

Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** новонароджені, грибкові інфекції, кандидоз, аспергильоз, діагностика, лікування, профілактика.**Резюме.** Представлено сучасні погляди на питання діагностики, лікування і профілактики мікозів у новонароджених, які пропонується покласти у основу клінічної настанови.

Грибкові інфекції – важливий чинник захворюваності і смертності у новонароджених і дітей раннього віку. Ці інфекції потребують тривалого і важкого лікування, важко діагностуються, а наслідки критично залежать від своєчасності початку відповідної протигрибової терапії і відновлення імунного захисту організму.

Останніми роками через зміни в підходах у сфері високотехнологічного виходжування спостерігається зміна видового різноманіття серед дріжджових грибів. Значні коливання показників смертності та захворюваності на грибові інфекції серед новонароджених пов'язані з не тільки з різними практиками у відділеннях, але й з різними діагностичними можливостями [7, 8, 13, 16].

Підходи до стандартизації визначення мікозів. З метою стандартизації діагностики, лікування, уніфікації тактичних клінічних підходів у 2012 році був запропонований консенсус поєднаних груп європейської організації з вивчення і лікування раку/інвазивних грибових інфекцій та гру-

пи з вивчення мікозів Національного інституту алергології та інфекційних хвороб (EORTC/MSG) [11, 12, 30, 34, 38].

За консенсусом визначення грибової інфекції включає 3 рівня вірогідності діагнозу мікозу: можлива, вірогідна та доказана грибова інфекція. Доказана грибова інфекція потребує підтвердження грибків гістологічними, цитологічними методами, зразками культури у тканинах або у інших біологічних середовищах. Діагноз можливої та вірогідної грибової інфекції базується на 3 елементах: факторах ризику з боку організму хазяїна, мікологічних доказах та клінічних ознаках [12, 37]. Вище наведені рекомендації відносно пліснявих грибів, кандидозу та ендемічних мікозів схвалені на Міждисциплінарній щорічній конференції з антимікробних сполук та хіміотерапії сумісно з US Food and Drug Administration (FDA) [12, 37]. Також у консенсусі зазначено систему для визначення ступеня точності методу визначення біомаркерів (табл.1).

Таблиця 1

Ступінь точності методів визначення біомаркерів мікозів

Точність	
Висока ступінь рекомендацій	Точність методу більше, ніж у 70% випадків
Рекомендовано	Точність методу у 50-70% випадків (прийнятна кількість)
Не рекомендовано	Точність методу менше 50% випадків
Немає рекомендацій	Дані відсутні
Точність методу визначена як: (число істинно позитивних + число істинно негативних) поділено на (число істинно позитивних + хибно позитивних + хибно негативних + істинно негативних)	

У структурі рекомендацій ESCMID існує дві незалежні системи оцінки доказів: сила рекомендацій та якість доказів (за прийнятими рівнями доказовості) (табл.2) [37].

Біологія грибів. Гриби є всюдисущими еукаріотними гетеротрофними спороутворюючими організмами, які живуть як оточуючі сапрофіти або симбіонти. Морфологічно вони поділяються на дріжджі (одноклітинні організми) і плісняви (багатоклітинні). Більшість грибів існують у морфологічній організації або як дріжджі, або плісняви. Однак відомі види диморфних грибів, які можуть існувати у двох формах залежно від температури

і субстрату, на якому вони розвиваються [1, 34].

У залежності від патогенетичної ролі гриби розподіляються на первинні патогени (диморфні *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*), які можуть інфікувати імуноскомпрометованих людей та є ендемічними для певних країн, та опортуністичні патогени (дріжджі і плісняви: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp, *Aspergillus* spp, *Zygomycetes*, *Fusarium* spp.), які можуть пошкоджувати організм хазяїна за певних умов.

Визначення мікозів. Відповідно локалізації інфекції й ступеню втягнення тканин гриби можуть викликати поверхневі, шкіряні, підшкірні та

глибокі мікози. Поверхневі мікози обмежені stratum corneum з розвитком локальної запальної відповіді на дію кератокінази гриба. Шкірні інфекції втягують зовнішні покриви і їх додатки. Підшкірні мікози розвиваються у підшкірних тканинах, зазвичай у місті травматичного пошкодження. Глибокі інфекції втягують системи і органи, стимулюючи генералізовану імунну відповідь [11, 16, 40]. Інвазивні мікози – це глибока грибова інфекція з предомінантною інвазією у глибокі тканини при відсутності дисемінації через кров. Дисеміновані мікози – це глибока грибова інфекція з розповсюдженням через кров і лімфу та втягненням у процес численних органів і систем, які не контактують друг з другом. Системні мікози – це глибокі грибові інфекції, які обмежені

одним органом або одною функціональною системою та занесені плинном крові [1, 30, 32, 36].

Мікози можуть бути екзогенними або ендогенними. Плісняви природно живуть у навколишньому середовищі, тому вони завжди викликають екзогенну інфекцію і поширюються повітряним (інгаляційним) шляхом. Цей вид інфекції залежить від ступеня контамінації навколишнього середовища. Ендогенні дріжджі колонізують слизові і при певних несприятливих для хазяїна умовах викликають хворобу. Екзогенні дріжджі є симбіонтами шкіри, вони потрапляють в організм через шкіру при парентеральному харчуванні або за наявності внутрішньосудинних катетерів, які інфікуються руками медичних працівників [1, 16, 31].

