

Профилактика кандидоза у новорожденных детей

Г.А.Самсыгина, Г.Н.Буслаева

Российский государственный медицинский университет, Москва

Лекция посвящена вопросам профилактики глубокого инвазивного кандидоза, который часто разворачивается у глубоко недоношенных или находящихся в экстремальных ситуациях новорожденных. В ней разбираются факторы риска развития этого заболевания, особенности антенатальной и постнатальной профилактики, способы применения и дозы основного для профилактического лечения препарата – флуконазола.

Ключевые слова: факторы риска развития висцерального кандидоза, антенатальная профилактика, постнатальная профилактика, флуконазол

Prevention of candidiasis in the neonate

G.A.Samsygina, G.N.Buslaeva

Russian State Medical Institute, Ministry of Public Health and Social Development, Moscow

The lecture deals with issues of prevention of deep invasive candidiasis that frequently develops in the extremely premature neonate or in the neonate under extreme situations. The lecture discusses risk factors for this disease, specificity of antenatal and postnatal prophylaxis, ways of administration and doses of fluconazole, which is the main drug for preventive treatment.

Key words: risk factors for development of visceral candidiasis, antenatal prophylaxis, postnatal prophylaxis, fluconazole

До 80-х годов прошлого столетия, то есть еще 25–30 лет тому назад, профилактика кандидоза у новорожденных детей, если и проводилась, то только в единичных случаях и низко эффективным препаратом нистатином. Это способствовало возрастанию роли грибков рода *Candida* в заболеваемости новорожденных, сначала доношенных, а затем, с увеличением выживаемости недоношенных детей – и у них, особенно у родившихся с очень низкой массой тела. Ситуация обострилась до того, что в середине 1980-х годов в родильных домах и отделениях патологии новорожденных даже стали регистрироваться вспышки заболеваний генерализованным и висцеральным кандидозом с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Такие вспышки зарегистрированы в родильном доме Новосибирска, отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей в Москве и Ленинграде. У части из этих больных заболевание закончилось летально.

В начале 1990-х годов появляются работы, посвященные профилактике кандидоза у новорожденных. Этому способствовало раскрытие механизмов внутриутробной и постнатальной контаминации с последующей колонизацией и инвазией грибков рода *Candida*, а также появление безопасного и эффективного антифунгального средства – флуконазола.

Достижением конца 1990-х годов, явилось определение контингента новорожденных детей, которым профилактика кандидоза необходима. Это группа высокого риска по развитию инвазивного глубокого кандидоза как при эндогенном, так и при экзогенном пути инфицирования новорожденного.

Во-первых, факторы риска развития глубокого инвазивного кандидоза наиболее выражены у недоношенных детей, причем прямо пропорционально степени их незрелости. Поэтому сама недоношенность, особенно глубокая, рассматривается в качестве одного из важнейших факторов. При этом необходимо отметить, что совершенствование в последние годы технологии выхаживания, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, прежде всего – глубоко незрелых, существенно увеличило контингент пациентов, особо чувствительных к развитию кандидоза. Так, по данным D.K. Benjamin et al., из 4579 детей с массой тела менее 1000 г, находившихся в Национальном институте здоровья и развития детей в США, у 320 (7%) был диагностирован глубокий инвазивный кандидоз, в том числе с поражением ЦНС [1].

Во-вторых, возникновению кандидоза новорожденных, безусловно, способствуют тяжелые неблагоприятные состояния, такие как низкая оценка по шкале Апгар, респираторный дистресс-синдром и другие, так как они снижают защитные силы организма новорожденного. Кроме того, при этих состояниях новорожденные нередко нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), парентеральном питании, катетеризации сосудов, интубации и т.д. Во всех этих случаях увеличивается возможность ятрогенного внесения грибков рода *Candida* в организм новорожденного (так называемый катетер-ассоциированный нозокомиальный кандидоз).

Для корреспонденции:

Самсыгина Галина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней №1 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Телефон: (499) 243-6541

Статья поступила 14.10.2008 г., принята к печати 30.03.2009 г.

В-третьих, появлению кандидоза и возрастанию частоты его встречаемости у новорожденных, в том числе – недоношенных, способствует частое, а порой и неоправданное, применение антибиотиков широкого спектра действия, в первую очередь цефалоспоринов 3-го поколения и карбапенемов. Это особенно опасно при массивной контаминации и колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта у новорожденного грибками рода *Candida*. Возможность повреждения слизистых оболочек кишечника вследствие ишемии, понижения местного иммунитета или лекарственно индуцированного воздействия, в свою очередь, вызывает нарушение местного и общего иммунитета и повышает вероятность развития глубокого висцерального кандидоза. Не случайно D.K.Benjamin et al. фактором риска возникновения инвазивного кандидоза у новорожденных называют гастроинтестинальную персистирующую или повторную перфорацию и хирургическое вмешательство [1].

