому виявлені спори і міцелії *Candida albicans*. Заключний клінічний діагноз: системний кандидоз сечовивідної системи, ускладнений двосторонньою обструкцією мисково-сечовідного сегменту.

Безумовно, це два негативних приклади, розвитку яких можна було б запобігти. Основні питання, що виникають при аналізі цих клінічних випадків: які були підстави для проведення ранньої терапії кандидозу антимікотиками у дітей в неонатальному періоді за відсутності в них клінічних проявів мікозу та коли саме необхідно було розпочати ранню протигрибкову терапію. Подальший представлений матеріал надає відповіді на поставлені запитання.

Фактори ризику розвитку інвазивної грибової інфекції та сепсису у новонароджених є схожими між собою. Результати двох мультицентрових досліджень встановили наступні фактори ризику щодо розвитку тяжких форм кандидозу в новонароджених дітей (з розрахунком відношення шансів – ВШ) [6, 7]: недоношеність (до 25 тижнів гестації – ВШ 4,2; до 32 тижнів гестації – ВШ 4,0); антибактеріальна терапія (цефалоспорины протягом 7 діб – ВШ 1,8; два та більше антибіотиків протягом 7 і більше діб – ВШ 3,8);

інвазивні втручання (ШВЛ – ВШ 10,7; центральний венозний катетер – ВШ 3,9); повне парентеральне харчування (більше 5 діб – ВШ 2,9); прийом блокаторів H2-рецепторів (ВШ 2,4). Ризик розвитку кандидозного сепсису підвищують наступні захворювання новонароджених: генералізовані інфекції іншої етіології (вірусні або бактеріальні, ВШ 8,02); некротичний ентероколіт (16,5% новонароджених з дуже низькою масою тіла та НЕК); захворювання шлунково-кишкового тракту, при яких проводяться оперативні втручання і відсутнє ентеральне харчування (гастрошизис, омфалоцеле, кишкова атрезія, трахестравохідна норія, хвороба Гіршпрунга та ін., ВШ 4,57); дерматомікози.

До факторів ризику тяжких форм кандидозу у новонароджених також відносять: наявність кандидозної інфекції у матері під час вагітності та пологів; наявність у дитини нестабільної гемодинаміки (гіпотензія), сечового катетеру, плеврального або перитонеального дренажу, тромбоцитопенії (<100 000 Г/л; особливо, якщо їх кількість різко знижується на 50% і більше та зберігається більше 2 днів), нейтропенії [8].

Клінічні форми мікозів

Вроджений кандидоз розвивається в перші 6 діб після народження і проявляється як ізольоване ураження шкіри або поєднане ураження шкіри і легенів. Вроджений кандидоз шкіри може проявлятися пустулами, везикулами, абсцесами і / або еритематозною висипкою у вигляді плям (іноді з розвитком лущення), що виявляються у дитини після народження (або протягом кількох днів після народження). Грибкове ураження може локалізуватися на шкірі таких локусів – обличчя / голова, груди, живіт, промежина і області, або на шкірі кінцівок і / або на спині. У дітей з дуже малою масою тіла і вродженою грибовою інфекцією, як правило, є пневмонія і поширений дерматит з ерозіями і лущенням. За наявності вродженого кандидозу шкіри інвазивні форми кандидозу розвиваються: у 66% дітей з надзвичайно малою масою тіла, у 33% дітей з масою тіла 1000 – 2500 г, у 11% доношених дітей [9, 10].

Набутий кандидоз розвивається через 6 діб після народження. Набуті шкірно-слизові кандидози: молочниця (кандидозний стоматит); пелюшковий дерматит (моніліаз); кандидоз статевих органів (вульвовагініт, баланопостит); оніхії, пароніхії. Постнатальне інфікування клінічно реалізується після 8–10 днів життя за відсутності провокуючих факторів, або раніше при нозокоміальному інфікуванні на фоні лікування будь-якої патології [5].