Таблиця 2

Система оцінки доказів

Ступінь сили рекомендацій	Визначення
A	Сурово підтримується для використання
B	Помірно підтримується для використання
C	Мінімально підтримується
D	Не рекомендує для використання
Ступінь якості доказів	Визначення рівнів
I	Докази принаймні від 1 рандомізованого контрольованого дослідження
II	Докази принаймні від 1 добре організованого клінічного дослідження без рандомізації; або при когортному дослідженні, або при випадок-аналізуємому дослідженні (краще більше 1 центру); або серії у часі, або авторські результати неконтрольованих експериментів
III	Докази за думкою поважних авторів, засновані на клінічних експериментах, описових дослідженнях випадків, звітах експертних комітетів

Патогенез (рис.1). Мікоз може розглядатися як первинний запальний процес, так і як ускладнення первинної інфекції. Патогенез залежить від трансмісії в організм, колонізації та пенетрації через епітеліальні бар'єри в результаті дисемінації [13, 19]. Основним механізмом розповсюдження грибків є адгезія патогену на поверхні слизової оболонки і шкіри. Чисельні екзоферменти грибів забезпечують адгезію гриба та інвазію у глибинні структури. Десквамований епітелій з нитями грибів створює грибні кулі, які можуть перекривати порожні органи і порушувати їх функцію. Скупчення нейтрофільних гранулоцитів навколо елементів гриба, які не здатні фагоцитувати їх нитчасті форми, перетворюються на мікроабсцеси. Макрофаги індукують клітинний ланцюг імунітету із сенсibiliзацією Т-лімфоцитів і продукуванням лімфокінів. Таким чином формуються мікотичні гранульоми – характерні ознаки грибового процесу, який розвивається в умовах гіперчутливості уповільненого типу.

Трансмісія. Інфекція може передаватися вертикально від матері або горизонтально від медичних працівників/лікарняне обладнання (рис.1). *C. albicans* та *C. parapsilosis* можуть виживати на склі протягом 3 днів, у подряпинах на сталених

інструментах – 14 днів, на тканині – 14 днів та більше. Можливий і ретроградний шлях контамінації препаратів через повторне використання шприців для інфузійної терапії.

Колонізація. У 30-60% новонароджених грибки колонізують шкіру, ШКТ, нижні статеві шляхи, ділянку промежини та крайню плоть. Тяжка колонізація визначається, як $8 \cdot 10^6$ колоній-утворюючих одиниць/г випорожнень (КУО/г). Адгезія та повільний ріст грибів забезпечує здатність колонізувати та розповсюдитися у кровообіг або тканини тіла до появи клінічних ознак і симптомів інфекції. Дослідженнями доказано, що дріжджова форма є критично важливою для адгезії та дисемінації, а нитчаста обумовлює вірулентність та паренхімальну деструкцію.

Фактори ризику розвитку мікозів розподіляють на імунологічні (функціональні дефекти фагоцитів, порушення функції Т-лімфоцитів) і неімунологічні (катетери, інвазивні ШВЛ, значна колонізація, антибіотикотерапія, парентеральне харчування, хірургічні втручання) (рис.1) [13, 19, 30, 32, 36]. Всі новонароджені відносно імуноскомпроментовані, що пов'язано з незрілістю імунної системи: недостатністю антитіл, системи комплементу, нейтрофілів, особливостями анатомічних бар'єрів.

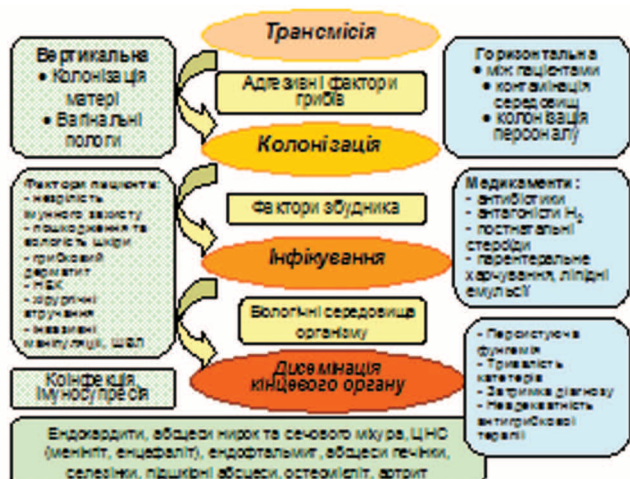


Рис.1. Патогенез розвитку мікозів у новонароджених (за Kaufman and Fairchild, 2004).

У передчасно народжених дітей значно знижений рівень циркулюючих материнських IgG завдяки недостатній трансплацентарній передачі. Особливостями нейтрофілів є зниження хемотаксису, здатності до деформації та фагоцитозу, недостатність накопиченого пулу клітин.

Діагностика грибкових інфекцій (загальний огляд методів) (рис.2). Однією з найбільших проблем мікозів лишається ранній початок ефективної протигрибкової терапії для покращення наслідків, особливо при глибоких мікозах. Основними завданнями сучасної мікології є впровадження швидких ідентифікаційних тестів для крові та біологічних середовищ, розробка точних тестів антигрибкової чутливості, адаптація експериментальних технологій ідентифікації грибів у клініку [13].

Мікроскопічні та культуральні дослідження лишаються золотим стандартом мікологічного

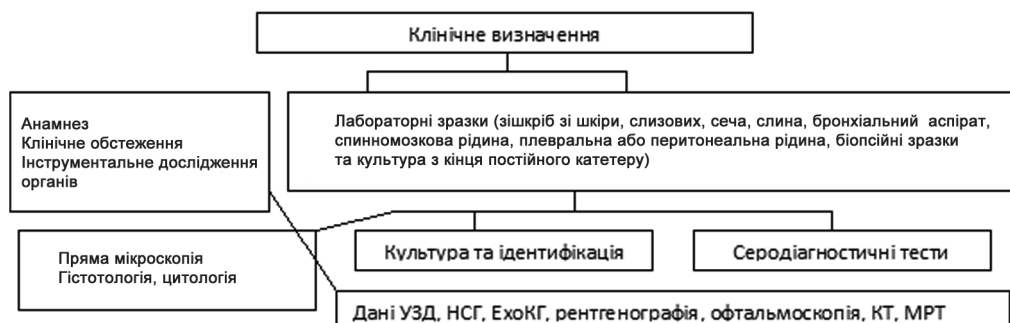


Рис.2. Алгоритм діагнозу системних грибкових інфекцій.