В-четвертых, кандидозу и возрастанию его частоты у новорожденных способствует учащение кандидоза половых органов и, в том числе – родового канала у женщин. Это способствует раннему (в том числе ante- и интранатальному) инфицированию плода. По нашим данным, относящимся к 1992–1993 гг., первичный меконий в 4,6% случаев был обсеменен грибками рода *Candida*, причем у новорожденных, родившихся практически здоровыми. Наши более поздние исследования (1998–2000 гг.) показали, что практически у всех детей, рожденных у матерей с вагинальным кандидозом, в первые сутки жизни методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляются грибки рода *Candida* [2]. Это подтвердило наши предположения о роли кандидозного вагинита гениталий матери в инфицировании новорожденных еще в ante- и перинатальный период.

Характерно, что эти же исследования показали, что на 4–5-е сут жизни уже у 46,2% здоровых новорожденных выявлялось обсеменение фекалий грибками, что не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями. Это свидетельствовало о том, что большую роль в контаминации грибками играют постнатальные контакты новорожденного с окружающей средой. При исследовании фекалий методом ПЦР (наше второе исследование) к концу 1-го мес жизни у здоровых детей, независимо от того, был ли у их матерей вагинальный кандидоз или не был, более чем у половины детей результат реакции был положительным, что свидетельствовало о носительстве грибков рода *Candida*.

Таким образом, можно говорить о таком факторе риска развития кандидоза у новорожденных, как кишечное носительство грибков рода *Candida*. Надо сказать, что такой высокой его частоты, как у новорожденных в возрасте с 4–5-х сут жизни до конца периода новорожденности, в последующем мы не отмечаем. Более того, к трем месяцам жизни кишечное носительство грибков рода *Candida* наблюдалось немногим более чем у 20% детей, а с 6 мес и до 1 года – у 10–14% детей.

В-пятых, в настоящее время большое значение в развитии инвазивного кандидоза придается нейтропении. Как известно, у новорожденных на 4–6 сут жизни имеется перекрест нейтрофилов и лимфоцитов, после которого в лейкоцитарной формуле крови начинают доминировать лимфоциты. Доминирование лимфоцитов в значительной мере пере-

крывается общим лейкоцитозом, столь свойственным периоду новорожденности. Поэтому на первом месяце жизни нейтропении обычно не отмечается, но она легко возникает, хотя и не бывает обычно продолжительной. Нейтропения чревата нарушением фагоцитоза, то есть возникновением более выраженного, чем обычно у новорожденных, его неэффективности. Неэффективность фагоцитоза при кишечном носительстве грибков рода *Candida* является причиной мощной колонизации слизистой оболочки кишечника и, в последующем, инвазии грибков вглубь нее и в подслизистые слои. На этом этапе процесс может и завершиться развитием висцерального кандидоза кишечника. Результатом будет развитие эзофагита, гастрита, энтероколита. Но, при длительно сохраняющейся или кратковременной, но глубокой нейтропении, и незавершенности фагоцитоза патологический процесс может развиваться дальше. Нейтропения, незавершенность фагоцитоза и нарушение его функции создают условия, при которых ничто не препятствует выходу грибков из тканей слизистого и подслизистого слоев кишечника в кровяное русло. С кровью или с макрофагами грибки разносятся по всему организму. Так развивается висцеральный кандидоз органов, не связанных с внешней средой, и генерализованный кандидоз.

Итак, факторами риска развития глубокого инвазивного и катетер-ассоциированного кандидоза у новорожденных, нуждающихся в проведении профилактической терапии, являются:

- недоношенность, рождение с массой тела менее 1500 г;
- критические ситуации (реанимация, ИВЛ более 3 сут, интубация, катетеризация сосудов более 5 сут, травма, полостные оперативные вмешательства и другие);
- применение антибиотиков, особенно циклоспоринов и карбапенемов;
- обсеменение кишечника грибками рода *Candida*;
- кандидоз органов мочеполовой системы матери, особенно в последнем триместре беременности;
- нейтропения;
- первичные нарушения иммунитета и иммуносупрессивная терапия.