Системний кандидоз уражує один або кілька органів, які належать до однієї системи, мають

зв'язок із зовнішнім середовищем і є нестерильними в нормі (наприклад, кандидоз шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи, дихальної системи та ін.).

Виділяють локалізоване грибкове ураження 1 локусу і поширене з ураженням 2-х і більше локусів, що в нормі є нестерильними. Поширене грибкове ураження є несприятливим раннім предиктором генералізації грибкової інфекції.

Вісцеральний кандидоз включає ураження внутрішніх органів та інших систем, що не мають зв'язку із зовнішнім середовищем: гепатит; перитоніт, мікроабсцеси різних органів (наприклад, нирок, селезінки, печінки), серцево-судинний кандидоз (кандидозні вегетації); ендодальміт; кандидоз кістково-суглобової системи (остеомиєліт, артрит); кандидоз ЦНС (менінгіт, вентрикуліт, енцефаліт, кандидоагрануломи). Клінічні прояви вісцерального кандидозу залежать від того, який орган є ураженим.

Генералізований або дисемінований кандидоз (кандидосепсис) включає ізольовану кандидемію або її поєднання із ураженням внутрішніх органів або систем, що не мають зв'язку із зовнішнім середовищем. Клінічні прояви генералізованого кандидозу неспецифічні, схожі із проявами бактеріального сепсису і залежать від гестаційної зрілості дитини.

Інвазивним (або таким, що проникає всередину організму) називають кандидоз, що характеризується надходженням активної форми гриба в кров та органи, що які в нормі є стерильними.

Кандидоносійство передбачає наявність грибів роду *Candida* в концентрації більше ніж 10^4 у локусах природнього перебування без клінічних ознак кандидозу.

Діагностика мікозів шкіри та слизових оболонок базується на клінічній картині, необхідності в лабораторному виявленні збудника при локалізованих формах, як правило, немає. Лабораторна діагностика набуває вирішального значення при системному, вісцеральному та генералізованому кандидозі. Виявлення збудника і його видова ідентифікація є «золотим стандартом» діагностики грибкових інфекцій. Проте видова ідентифікація утруднена множинністю клінічно значущих видів грибів роду *Candida*: *C. albicans* (61–75%), *C. parapsilosis* (7–29%), *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitania*, *C. guilliermondi*, *C. dublinensis*, *C. pseudotropicalis*. Інвазивні мікози також можуть викликатися грибами роду *Malassezia*, *Zygomycetes*, *Aspergillus*.

Лабораторними критеріями грибкової інфекції є: 1) виявлення при мікроскопії біологічного субстрату грибів в активному стані; 2) пряме виявлення культури збудника, або його

антигенів або його ДНК в стерильних в нормі біологічних субстратах; 3) мікробіологічне виділення грибів у кількості більше, ніж допустимо (10^4), при висівах біологічних субстратів, які є місцем природнього перебування грибів (за наявності клінічних проявів) [11].

Мікологічному мікроскопічному дослідженню підлягають кров, сеча, фекалії, ліквор, промивні води шлунку і бронхів, виділення з запальних вогнищ, ексудат з порожнин, зішкріб шкіри і слизових оболонок. Посів зазначених біологічних субстратів здійснюють на збагачене середовище Сабуро.

Виявлення грибів у неактивній формі у системах органів, що сполучаються із зовнішнім середовищем, не підтверджує діагноз локального або системного мікозу. Позитивні результати посівів біологічних субстратів, які в нормі є стерильними, підтверджують діагноз вісцеральної або генералізованої грибкової інфекції. Однак негативні результати посівів не виключають грибкову інфекцію, оскільки діагностична чутливість методу складає 40–75%. У зв'язку з низькою діагностичною чутливістю виявлення гемокультури не придатне для ранньої діагностики кандидемії. При цьому слід зазначити, що для виявлення грибів у крові дуже важлива методика забору матеріалу. Взяття крові у дитини з передбачуваною кандидемією краще проводити на висоті лихоманки. Забір крові здійснюють із 3 (2–4) місць за допомогою окремих венепункцій протягом 30 хвилин (бажано не брати кров з катетеру). Кількість крові для дослідження при пункції однієї вени у дітей з масою тіла до 2 кг дорівнює 2–4 мл, 2–12 кг – 6 мл. Кров поділяють на 3 пробірки зі збереженням анаеробних умов і на 3 пробірки при анаеробних умовах. Посіви крові бажано проводити впродовж 2–3 днів поспіль [11].