діагнозу. У той самий час у новонароджених з грибковими інфекціями позитивна культура крові виявляється тільки у 24-60% дітей, а грибкові колонії ростуть повільно [1, 11].

Створення серодіагностичних систем засновано на знаннях про будову грибкової клітини (рис. 3) [13, 34]. Більшість грибів створює біофільми – структуровані грибкові угруповання, які вбудовуються у екстрацелюлярний матрикс, що секретується збудниками. Зовнішня поверхнева пластинка стінки кандидозної клітини складається з манопротейну, який є головним поверхневим антигеном і складає 38-40% маси клітинної стінки. Для аспергил зовнішній антиген представлений галактоманом (галактомано-протеїном). Фібрилярні (волокнисті) полісахариди клітинної стінки представлені: ss-(1,6)-D-глюканом (поверхневий шар), ss-(1,3)-D-глюканом (глибокий шар). У глибині клітинної стінки знаходиться мікрокристалічний рукав хітину (2-6% маси клітинної стінки), який являє базу для фіксації глюканів з утворенням лесоподібної клітинної стінки.

Терапевтичні підходи до лікування мікозів. Антигрибкові агенти використовують за 4 сценаріями: для профілактики у пацієнтів високого ризику, попереджуюча терапія при позитивних тестах з відсутністю клінічних ознак, емпірична терапія за наявності клінічних ознак мікозу без

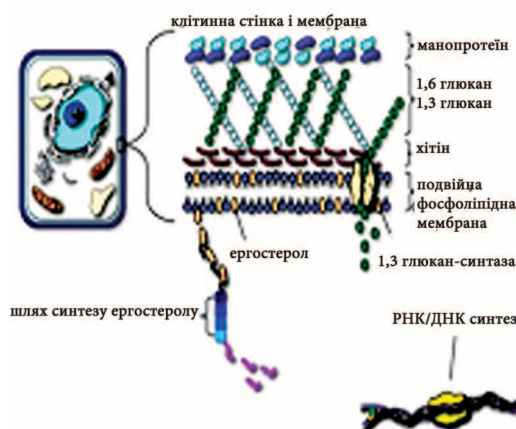


Рис.3. Будова грибкової клітини, як розуміння діагностичних маркерів мікозів та терапевтичного впливу.

мікологічно уточненого діагнозу, терапія остаточного діагнозу [9, 16, 17, 20, 22, 30, 35].

Існує чотири головних групи протигрибкових препаратів: полієни, азоли, флуоропірімідини і ехінокандіни [1, 35, 38, 39].

Полієни – антигрибкові сполуки з широким спектром активності проти більшості дріжджів та плісняв [30, 32]. Препарати з'єднуються з ергостеролом клітинної мембрани та формують трансмембранні канали, підвищуючи їх про-

никність та витікання цитоплазматичних компонентів, що призводить до загибелі клітин (рис. 4). Цей клас включає ністатин і амфотерицин В (АМВ). Ністатин використовують для лікування шкіряних, вагінальних, слизових інфекцій, викликаних *Candida spp.* і може призначатися орально і місцево [3, 5]. АМВ існує у формі дезоксихолату і у трьох ліпідних формах: АМВ ліпідний комплекс (АМВ ЛК), колоїдна дисперсія (АМВК) і ліпосомальна форма (л-АМВ) [2, 10, 16, 21]. Ліпідні формули призначені для пацієнтів з інвазивними мікозами при резистентності до АМВ або при виражених реакціях нефро/гепатотоксичності. АМВ у дозі 1 мг/кг на добу протягом 3 тижнів рекомендований для новонароджених з дисемінованим кандидозом [16, 17]. При локальних ураженнях органів терапію продовжують до 4-12 тижнів до санації культур крові та нормалізації результатів візуальних досліджень. л-АМВ призначається у дозі 3-5 мг/кг на добу. Ліпідні формули АМВ у дітей часто використовується як перша лінія терапії при інвазивних аспергильозах, кандидозах і зигомикозах [16]. Необхідний моніторинг сироваткового калію, магнію, кретиніну, печінкових ферментів та формули крові.

Азоли мають фунгостатичну активність проти більшості дріжджів та волокнистих грибів. Азоли діють через пригнічення 14 α -стерол-деметилазу цитохром-Р450-залежної конверсії ланостеролу у ергостерол, що призводить до втрати властивостей мембран та гальмування клітинного росту та реплікації (рис.4). Цей клас протигрибкових препаратів найбільш часто використовуються у педіатрії й неонатології [4, 5, 9, 16, 33, 35]. Азоли, які використовуються для лікування інвазивних мікозів, це: флуконазол, інтраконазол, посаконазол, вориконазол (для дітей старше 2 років).

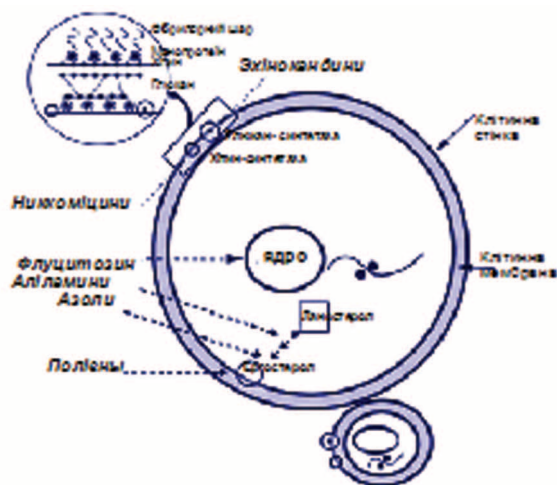


Рис.4. Клітинні структури-мішені для протигрибкових препаратів

Спектр дії флуконазолу, який представляє першу генерацію азолів, включає *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* та *Trichosporon*, але не

Aspergillus spp.. *C. krusei* в меншій мірі чутлива, а *C. Glabrata* у дійсності резистентна до нього. Флуконазол має тривалий період напіввиведення з дуже високим рівнем, який досягається у крові, спинномозковій рідині, тканинах мозку, печінки, селезінки та, особливо, у нирках, через які екскретується у сечу. Як препарат першої лінії при підозрі на грибовий сепсис, флуконазол обмежений низькою активністю проти non-albicans типів кандиди у порівнянні з амфотерицином В. При дозуванні флуконазолу по 6 мг/кг у крові досягається терапевтичний рівень для більшості збудників кандидозу. Доза у 12 мг/кг на добу протягом перших 90 днів необхідна для оптимального сироваткового рівня при тяжких інвазивних кандидозах [19, 33].