Следовательно, профилактика инвазивного кандидоза новорожденных должна начинаться еще во время беременности. При выявлении кандидозного вагинита у беременной женщины он требует обязательного лечения. Именно это – важнейший способ профилактики кандидоза у новорожденного, потому что в последние годы частота кандидозного вагинита у женщин заметно возросла [3]. Однако проводить лечение вагинального кандидоза у беременной женщины сложно в связи с невозможностью назначения большинства антимикотиков в этот период ее жизни. При этом основной является не местная терапия, а применение системных антимикотиков: пимафуцина (натамицина) по 100 мг 3 раза в сутки внутрь или (в последние годы) – 150 мг флуконазола также внутрь 1 раз в сутки.

Проведение профилактики кандидоза у новорожденных показано в следующих случаях:

- у недоношенных, родившихся с массой тела менее 1500 г;
- у доношенных и недоношенных новорожденных, при длительном (более 2–3 нед) и особенно комбинированном применении антибактериальной терапии, при длительном

проведении парентерального питания (более 3–5 сут), ИВЛ (более 3 сут), катетеризации центральных сосудов (более 5 сут), при полостных хирургических вмешательствах;

- при абсолютной нейтропении у новорожденного (число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Обязательную профилактику кандидоза недоношенным новорожденным, родившимся с массой тела менее 1500 г, в развитых странах мира стали применять сравнительно недавно, в начале XXI века. Так, P.Mansoni et al. сообщает о 240 детях, в 1998–2000 гг., родившихся с массой тела менее 1500 г, когда профилактика кандидоза не проводилась, и о 225 детях, родившихся с 2001 по 2003 гг., когда она стала обязательной [4]. Грибковая колонизация наблюдалась у 43,8% новорожденных, не получавших профилактики кандидоза, системный кандидоз развился у 16,7% детей, причем 18,1% детей, колонизированных грибом рода *Candida*, погибли. В то же время у детей, также родившихся с массой тела менее 1500 грамм, но получивших профилактическое лечение, грибковая колонизация зарегистрирована только в 24%, системный кандидоз – в 4,4%, а летальный исход – в 3,7% случаев. Это убедительно свидетельствует о целесообразности проведения обязательной профилактики кандидоза у маловесных новорожденных.

Необходимо отметить, что до настоящего времени как для лечения, так и для профилактики кандидоза новорожденных у нас в стране все еще используется нистатин, хотя известно, что штаммы грибов рода *Candida*, выделяемые у этого контингента детей, в подавляющем большинстве случаев устойчивы к нему. Более того, в недавней работе L.A.Burwell et al. проведено сравнение антимикотиков наиболее широко применяемых для профилактики кандидоза у новорожденных: нистатина, флуконазола и амфотерицина В. Оптимальным по безопасности и эффективности был признан флуконазол [5].

Таким образом, препаратом выбора для проведения профилактики инвазивного кандидоза у новорожденных в настоящее время является антимикотик из группы бис-триазола – флуконазол. Он обладает активностью по отношению к большинству видов грибов рода *Candida*. Исключение составляют только *Candida krusei* и *Candida glabrata*. Кроме того, он эффективен при заболеваниях, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Флуконазол вводится в организм двумя путями – внутрь или внутривенно. Флуконазол обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь. Кроме того, он хорошо проникает во все биологические среды и ткани организма. Уникальной особенностью флуконазола является высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера. Содержание его в спинномозговой жидкости достигает 80% от уровня в плазме. Флуконазол используется для профилактики развития кандидоза, причем как у больных без нейтропении, так и с нейтропенией [6].

Профилактическая доза флуконазола для детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм, колеблется от 3 до 6 мг/кг массы тела. Причем, если в отечественной литературе просто рекомендуется назначать флуконазол в дозе 3 мг/кг массы тела ребенка, то зарубежные исследователи провели сравнение профилактических доз и дозы 6 мг/кг массы тела, на основании которого сделан вывод о большей эффективности и целесообразности и использования дозы 6 мг/кг массы тела; по-видимому, именно эту дозу и следует рекомендовать у маловесных недоношенных.

Период полувыведения флуконазола составляет 30 ч, что позволяет применять этот препарат у доношенных новорожденных один раз в сутки в средней дозе 6 мг/кг массы тела.

Недоношенным новорожденным дозу флуконазола назначают в зависимости от массы тела при рождении.

При этом, детям, родившимся с массой тела менее 1200 г, флуконазол назначают в дозе 6 мг/кг каждые 72 ч в течение 2-х первых недель жизни, то есть 1 раз в трое суток. Затем, начиная с 2-недельного возраста до конца периода новорожденности, каждые 48 ч (1 раз в 2 суток) и далее 1 раз в сутки.