Інформативним для діагностики є метод полімеразної ланцюгової реакції, що дозволяє визначити у біологічних субстратах специфічні ділянки ДНК конкретного виду збудника. Методика швидко виконується, є високочутливою, проте дає достатньо велику кількість хибнопозитивних результатів [11].

Імунодіагностика інвазивного кандидозу базується на виявленні циркуляції у сироватці пацієнта головного компоненту клітинної оболонки *Candida* spp. – антигену маннану (mannan) – високоімуногенного полісахаридного антигену з імуномодуючими властивостями. Його олігоманнозні епітопи здатні викликати утворення антитіл. Нова діагностична стратегія для виявлення у хворих інвазивних форм кандидозу базується на виявленні в крові, як титрів специфічних антитіл, так і антигенів маннану. Діагностична чутливість методу сягає 80%, а діа-

гностична специфічність – 93% [11].

Біохімічні методи діагностики кандидемії розглядаються як додаткові. Найбільш поширені з них – визначення концентрації D-арабінітола і маннози в крові методом газової хроматографії. Відносно новим методом є визначення в крові концентрації (1-3) - β -D- глюкану, що входить до складу клітинної стінки всіх грибів, за винятком *Cryptococcus neoformans* і зігоміцетів. Метод має високу чутливість, однак володіє недостатньою специфічністю і нерідко дає хибнопозитивні результати, особливо у хворих з бактеріємією. В Україні ці методи не зареєстровані.

Диференціальний діагноз мікозів. Вісцеральні та генералізовані форми грибкових інфекцій диференціюють з Грам-позитивним або Грам-негативним сепсисом, некротичним ентероколітом, перфорацією кишечника, бактеріальними абсцесами будь-якої локалізації, внутрішньочерепними геморагіями, тромбозом центрального венозного катетера.

Лікування мікозів. Раннє призначення специфічної протигрибкової терапії є дуже важливим для результатів лікування. Доведено, що затримка з початком протигрибкової терапії призводить до збільшення летальності у 2 рази [12]. «Мікологічна настороженість» і активне виявлення новонароджених з високим ризиком інвазивної грибкової інфекції є запорукою її успішного лікування. У новонароджених завжди слід оцінювати і враховувати фактори ризику розвитку системного і генералізованого кандидозу. Прогностично несприятливим є поєднання у дитини 2 і більше факторів ризику. Приклад «прогностичного правила» для початку ранньої протигрибкової терапії: у дитини, яка отримує антибіотикотерапію більше 7 днів (ванкоміцин + цефалоспорин III покоління), є один або більше з таких факторів ризику: повне парентеральне харчування, ШВЛ, глюкокортикостероїди, блокатори H₂ рецепторів, висипка, характерна для грибів роду *Candida*, або кандидозний стоматит [13]. Поворотний момент у розгляді питання про необхідність призначення протигрибкової терапії також виникає, коли у дитини на фоні адекватної антибактеріальної терапії тривалістю більше 48–72 годин спостерігаються наростання інфекційного токсикозу, тромбоцитопенії, поліорганної недостатності, гіпотензії, з'являються ознаки або спостерігається розповсюдження грибкової колонізації.

Механізм дії більшості протигрибкових препаратів пов'язаний з впливом на основні ферменти, що беруть участь у біосинтезі ергостеролу, який входить до складу мембран клітин гриба, однак рівень впливу різних груп препаратів має деякі відмінності. Вибір протигриб-

кових препаратів в неонатологічній практиці є обмеженим.