Новими препаратами групи азолів II покоління є вориконазол (Pfizer Inc.) і равуконазол (Bristol-Myers Squibb) - деривати флуконазола, позаконазол (Schering-Plough) і альбаконазол (Uriah) - похідні інтраконазола [14, 35]. Препарати мають високу біодоступність, широкий спектр антигрибкової дії, випускаються у формах для внутрішнього прийому та парентерального введення, але не існує одностаїних доказових даних стосовно можливостей призначення та дозування у новонароджених залежно від маси тіла і форми захворювання.

Клас флуоропіримідинів представлений лише 5-флуоро-цитозином – фтористим аналогом цитозину, який пригнічує біосинтез РНК і ДНК [1]. У глибоко недоношених новонароджених він має здатність накопичуватися у плазмі до дуже високих концентрацій через недостатню ренальну функцію, тому необхідно ретельно контролювати його концентрацію у плазмі. Через швидкий розвиток резистентності препарат практично ніколи не призначається у монотерапії. У комбінації з АМВ або з ліпосомальним АМВ рекомендований для лікування кандидозних інфекцій, в особливості при кандидозному менінгіті – інфекції, викликаній певними типами *Candida non-albicans* [9, 30, 37]. Більшість потенційної токсичності пов'язана з інтолерантністю шлунково-кишкового тракту та гемопоетичною токсичністю. Доза складає 100 мг/кг на добу у 4 поділених дози.

Ехінокандіни – клас нових антимікотиків, які діють через унікальний грибовий специфічний механізм – пригнічення синтезу 1,3- β -D-глюкану (ключового структурного компоненту клітинної стінки грибів) [9, 16]. 1,3- β -D-глюкан відсутній у клітинах ссавців, тому ехінокандіни мають мінімальну частоту побічних ефектів та добре переносяться. Профіль безпеки – надзвичайний. Ехінокандіни діють фунгіцидно проти більшості патогенних *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, але неактивні проти *Fusarium spp.*, *Zygomycetes*, *Cryptococcus neoformans*. У ехінокандінів відсутня перехресна резистентність з азолами та полієнами. Група ехінокандінів представлена трьома препаратами: каспофунгіном (MSD), мікафунгі-

ном (Fujisawa) і анідулафунгіном (Vicuron), які не є фундаментально різними за спектром дії, фармакокінетикою, безпекою та антигрибковою активністю. Ехінокандіни показано призначати у випадках неонатального кандидозу за наявності резистентності або токсичного впливу флуконазолу або АМВ [30]. Мікафунгін є препаратом, дозволеним ЕМА (European Medicines Agency) для терапії першої лінії при інвазивних або орофарингеальних кандидозах новонароджених та для профілактики [15, 22, 27]. Мікафунгін має більш короткий період напіввиведення і вищий кліренс у новонароджених у порівнянні з більш старшими дітьми. Дозується мікафунгін по 2-4-10 мг/кг на добу [32, 35, 37, 39, 40].

Додаткова терапія мікозів гранулоцити колоніє-стимулюючим фактором, іншими колоніє-стимулюючими факторами, імуноглобулінами не рекомендована через відсутність достатніх доказів її ефективності [31, 34, 37].

Кандидоз у новонароджених. Назва виду походить від латини «Candidus», що означало «сяючий білий» та призначалося до гладеньких виблискуючих білих колоній, які дріжджі формують у проміжних культурах. Загальна інформація: колонізація часто асимптомна; контамінація стерильних у нормі місць рідка; інвазивні або слизово-мукозні захворювання асоціюються з імунним дефіцитом; елементи грибка особливо стійки та персистують у біологічних середовищах.

Фактори ризику розвитку кандидозу у новонароджених співпадають із загальними для мікозів (рис. 1) [7, 8].

Клініко-анатомічна класифікація кандидозних уражень [11, 16].

I. Поверхневі ураження шкіри і слизових.

II. Ізольовані ураження органів чуття (очі, вуха).

III. Ураження ранових поверхонь і травмованих тканин.

IV. Вісцеральні (глибокі) ураження:

■ ізольовані глибокі ураження

■ генералізовані форми: септицемія, септичний ендокардит, кандидозна септикопемія з численними вогнищами ураження, кандидозний хроніосепсис, внутрішньоутробний генералізований кандидоз новонароджених.

За часом розвитку розрізняють вроджений кандидоз (розвивається в перші 6 днів життя) та набутий (розвивається після 6 доби життя).

За МКБ-Х визначають: P37.5 Кандидоз новонародженого. Також додатково шифруються локальні ураження за класом B37.

За сучасними поглядами кандидоз може виникати за двома різними механізмами патогенезу: інвазивним та неінвазивним [8, 11]. Інвазивний кандидоз обумовлений укоріненням нитчастої форми гриба у тканини з проходженням етапів адгезії до епітеліоцитів, інвазії у епітеліальні шари, потім за базальну мембрану та лимфогенної дисемінації (ураження вісцеральних ор-

ганів). Неінвазивний кандидоз реалізується без трансформації гриба у нитчасту форму, а лише за рахунок проліферації у просвіті кишечника. Розвиток і поєднання мікст-інфекції у імуноскомпроментованої дитини, резорбція продуктів аномальної ферментації харчових речовин та метаболітів грибів прискорює розвиток кандидозу.