Новорожденным с массой тела от 1200 до 2000 г флуконазол назначают в дозе 6 мг/кг массы тела каждые 48 ч в течение первых 2 нед жизни, затем каждые 24 ч, то есть ежедневно, до окончания курса лечения.

У детей с массой тела при рождении более 2000 г, флуконазол используют в дозе 6 мг/кг каждые 48 ч в течение первой недели жизни, затем до окончания курса профилактической терапии каждые 24 ч, то есть ежедневно.

Профилактика кандидоза, естественно, не ограничивается только назначением флуконазола всем недоношенным новорожденным с массой тела менее 1500 г. Она проводится также у новорожденных (как доношенных, так и недоношенных) различного гестационного возраста, находящихся в критическом состоянии, переносящих оперативное вмешательство и т.д. На основании многоцентрового исследования детей группы высокого риска возникновения глубокого кандидоза D.K.Benjamin et al. выявили достоверные показатели риска развития этого заболевания, оценив их в баллах [9]. По сумме баллов у пациентов определены чувствительность и специфичность каждого показателя для развития кандидемии. К факторам риска развития кандидемии, т.е. глубокого кандидоза относятся следующие (табл. 1).

Как видно из табл. 2, специфичность этих показателей возрастает при увеличении суммы баллов, а чувствительность снижается, но все-таки достаточно высока при 3–4 баллах. Использование этой таблицы позволяет с большой достоверностью предполагать развитие глубокого кандидоза у новорожденных и назначать флуконазол с профилактической целью.

Таблица 1. Факторы риска развития глубокого кандидоза

Гестационный возраст	более 28 нед	0 баллов
	25–27 нед	1 балл
	менее 25 нед	2 балла
Тромбоцитопения	более $150 \times 10^9/\text{л}$	0 баллов
	менее $150 \times 10^9/\text{л}$	2 балла
Использование цефалоспоринов или карбапенемов в течение 7 сут перед посевом крови		2 балла

Таблица 2. Специфичность и чувствительность суммарной балльной оценки при развитии кандидемии, %

Сумма баллов больного	Чувствительность	Специфичность
0	1	0
1	99	14
2	85	47
3	63	71
4	41	85
5	17	96

Таким образом, профилактика кандидоза у новорожденных детей стала в настоящее время реальностью. С этим можно связать снижение частоты тяжелых висцеральных форм кандидоза у новорожденных, наблюдающееся с начала XXI века. Однако эти тяжелые заболевания еще встречаются как следствие отсутствия или позднего начала профилактики, а также ее неадекватности, например, – использования нистатина. Кроме того, необходимо помнить, что флуконазол неэффективен при инфицированности *C. glabrata* и *C. krusei*, а они, хотя и крайне редко, но все же встречаются, главным образом при экзогенном или катетер-ассоциированном кандидозе новорожденного.

Литература

1. Benjamin D.K., Stoll B.J., Fanaroff A.A., et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117 (1): 84–92.
2. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. М.: Геотар-Медиа, 2008; 110.
3. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др. Вагинальный кандидоз. Методическое пособие. М., 1997; 19.
4. Mansoni P., Arisio R., Mostert M., et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonisation and fungal systematic infection in preterm neonates: a single center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: 22–32.
5. Burwell L.A., Kaufman D., Blakely J., et al. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics* 2006, 118: 1019–26.
6. Richardson M.D., Kokki M.H. Review: Antifungal therapy in “bone marrow failure”. *British J of Hematology* 1998; 100: 619–28.
7. Колбин А.С. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты противогрибковых средств у детей с инвазивным микозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2006; 38.
8. Mansoni P., Stolfi I., Pagni I., et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N. Engl. J Med.* 2007; 356: 2483–95.
9. Benjamin D.K., DeLong E.R., Steinbach W.J., et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112 (3): 543–7.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

12-й Международный конгресс по детской гепатологии, гастроэнтерологии и питанию

22–25 сентября 2009 г.

Шарм Эль-Шейх, Египет

Оргкомитет: Mortada El-Shabrawi

Телефон: 20-123-133-705

Факс: 20-237-619-012

E-mail: mortada_elshabrawi@yahoo.com

8-й Международный конгресс по эндокринологии и метаболизму

27–30 октября 2009 г.

Тегеран, Иран

Оргкомитет: Dr.H.Delshad

Телефон: 98-2-122-418-931

Факс: 98-2-122-418-931

E-mail: info@endocrine.ac.ir