Полієнові антибіотики – амфотерицин В (фунгізон); амбізом (ліпосомальна форма амфотерицину В) є ефективними для лікування тяжких інвазивних мікозів, діють проти різних видів грибів. Суттєвим недоліком амфотерицину В є його висока токсичність (розлади з боку шлунково-кишкового тракту і ЦНС, гепатотоксичність, нефротоксичність, пригнічення кровотворення – анемія та нейтропенія, метаболічні розлади). Застосування амфотерицину В у ВРІТ обмежує його висока токсичність, а також особливості фармакокінетики (погано проникає через гемато-енцефалічний бар'єр, низька концентрація в спинномозковій рідині і сечі). При застосуванні амбізому (ліпосомальної форми амфотерицину В) побічні ефекти спостерігаються значно рідше та виражені у меншій ступені; можуть бути нудота, блювота, а також порушення функцій нирок, підвищення рівня печінкових ферментів і гіпокаліємія. Терапію амбізомом, так само як і амфотерицином В, слід проводити при постійному контролі функції нирок, печінки, гемопоезу та іонного складу крові. Згідно рекомендацій Центру з контролю захворювань США, новонароджених з інвазивним кандидозом слід лікувати амфотерицином В протягом не менше 3 тижнів. Ністатин і натаміцин (пімафуцин), що належать до цієї ж групи, є малотоксичними. Вони діють на гриби роду *Candida* (за винятком резистентних штамів). Ці препарати застосовують місцево і всередину при кандидозі шкіри, видимих слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту. Вони застосовуються для лікування поверхневого кандидозу, їх застосування для профілактики інвазивного кандидозу не є ефективним. До препаратів групи азолів належать: похідні імідазолу – кетоконазол (нізорал, ороназол); клотримазол, фунгінал; ізоконазол (травоген, гіно-травоген) та ін.; похідні триазолу – флуконазол (дифлюкан, меофлюкон); ітраконазол (орунгал), вориконазол (віфенд). Азоли для системного застосування – флуконазол, ітраконазол, вориконазол, кетоконазол (найбільш токсичний); азоли для місцевого застосування – біфоназол, ізоконазол, клотримазол, міконазол, оксиконазол, еконазол, кетоконазол. Азоли мають широкий спектр протигрибкової дії, активні до більшості збудників поверхневих та інвазивних мікозів, включаючи *Candida spp.* Проти цих середників у збудників може формуватися стійкість, у тому числі, перехресна резистентність до всіх азолів, що стає суттєвим недоліком цієї групи. Токсичність азолів значно нижча, ніж амфотерици-

ну В, але при їх застосуванні також можуть бути побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, печінки, ЦНС, кровотворення. Всі азолові антимікотики є активними інгібіторами ферментів цитохрому P450, тому за їхнього застосування необхідно враховувати взаємодію з іншими лікувальними засобами. Крім того, азолові препарати мають вікові обмеження до застосування.

Сучасною альтернативою до перших двох груп протигрибкових ліків є препарати групи ехінокандинів, а саме – мікафунгін (мікамін), що має такий же широкий спектр дії як і амфотерицин В, але є менш токсичним.

Мікафунгін неконкурентно інгібує синтез клітинної стінки грибів, якого немає у клітинах ссавців. Мікафунгін фунгіцидний у відношенні до *Candida spp.*, у тому числі, резистентних до азолів і амфотерицину В штамів. Найбільш активно діє проти *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, менш активно – проти *C. Parapsilosis*. Мікамін також має значну фунгістатичну дію стосовно *Aspergillus spp.*, і не активний проти *Cryptococcus spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.* і зигоміцетів. Імовірність розвитку вторинної резистентності до препарату є дуже низькою.