Інвазивний кандидоз – частково збіжний стан: катетер-асоційована кандидемія (первинна інфекція катетера), гострий дисемінований кандидоз (може виникати з катетера, але розноситься в органи), кандидоз внутрішніх органів (як наслідок кандидемії, рідко – внесений при хірургічному втручанні), хронічний кандидоз (кандидоз печінки та селезінки – синдром, асоційований з пролонгованою імуносупресією, типово виглядає при УЗД/КТ, але не пов'язаний з нейтропенією, культура крові рідко позитивна, тестування на антигени доцільне) [11, 16]. Катетер-асоційований кандидоз найчастіше викликається *S. albicans*, але останніми роками прогресивно збільшується роль *S. parapsilosis*. Частота виявлення окремих типів кандиди при кандидозному сепсисі з культури крові протягом останніх років змінюється та на сьогоднішній день становить: *S. albicans* 63 %, *S. parapsilosis* 29 %, *S. tropicalis* ≤1 %, *S. glabrata* 6%, *S. krusei* ≤1 %, інші ≤ 2 %.

Клінічні критерії. Синдром, який надзвичайно притаманний для недоношених новонароджених – гематогенний кандидо-менінгоенцефалит, який виявляється у 15-20% дітей цієї когорти. Інвазивні локальні інфекції окремих органів розвиваються завдяки гематогенній дисемінації. Найбільш звичним є ураження очей, сечового тракту, серця, ЦНС, легень. Ознаки кандидемії у новонароджених (за частотою розвитку): тромбоцитопенія ≤100x10⁹/л – 84%; відношення незрілих до зрілих форм нейтрофілів 0,2 та вище – 77%; збільшення частоти апное/брадикардії – 63%; підвищення потреби у кисні – 56%; збільшення частоти потреби у ШВЛ – 52%; в'ялість та гіпотонія – 39%; симптоми з боку ШКТ – 30%; гіпотензія – 15%; гіперглікемія – 13%; метаболічний ацидоз – 11%; лейкоцитоз більше 20x10⁹/л – 3%; абсолютна кількість нейтрофілів менше 1,5x10⁹/л – 3%.

Для всмоктувальних поверхонь, які представлені циліндричним епітелієм, притаманні наступні патогенетичні ефекти резорбції ендотоксинів кандиди:

■ місцево подразнюючий (поліфекалія, абдомінальний синдром, флатуленція)

■ загально інтоксикаційний (млявість, больовий синдром, блідість та ін.)

■ сенсibiliзуючий (шкіряний свербіж, бронхо-обструктивний синдром та ін.)

■ імуносупресивний (клінічні і лабораторні ознаки імунodefіциту).

Інфекції сечового тракту діагностуються, якщо патоген у сечі, зібраної шляхом надлобкової аспірації, виділяється у кількості 10⁶ КУО/

мл при надлобковій аспірації та більше 107 КУО/мл при катетеризації [18]. Факторами ризику є вроджені аномалії нирок та сечового тракту, обструкція, сечовий стаз, наявність постійного сечового катетеру. УЗД є доцільним для виявлення будь-якої інфільтрації ренальної паренхіми, мигцетоми ниркової миски або грибкових мас у сечовому тракті.

Захворювання нижніх відділів респіраторної системи діагностується за наявності однієї з наступних ознак на рентгенограмі або при КТ – чітко окресленого ущільнення з/або без гало-ефекту, або із серповидним виглядом повітря, або з порожниною у тканині легені. Бронхоскопія може встановити трахеобронхіальне виразкове ураження, вузли, псевдомембрани і струпи [30].

Інфекція ЦНС. Менінгіти – найбільш загальне ураження нервової системи, зі зменшенням гестаційного віку частіше розвиваються абсцеси мозку, вентрикуліти, васкуліт та накопичення грибкових мас у субарахноїдальному просторі [7]. При дисемінованому кандидозі ЦНС втягується в процес у 10-64% випадків. Клінічні ознаки схожі на такі при бактеріальному менінгіті. Нормальна біохімія, чисельність клітин та прокрашування по Граму не виключають втягнення ЦНС через те, що запальна відповідь може бути загальмована, особливо у імунокомпроментованих дітей [30, 34, 37, 40].

Перитоніт. Ураження кишечника частіше розвивається у глибоко недоношених новонароджених з розвитком НЕК та локальною перфорацією кишечника, яка відбувається у 33% дітей. Інвазія грибків може проходити як безпосередньо завдяки ураженню слизової, так і завдяки простій колонізації на уражену гіпоксією стінку кишечника [11, 16, 34].

Ендофтальміт. Кандидозне ураження очей може проявлятися хоріорегінітом або ендофтальмітом. Частота розвитку від 6 до 50% у передчасно недоношених дітей. Непряма офтальмоскопія виявляє фокальні, виблискуючі, білі, інфільтративні, часто горбоподібні ураження ретини з нечіткими межами. Витікання склоподібного тіла відбувається рідко і виглядає як пухнастий білий м'яч (сніжка) у склоподібному тілі [6].

Остеоартикулярна інфекція. Остеомієліти та артрити при інвазивному кандидозі рідко виявляються ізольованими, це типово дисемінована інфекція. Ознаки та симптоми подібні до септичних артритів і остеомієлітів бактеріального генезу з набряком і зменшенням об'ємів рухів кінцівок. Грибкова інфекція підтверджується ізоляцією культури кандиди з синовіальної рідини або кісткового аспірату [11, 19].

Ендокардити. При ЕхоКГ у 15% дітей з інвазивними мікозами виявляються тромби або вегетації.