Участь ферментів цитохрому P450 в метаболізмі мікафунгину мінімальна, тому взаємодія ліків незначна. У зв'язку з відсутністю клітинної стінки в клітинах ссавців, препарат має сприятливий профіль переносимості.

Мікафунгін показаний для лікування інвазивного кандидозу, для лікування кандидозу стравоходу, якщо є потреба у довенному в/в введенні протигрибкових препаратів, а також для профілактики кандидозу у пацієнтів, яким проводиться аллогенна ТГСК, або у котрих очікується тривала нейтопенія. Враховуючи широкий спектр дії мікаміну, лікування мікафунгіном може проводитися до того, як стануть відомими результати вивчення культур та інших лабораторних досліджень.

У неонатологічній практиці мікафунгін рекомендований для лікування інвазивних мікозів, як препарат вибору, при неефективності терапії флуконазолом протягом 48–72 годин, або при виявленні резистентності збудника до флуконазолу, а також у пацієнтів, які мають дуже важкий стан і/або з прогресуюче погіршення стану.

Мікафунгін призначається в дозі 2–4 мг/кг на добу протягом 2 тижнів. У розвинутих країнах цей препарат рекомендований до застосування у доношених і недоношених новонароджених дітей [14].

При виборі емпіричної протигрибкової терапії слід враховувати тяжкість стану хворого, форму захворювання, тривалість перебігу та локальну поширеність резистентних штамів грибів *Candida spp.* до азолів (табл.1).

Важливою умовою лікування генералізованого кандидозу є видалення у дитини центрального венозного катетеру після першого позитивного результату культури крові. Доведено, що видалення катетеру протягом 24 годин після підтвердження позитивного результату гемокультури знижує ризик летальності (21% проти 37%), зменшує поширення органів-мішеней, поліпшує подальший психомоторний розвиток дитини (45% проти 63%) [15].

Профілактика мікозів. Згідно до протоколу Європейського товариства клінічних мікробіологів та інфекціоністів, розвитку тяжких форм мікозів у новонароджених запобігають: 1) лікування вагінального кандидозу вагітних; 2) інфекційний контроль у реанімаційних відділеннях для новонароджених; 3) раціональна антибіотикотерапія; 4) специфічна профілактика у пацієнтів з надзвичайно малою масою тіла – місцева протигрибкова терапія (протигрибкові препарати, що не всмоктуються) та флуконазол довенно або всередину (1А); 5) призначення всередину лактобактерій і лактоферину (2В) [14].

Згідно до протоколу Американської асоціації педіатрів, профілактика кандидозу рекомендована: 1) всім дітям, народженим з масою тіла до 1000 г та / або до 28 тижнів гестації; 2) недоношеним та доношеним дітям з патологією шлунково-кишкового тракту – некротичний ентероколіт, гастрошизис, омфалоцеле, атрезії, хвороба Гіршпрунга, трахеоезофагальна норія (операція і парентеральне живлення більше 7 діб). Профілактика проводиться флуконазолом в дозі 3 мг/кг двічі на тиждень довенно крапельно через глибоку венозну лінію до тих пір, поки існує потреба в такому венозному доступі.

Висновки

Зниження атрибутивної летальності при інвазивних мікозах у новонароджених дітей можливо на основі формування у неонатологів «мікологічної настороженості», а також за умови включення в сучасні клінічні протоколи рекомендацій з адекватної профілактики та ранньої емпіричної протигрибкової терапії, що призначається згідно «прогностичних правил». Клінічний протокол профілактики та лікуванні мікозів у новонароджених має бути доповнений і уточнений згідно сучасних рекомендацій з високим рівнем доказовості, що входять до протоколів Європейського товариства клінічних мікробіологів та інфекціоністів, а також Амери-

Принципи лікування різних форм кандидозу у новонароджених

Форма захворювання	Лікування
Кандидоз шкіри	
Локалізована форма	Протигрибкові мазі – клотримазол, ізоконазол (травоген), кетоконазол (нізорал), натаміцин (пімафуцин)
Локалізована форма, що триває більше 10–14 діб	Флуконазол 5–8 мг/кг 1 раз на добу всередину
Поширена форма	У доношеної дитини достатньо застосування місцевої протигрибкової терапії або Флуконазолу 8–10 мг/кг 1 раз на добу всередину. Розповсюджена форма будь-якого кандидозу у недоношених дітей, новонароджених з низькою масою тіла і грудних дітей з факторами ризику вісцеральної дисемінації, мають лікуватися як при гострому дисемінованому кандидозі (див. нижче)
Кандидоз слизових оболонок	
Локалізоване ураження порожнини рота	Обробляти слизові оболонки 0,1% розчином гексоралу або 2% розчином бікарбонату натрію
Рецидивуюче ураження порожнини рота	Флуконазол 5–8 мг/кг 1 раз на добу всередину Ністатин у дозі 75–100 тис Од/кг на добу в 3–4 прийоми всередину Обробляти слизові оболонки 0,1% розчином гексоралу або 2% розчином бікарбонату натрію.
Поширене ураження порожнини рота	Флуконазол 8–10 мг/кг 1 раз на добу всередину Ністатин у дозі 75–100 тис Од/кг на добу в 3–4 прийоми всередину Обробляти слизові оболонки 0,1% розчином гексоралу або 2% розчином бікарбонату натрію
Ураження видимих слизових оболонок статевих органів	Протигрибкові креми – 1% клотримазол, 1% травоген
Кандидоз шлунково-кишкового тракту	Флуконазол 8–10 мг/кг 1 раз на добу не менше 10–14 днів. При тяжкому ураженні або при поєднанні з ураженням шкіри препарат вводять довенно перші 3–5 днів, потім – всередину. Ністатин у дозі 75–100 тис Од/кг на добу в 3–4 прийоми у середину (нетяжкі форми). Пребіотики / пробіотики.
Кандидоз сечовивідної системи	Флуконазол 10–12 мг/кг 1 раз на добу довенно або у середину, не менше 14 днів. У разі неефективності флуконазолу і можливого ураженні паренхіми нирок застосовують ехінокандини, або переходять на інші азолові препарати, рекомендовані у дитячому віці. У недоношених дітей, новонароджених з низькою масою тіла або дітей, які мають високий ризик вісцеральної дисемінації, лікування кандидурії або кандидозу сечовивідних шляхів, проводиться як при гострому дисемінованому кандидозі (див. нижче).
Вісцеральний або генералізований кандидоз	
Кандидемія, гострий дисемінований кандидоз, кандидоз ЦНС, інші прояви вісцерального або генералізованого кандидозу	При підозрі на флуконазолчутливі штамми <i>C. albicans</i> , а також у стабільних пацієнтів препаратом вибору є флуконазол 12–15 мг/кг 1 раз на добу довенно впродовж 10–14 діб, потім всередину у тій самій дозі. При неефективності терапії флуконазолом протягом 48–72 год., або підозри/ виявленні резистентності збудника до флуконазолу, а також пацієнтам у дуже важкому стані і/або з прогресуючим погіршенням стану препаратом вибору є ехінокандини, мікафунгін у дозі 2–4 мг /кг/добу довенно інфузійно протягом 1 години. Лікування кандозу ЦНС є найбільш складною проблемою через наявність гематоенцефалічного бар'єру. Схеми дозування при кандидозі ЦНС остаточно не визначені, але, враховуючи дозозалежне проникнення препаратів через ГЕБ, експерти Європейського товариства клінічних мікробіологів та інфекціоністів (ESCMID) рекомендують застосування більш високих доз: – амфотеріцин В: довенно крапельно 1 раз у 2–3 дні, у дозі 1,0–1,5 мг/кг/добу; препарат розчиняють у 5% розчині глюкози і вводять дуже повільно; або – амбізом (амфотерицин В ліпосомальний): - рекомендований при нирковій або печінковій недостатності; довенно крапельно 1 раз на добу у дозі 2,5–7 мг/кг . Мікафунгін в дозі 10 мг/кг/добу, довенно крапельно 1 раз на добу. Тривалість курсу не менше 4 тижнів