Гострий дисемінований кандидоз – принаймні одна клініко-інструментальна ознака після епізоду кандидемії протягом попередніх 2 тижнів: маленькі однакові абсцеси («очі бика») у печінці і/

або селезінці, прогресивна ретинальна ексудатія при офтальмологічному обстеженні з гемодинамічною нестабільністю, чисельні шкіряні та/або вісцеральні ураження. Призводить до високої частоти смертності [11].

Діагностика [11, 13, 16, 30, 32, 34, 40]. Кандидемія може бути визначена як присутність любых *Candida spp.* у крові. Отримання культури крові є есенціальним для доказаного діагнозу кандидемії. Число рекомендованих культур крові (КК) – 3 (2-4) з тотальним об'ємом 2-4 мл для дітей до 2000 г, 6 мл від 2000 г до 12 кг. Венепункція залишається технікою вибору. Тотальний об'єм збирається протягом однієї сесії за 30 хвилин з наступним кратним розподіленням у три аеробні та три анаеробні пробірки. У разі підозри на кандидемію рекомендований щоденний забір та інкубація принаймні протягом 5 днів. Дотримання рекомендацій забезпечує чутливість тесту 50-75%. Суворо рекомендовано ідентифікувати вид *Candida* для проведення відповідної терапії.

Комбіноване визначення ман-протеїну (кандидаману) є методом специфічного визначення *Candida spp.* у сироватці. Доведено їх ефективність з чутливістю та специфічністю відповідно 80% та 85%, що забезпечує точність 50-70% та високу негативну прогностичну значимість ($\geq 85\%$) для виключення інфекції. Обґрунтування застосування тесту – зменшення недозвального застосування антигрибкових препаратів для профілактики і емпіричного лікування. Визначення глюкану є пангрибковим діагностичним методом та внесено у діагностичні критерії. Чутливість тесту $\geq 60\%$ при перевищенні 80 пг/мл, специфічність $\geq 80\%$, негативна прогностична цінність $\geq 85\%$.

Рекомендовано проведення тестів з визначення чутливості до антигрибкових препаратів.

Загальні принципи профілактики кандидозу [16, 17]. Запобігання горизонтальній трансмісії є першорядним завданням і потребує суворих заходів інфекційного контролю [19]. Лікування материнського вагініту до пологів може попередити неонатальну колонізацію. Рациональне використання антибіотиків широкого спектру дії і центральних венозних катетерів є важливим. Запропоновано три профілактичні стратегії у недоношених новонароджених: оральне використання антигрибкових препаратів, що не всмоктуються, (ністатин 1 мл /100 000 од/мл/ кожні 8 годин протягом періоду ризику (В-II), потенційна проблема – розвиток НЕК (В-II) [3, 5]; призначення лактобактерій з третьої доби життя до кінця шостого тижня або виписки з ВІТ (В-II) [25] та лактоферину 100 мг/добу [24]; призначення флюконазолу (в/в, орально) 3 мг/кг двічі на тиждень, що на 91% зменшує частоту розвитку інвазивного кандидозу у дітей менше 1000 г (В-II) [5, 23, 35, 37].

Рекомендаціями Американської Академії педіатрів з профілактики кандидозу до групи

найвищого ризику з розвитку інвазивного кандидозу, окрім недоношених дітей з масою тіла менше 1000 г та менше 28 тижнів гестаційного віку, віднесено також недоношених та доношених немовлят із захворюваннями ШКТ (НЕК, локальна кишкова перфорація, ускладнені випадки гастрошизису, омфалоцеле, кишкової атрезії, хвороби Гіршпрунга), і/або які не отримували або не отримуватимуть ентеральне харчування більше 7 діб; дітей з масою тіла 1000-1500 г з грам-негативною інфекцією та лікуванням цефалоспоринами III-IV генерації [32].

Загальні принципи лікування інвазивного кандидозу: Амфотерицин В деоксихолат 1 мг/кг/добу (В-II) [2, 16, 30]. Ліпосомальний амфотерицин В 2,5-7,0 мг/кг/добу (В-II) [21]. Ліпідний комплекс амфотерицину В 2,5-5,0 мг/кг/добу внутрішньовенно (С-II) [2, 21]. Азоли (флуконазол 12 мг/кг з наступною дозою навантаження 25 мг/кг (В-II) [33]. Ехінокандіни (мікафунгін 4-10 мг/кг/добу (В-II) [15, 16, 22, 27]; каспофунгін 25 мг/м²/добу (С-II) [30, 35, 39].

Інвазивний аспергильоз. Аспергильоз – рідкісне захворювання у новонароджених, яке асоціюється з високою захворюваністю і смертністю [1, 13, 31, 34]. Для новонароджених трансмісія здійснюється повітряними спорами. Вхідними шляхами є респіраторний тракт, шкіра або центральні венозні катетери. Частота виявлення окремих видів: *A.fumigatus* 70%, *A.flavus* 15%, *A. terreus* 5%, *A. niger* 7%. *A.fumigatus* є найбільшим патогеном, терmostійкий, спори наявні як у лікарняних приміщеннях, так і поза ними, розвивається тільки за умов імуносупресії. Трансмісія відбувається респіраторним шляхом, зсіданням на ушкоджену шкіру, penetраційні ушкодження.

Шифр за МКБ-Х: В44 Аспергильоз, В44.0 Інвазивний легеневий аспергильоз, В44.1 Інші форми легеневого аспергильозу, В44.2 Тонзиллярний аспергильоз, В44.7 Дисемінований аспергильоз.

Вісцеральні форми аспергильозу поділяють на бронхолегеневі, мозкові, шлунково-кишкові, сечостатеві та генералізовані [31]. Легені найбільш часто уражаються аспергильозом у вигляді бронхопневмонії і так званої аспергильоми, яка являє собою шароподібне розростання гриба у порожнині легені та має щільну стінку. Риносинусит у немовлят найменш часто виникає, на відміну від дорослого населення. Первинно шкірний аспергильоз розвивається за наявності постійного катетера для проведення парентерального харчування. У новонароджених дітей воротами інфекції частіше є легені, на відміну від кандидозу, який розвивається переважно через інвазію у ШКТ.