канської асоціації педіатрів. В лікувальних закладах, що надають допомогу новонародженим дітям, доцільно моніторувати локальну поширеність резистентних до флуконазолу штамів грибів, що надасть можливість оптимізувати вибір емпіричної протигрибкової терапії. Необхідно доповнити перелік препаратів для емпі-

ричної деекскалаційної протигрибкової терапії мікозів у новонароджених препаратом групи ехінокандинів (мікафунгіном), що показаний до застосування за наявності підозри на резистентність до флуконазолу, а також у пацієнтів з нестабільною гемодинамікою, або прогресуючим погіршенням стану.

Література

1. D. A. Kaufman. Fungal Infections in Preterm Infants. – Nov 20, 2012. – <http://emedicine.medscape.com/article/980487-overview>
2. Kaufman D. A.. Challenging issues in neonatal candidiasis. – *Curr Med Res Opin.* – 2010. – N 26 (7)/ - P.1769 – 1778.
3. Trends in Candida central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. / Chitnis A.S., Magill S.S., Edwards J.R., Chiller T.M., Fridkin S.K., Lessa F.C. // *Pediatrics.* – 2012. – N 130 (1). – P.e46 – 52.
4. Kaufman D.A. «"Getting to Zero"»: preventing invasive Candida infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. – *Early Hum Dev.* – 2012. – N 88 Suppl 2. – S 45–9.
5. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Издание 2-е переработанное и дополненное. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 104 с.
6. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group / Saiman L, Ludington E, Pfaller M, [et al.]// *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – N 19 (4). – P. 319 – 324.
7. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants / Benjamin D.K., DeLong E.R., Steinbach W.J., [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – N 112 (3 Pt 1). – P. 543–547.
8. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?/ Guida J. D., Kunig A. M., Leef K.H., [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – N 111. – P. 1411–1415.
9. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines / [Guideline] Darmstadt G. L., Dinulos J. G., Miller Z. // *Pediatrics.* – 2000. – N 105 (2). – P. 438 – 444.
10. Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000-gram neonate / Rowen J. L., Atkins J. T., Levy M. L., et al. // *Pediatrics.* – 1995. – N 95 (5). – P. 682 – 687.
11. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012. – *Clin Microbiol Infecto* – 2012. – 18 (Suppl. 7). – P. 1–67
12. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality / Morrell M, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – N 49. – P. 3640–3645.
13. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates / Procianoy R.S., Eneas M.V., Silveira R.C.// *Eur J Pediatr.* – 2006. – N 165. – P. 422–423.
14. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. – *Clin Microbiol Infect.* - 2012. – N 18 (Suppl. 7). – P. 38–52
15. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months / Benjamin D. K. Jr., Stoll B.J., Fanaroff A.A., et al.// *Pediatrics.* – 2006. – N 117 (1). – P. 84–92.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ МИКОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Н.Л. Аряев, Н.В. Котова

Одесский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г. Одесса, Украина)

Резюме. В статье представлены эпидемиология и клинические проявления неонатальных микозов. Предлагаются для внедрения в неонатологическую практику рекомендации по диагностике, лечению и профилактике грибковых заболеваний у новорожденных детей.

Ключевые слова: микозы, новорожденные, неонатальная помощь.

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS IN NEWBORNS

M.L. Aryayev, N.V. Kotova

Odessa National
Medical University
(Odessa, Ukraine)

Summary. The article presents the epidemiology and clinical manifestations of neonatal fungal infections. We propose to introduce in neonatal practice guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of fungal infections in newborns.

Keywords: fungal infections, newborn, neonatal care.