Діагностика [12, 13]. Аспергильоз рідко виявляється у культурах крові. Підтвердження культуральним методом є важливим для диференціальної діагностики з іншими волокнистими грибами (фузаріоз). Отримання культури з бронхо-альвеолярного аспірату, плевральної або

спинномозкової рідини – стандартні обов'язкові процедури при підозрі на аспергильоз. Пряма мікроскопія дозволяє виявити характерні кутові дихотомічні розгалуження гіф. Експерти зауважують, що негативні результати цитологічних досліджень, клінічного обстеження, прямих мазків та культури не є приводом виключити аспергильоз, особливо у пацієнтів, які отримували системну антигрибкову терапію. Рекомендований галактоман-тест у біологічних середовищах методом подвійного сандвічу ELISA (EIA, Platella®) з чутливістю 89%, специфічністю 92% є підтвердженням діагнозу. Маркером наявності мікозу також є глюкан-тест.

Терапевтичні підходи. Інвазивний пульмональний аспергильоз. Ранній початок антигрибкової терапії при підозрі на аспергильоз є виправданим, поки проводяться діагностичні заходи (А-I) [10]. Первинна терапія амфотерицином В деоксихолатом не рекомендована через кращий ефект та менші токсичні наслідки при лікуванні воріконазолом (А-I). Але застосування воріконазолом обмежено віком 2 роки, дозування для немовлят та новонароджених не уточнено [31, 38]. Рекомендовано розпочинати з дози насичення 6 мг/кг кожні 12 години 2 дози, підтримуюча доза – 4 мг/кг 2 рази на добу. Для дітей запропоновано вищу дозу у 7 мг/кг на добу для досягнення концентрації в плазмі, подібної до дорослих [39]. Альтернативною терапією може бути ліпосомальний АМВ у дозі 3 мг/кг на добу (А-I) [10, 38]. Для рятувальної терапії застосовують ліпідний АМВ (А-II), посаконазол (В-II), інтраконазол (В-II), мікафунгін (В-II), але діагноз повинен бути підтверджений [20, 38]. Тривалість антигрибкової терапії не визначена. Загальною рекомендацією є тривалість 6-12 тижнів. Зменшення галактоманемії до нормального рівня не є достатнім доказом для припинення антигрибкового лікування (В-III). Новими відкритими порівняльними дослідженнями продемонстрована ефективність ехінокандінів при рефрактерності аспергильозу ЦНС до АМВ. (А-II) [27].

Першочерговим для успішного лікування є подолання імуносупресії (у т.ч., зменшення дози кортикостероїдів). Хірургічне лікування з резекцією інфікованих тканин може бути корисним (В-III).

Профілактика інвазивного аспергильозу. Превентивні заходи є вирішальними та включають фільтрацію вентиляційних систем та боротьбу з пилом, особливо під час лікарняних відбудов (А-I). Високоєфективні специфічні повітряні фільтри відмінно очищують від переважної більшості грибів. ВІТ повинні продовжувати наглядові програми для плісняв, які є добрими превентивними заходами [31, 35].

Висновки

Не дивлячись на розвиток діагностичних можливостей та озброєння протигрибковими препаратами, широку профілактику у групах високого ризику, мікози залишаються проблемою у ново-

народжених, особливо при утрудненій діагностиці та менеджменті. Подальші надії медичної науки спрямовані на отримання нових інструментів впливу на стан імунної системи немовлят та розробку систем контролю за опортуністич-

ними інфекціями. Увага сучасної медичної мікології сконцентрована на ранній ініціації проти-грибкової терапії для покращання наслідків, що есенціально залежить від швидкої та відповідної етіологічної діагностики.

Література

1. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов: Учебное пособие/Н.Н.Климко.-С.-Петербург, 2008.-196с..
2. Adler-Shohet F. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis/F.Adler-Shohet, H. Waskin, J.Lieberman//Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.-2001.-Vol.84(2).-P.131-133.
3. Austin N. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants (Review)/N. Austin, B. Darlow, W. McGuire//The Cochrane Collaboration: Published by J. Wiley & Sons, Ltd.-2013.-31p.
4. Austin N. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Review)/N. Austin, W. Mc Guire//The Cochrane Collaboration: Published by J. Wiley & Sons, Ltd.-2013.-36p.
5. Aydemir C. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants/Aydemir C., Oguz S.S., Dizdar E.A. [et al.]//Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.-2010.-Vol. 96.-P.164-168;
6. Baley J.E. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection/Baley J.E., Ellis F.J. //Semin. Perinatol.-2003.-Vol.27(5).-P.401-405.
7. Bendel C.M. Candidiasis /C.M Bendel. . In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant/ Remington JS (Ed.). Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2010.-1055p.
8. Benjamin D.K. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network/Benjamin D.K., Stoll B.J., Gantz M.G. [et al.]//Pediatrics.-2010.-Vol.126(4).-P.865-873.
9. Clerihew L. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection (Review)/L. Clerihew, W. Mc Guire//The Cochrane Collaboration: Published by J. Wiley & Sons, Ltd.-2012.-13p.
10. Cornely O.A. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial)/ Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. [et al.]// Clin Infect Dis.-2007; 44:1289-97.
11. Cuenca-Estrella M. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures/M. Cuenca-Estrella [et al.] for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG) //Clinical Microbiology and Infection.-2012.-Vol.18(Suppl.7).-P.9-18.
12. De Pauw B. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group/ De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A. [et al.]//Clin. Infect. Dis.-2008.-Vol.46.-P.1813-1821.
13. Errol R. Fundamental medical mycology:Wiley-Blackwell,2012.-630p.
14. Herbrecht R. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis/R. Herbrecht, D.W.Denning, T.F. Patterson [et al.]//N Engl J Med.-2002.-Vol.347.-P.408-415.
15. Heresi G.P. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants/G.P. Heresi, D.R.Gerstmann, M.D. Reed [et al.]//Pediatr Infect Dis J.-2006.-Vol.25.-P.1110-1115.
16. Hope W. W. 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./Hope W. W. [et al.] // Clin Microbiol Infect.-2012.-Vol.18(Suppl.7).-P.38-52.
17. Hsieh E. Neonatal fungal infections: when to treat?/E. Hsieh, B. Smith, D.K. Benjamin//Early Hum Dev.-2012.-Vol.88(Suppl. 2).-P.6-10.
18. Karłowicz M.G. Candidal renal and urinary tract infection in neonates//Semin. Perinatol.-2003.-№27(5).-PP. 393-400
19. Kaufman D.A. Challenging issues in neonatal candidiasis//Curr Med Res Opin.-2010.-Vol.26(7).-P.1769-1778.
20. Kirby A. Recommendations for managing Aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature/A. Kirby, I. Hassan, J. Burnie//J Infect.-2006.-Vol.52.-P.405-414.
21. Linder N. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin b preparations/N. Linder, G. Klinger, I. Shalit [et al.]//JAntimicrob Chemother.-2003.-Vol.52.-P.663-667.
22. Manzoni P. The management of Candida infections in preterm neonates and the role of micafungin/P. Manzoni, D.K. Benjamin, W.Hope [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med.-2011.-Vol.24, Suppl. 2.-P.24-27.
23. Manzoni P. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates/P. Manzoni,

- I. Stolfi, L. Pugni [et al.]//N Engl J Med.-2007.-Vol.356.-P.2483–2495.
24. Manzoni P. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial/P. Manzoni, I. Stolfi, H. Messner [et al.]//Pediatrics.-2011.-Vol.129.-P.116–123.
25. Manzoni P. Oral supplementation with lactobacillus casei subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by Candida species in preterm neonates: a randomized study/P. Manzoni, M. Mostert, M. Leonessa [et al.]//Clin Infect Dis.-2006.-Vol.42.-P.1735–1742.
26. Martini A. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia/A. Martini, L. Gottin, N. Menestrina//J Infect.-2010.-Vol.60(6).-P.425-430.
27. Mikulska M. Current role of echinocandins in the management of invasive aspergillosis/M. Mikulska, C. Viscoli//Curr Infect Dis Rep.-2011.-Vol.13(6).-P.517-527.
28. Montagna M.T. Diagnostic Performance of 1,3-beta-D-Glucan in Neonatal and Paediatric Patients with Candidemia/M.T. Montagna, C. Coretti, G. Lovero [et al.]//Int.J.Mol.Sci.-2011.-Vol.12(9).-P.5871-5878.
29. Montagna M.T. Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients?/M.T. Montagna, C. Coretti, G.J. Caggiano//J Prev Med Hyg.-2011.-Vol.52(1).-P.38-39.
30. Pappas P.G. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America/P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D. Andes [et al.]//Clin. Infect. Dis.-2009.-Vol.48(5).-503–535.
31. Patterson T.F. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group/T.F. Patterson, W.R. Kirkpatrick, M. White [et al.]//Medicine (Baltimore).-2000.-Suppl.79.-P.250–260.
32. Pickering L.K. Pediatrics AAP. Candidiasis. In: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases/L.K. Pickering, C.J. Baker, D.W. Kimberlin, S.S. Long (Eds)//American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA,2012.-P.265–269.
33. Piper L. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants/L.Piper, P.B. Smith, C.P. Hornik [et al.]//Pediatr. Infect. Dis. J.30(5), 375–378(2011).
34. Richardson M. D. Fungal infection: diagnosis and management - 4thed/M.Richardson, D.W. Warnock (Eds). Blackwell Publishing Ltd,2012.-445p.
35. Richardson M.D. Therapeutic Guidelines in Systemic Fungal Infections.4thed./M.D. Richardson, B.L. Jones//Current Medical Literature,2007.-126p.
36. Thakre Rh. Systemic fungal infections – emerging infection in newborn//Journal of Neonatology.-2011.-Vol. 25, No.2.-PP.69-72.
37. Ullmann A.J. ESCMID: Diagnostic and Management Guideline for Candida Diseases 2012: Developing European Guidelines in Clinical Microbiology and Infectious Diseases/A.J.Ullmann, O.A. Cornely, J.P. Donnelly [et al.]//Clin Microbiol Infect.-2012.-Vol.18(Suppl 7)/-P.1–8.
38. Walsh T.J. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America/T.J.Walsh, J.E.Anaisie, D.W. Denning [et al.]// Clin Infect Dis.-2008.-№46, 327-370.
39. Young T.E. Neofax: A Manual of drugs used in neonatal care, 26th ed./T.E. Young, B. Mangum//Raleigh, North Carolina: Acorn Publishing, USA, 2013.- 334p.
40. Zaoutis T. Candidemia in children//Curr Med Res Opin.-2010.-Vol.26(7).-P.1761-1768.

ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТОЛОГИИ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Т.К. Знаменская, Т.В. Курилина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Представлены современные взгляды на вопросы диагностики, лечения и профилактики микозов у новорожденных, которые предлагается заложить в основу клинического протокола.

Ключевые слова: новорожденные, грибковые инфекции, кандидоз, аспергиллез, диагностика, лечение, профилактика.

FUNGAL INFECTIONS IN NEONATOLOGY – MODERN VIEW ON THE PROBLEM

T. Znamenska, T. Kurilina

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Modern views on diagnostics, treatment and prophylactics of mycosis in newborns which are proposed to lay in basis of clinical protocol are presented.

Keywords: newborns, fungal infections, candidosis, aspergillosis, diagnostics, treatment, prophylactics.