

ПУБЛИКАЦІЇ ESCMID 10.1111/1469-0691.12040

W. W. Hope¹⁺, E. Castagnola²⁺,
 A. H. Groll³⁺, E. Roilides⁴⁺, M. Akova⁵,
 M. C. Arendrup⁶, S. Arikian-Akdagli⁷,
 M. Bassetti⁸, J. Bille⁹, O. A. Cornely¹⁰,
 M. Cuenca-Estrella¹¹, J. P. Donnelly¹²,
 J. Garbino¹³, R. Herbrecht¹⁴, H. E. Jensen¹⁵,
 B. J. Kullberg¹², C. Lass-Flörl¹⁶,
 O. Lortholary^{17,18}, W. Meersseman¹⁹,
 G. Petrikos²⁰, M. D. Richardson²¹,
 P. E. Verweij¹², C. Viscoli²² and A. J. Ullmann²³
 for the ESCMID Fungal Infection Study
 Group (EFISG)

1) Отдел молекулярной и клинической фармакологии, Университет Ливерпуля, Ливерпуль L69 3GE, Великобритания. 2) Институт Гипатина Гаслини, Детская больница Генуи, Италия. 3) Отделение детской гематологии/онкологии, Центр трансплантации костного мозга, Детская больница университета Мюнстер, Германия. 4) Третье отделение педиатрии, Школа медицины университета Аристотеля, больница «Нироколатион», Салоники, Греция. 5) Отделение медицины, Школа медицины университета Хаджеттепе, Анкара, Турция. 6) «Statens Serum Institut», Копенгаген, Дания. 7) Отдел медицинской микробиологии, Школа медицины университета Хаджеттепе, Анкара, Турция. 8) Университетская больница Милосердия Санта-Мария, Удине, Италия. 9) Университетский Клинический центр Ваудойс, Лозанна, Швейцария. 10) Департамент внутренней медицины, Центр клинических испытаний Кельн, ZKS Кельн, VMBF 01KN1106, Центр комплексной онкологии СЮ «Кельн-Бонн», территориальный Институт усовершенствования по вопросам ответа на клеточный стресс и заболеваний, ассоциированных со старением, - (CECAD), Немецкий центр исследований в области инфекционных заболеваний, Университет Кельна, Кельн, Германия. 11) Национальный Институт Микробиологии имени короля Карлоса III, Мадрид, Испания. 12) Медицинский центр Университета Неймегена, Неймеген, Нидерланды. 13) Госпиталь университета Женевы, Женева, Швейцария. 14) Госпиталь Страсбургского университета, Страсбург, Франция. 15) Университет Копенгагена, Фредериксберг, Дания. 16) Отдел гигиены и медицинской микробиологии, Медицинский университет Инсбрука, Инсбрук, Австрия. 17) Институт исследования и лечения тропических болезней, Госпиталь Неккер-Энфант Маладес, АРНР, Центр инфектологии Неккер-Пастера, Университет Декарта (Париж) ИГУ Имеджин, Париж. 18) Институт Пастера, Национальный центр референтной микологии противогрибковых средств, микологических молекулярных соединений, CNRS UR43012, Париж, Франция. 19) Университетская больница Гештуйсберг, Левен, Бельгия. 20) Четвертая кафедра внутренних болезней, Национальный Афинский университет, Афины, Греция. 21)

Референтный центр микологии, Университетская больница Южного

ESCMID - Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)

Ключевые слова: противогрибковые средства, кандидоз (болезнь), дети, Европа, новорожденные

ДАННЫЕ ESCMID* (2012)
 ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
 ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ
 РОДА CANDIDA: ПРОФИЛАКТИКА
 И ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ
 ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ
 И ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ CANDIDA SPP.

Резюме. Инвазивные кандидозы (ИК) - относительно распространенное заболевание у новорожденных и детей; эти состояния связаны с высокой заболеваемостью и летальностью. Данное методическое руководство дает рекомендации для профилактики и лечения ИК у новорожденных и детей. Соответствующие лекарственные средства для профилактики ИК у новорожденных с высоким риском включают: флуконазол (А-I), нистатин (В-II) или лактоферрин ± *Lactobacillus* (В-II). Лечение ИК у новорожденных осложняется высокой вероятностью диссеминации инфекции, в том числе в центральную нервную систему. Потенциально могут быть использованы амфотерицин В дезоксихолат (В-II), липосомальный амфотерицин В (В-II), амфотерицин В липидный комплекс (АВLC) (С-II), флуконазол (В-II), микафунгин (В-II) и каспофунгин (С-II). Рекомендации по профилактике ИК у детей в значительной степени основаны на данных исследований, проведенных с участием взрослых больных, включая фармакокинетические исследования, а также на специальных моделях, построенных для детей. При аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут применяться флуконазол (А-I), вориконазол (А-I), микафунгин (А-I), итраконазол (В-II) и позаконазол (В-II). Для профилактики ИК у детей из других групп риска существуют аналогичные рекомендации. Рекомендации по лечению ИК у детей основываются на данных исследований у взрослых, включая исследования фармакокинетики. При этом могут быть использованы следующие антимикотики: амфотерицин В дезоксихолат (С-I), липосомальный амфотерицин В (А-I), АВLC (В-II), микафунгин (А-I), каспофунгин (А-I), анидулафунгин (В-II), флуконазол (В-I) и вориконазол (В-I).

Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 38-52

Соответствующие авторы: У.В. Хоуп, BMBS, FRACP, FRCPA, PhD, Антимикробная Фармакодинамика и терапия, Отдел молекулярной и клинической фармакологии, Университет Ливерпуля, 1.09 Шеррингтон Билдинг, Ливерпуль L69 3GE, Великобритания

Электронная почта: william.hope@liverpool.ac.uk

А.Дж. Ульман, доктор медицинских наук по инфекционным заболеваниям, кафедра внутренних болезней II, Университет Юлия-Максимилиана, Обердюрбахер Стрит 6, 97080 Вюрцбург, Германия

Электронная почта: andrew.ullmann@uni-wuerzburg.de

Это руководство (директива) было частично представлено на ECCMID 2011 года.

* Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям.

+Члены подгруппы комитета основном, ответственно за этой рукописи.

© 2012 Авторы

Клиническая микробиология и инфекции ©2012 Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней.

СМІ Хоуп и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, вызванных Candida 2012 39

Введение

В данном документе разработан процесс определения терапевтических рекомендаций в соответствии с правилами и руководствами по педиатрии, принятыми Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [1, 2]. ЕМА «исповедует» относительно прагматичный подход к вопросам лицензирования лекарственных средств для новорожденных и детей. Обычно ЕМА считает правомерной экстраполяцию данных по эффективности из исследований с участием взрослых больных на детскую популяцию или от детей старшего возраста на детей младшего возраста при выполнении нижеследующих условий: (I) лекарственное средство будет использоваться по тем же показаниям; (II) течение болезни или показатель целевой чувствительности схожи; и (III) исход терапии, вероятно, будет сопоставим [1,2].

Фармакокинетические исследования и исследования безопасности лекарственных средств, проведенные у детей всех возрастных групп, могут дать врачам адекватную информацию по выбору детских доз, которые будут обеспечивать действие препарата аналогичное наблюдаемому у взрослых. В ситуациях, когда ожидается схожее течение заболевания или исход терапии, но соответствующая экспозиция препарата у взрослых неизвестна, фармакокинетические/фармакодинамические исследования в сочетании с оценкой безопасности и других показателей могут помочь избежать необходимости проведения трудновыполнимых клинических исследований эффективности [1]. Более сложные признаки заболевания, а также применение комбинации препаратов могут потребовать специальных исследований.

Схема классификации, используемая в

этой публикации, согласуется с принципами, разработанными для взрослых [141]. Тем не менее, имеются некоторые особенности, свойственные педиатрии. Группа экспертов рассмотрела трехуровневую классификацию для каждой из комбинаций препарат-синдром: (I) доказательства эффективности, которые в основном, но не всегда, получены на основании исследований у взрослых; (II) качество фармакокинетических данных и моделей, выполненных у новорожденных или детей, которые позволяют принять обоснованное решение о применении соответствующей схемы для конкретной популяции; и (III) специальные данные по безопасности получены у новорожденных или детей, которые подтверждают возможность использования данного лекарственного средства в конкретной популяции больных. Такой подход предназначен для облегчения оптимального выбора противогрибковой терапии для младенцев и детей с инвазивным кандидозом. Рекомендации не обязательно являются исчерпывающими. При выборе терапии лечащий врач должен также рассмотреть противопоказания, лекарственные взаимодействия и меры предосторожности, свойственные лекарственному средству. Кроме того, эти рекомендации должны применяться с учетом диагностических и терапевтических алгоритмов, конкретных случаев и местной грибковой эпидемиологии каждого учреждения. Также рекомендуется включение данных терапевтических принципов в стратегии стратификации риска, особенно для целей профилактики и эмпирической противогрибковой терапии.

Обзор синдромов и патогенеза инвазивного кандидоза в педиатрии Новорожденные

Инвазивный кандидоз (ИК) является распространенной и весьма серьезной инфекцией у недоношенных новорожденных [3]. Инвазивный кандидоз может быть представлен кандидемией, инфекциями мочевыводящих путей, а также протекать с вовлечением любого другого органа или ткани. Гематогенный кандидозный менингоэнцефалит (НСМЕ) встречается почти исключительно у недоношенных детей и представляет собой поражение центральной нервной системы (ЦНС) грибами рода *Candida*. Этот синдром составляет 15-20% случаев ИК и может способствовать увеличению летальности и возникновению отдаленных осложнений со стороны нервной системы [3, 4].

Группа факторов риска для развития ИК в отделении интенсивной терапии новорожденных (далее по тексту – «отделение интенсивной терапии») включает следующие состояния: преждевременные роды, наличие центрального венозного катетера, абдоминальная хирургия, некротический энтероколит (НЭК), терапия антибиотиками широкого спектра действия (например, цефалоспорины третьего поколения и

карбапенемы), парентеральное питание, антациды и интубация трахеи. Младенцы с меньшим сроком гестации имеют более высокие показатели заболеваемости ИК. Например, у новорожденных с гестационным возрастом 23-24, 25-27 и >28 недель ИК встречается с частотой 10-20%, 5-10% и <5% соответственно [5]). Чем ниже масса тела, тем выше частота ИК. Например, у новорожденных с массой тела при рождении < 750 г, 750-1000 г и > 1000 г ИК встречается с частотой > 10%, 5-10% и <5%, соответственно.

Candida albicans - наиболее частый вид *Candida*, вызывающий ИК у новорожденных [6, 7]. Возбудители *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и другие виды *Candida* встречаются реже. В отличие от взрослых, в отделениях интенсивной терапии новорожденных возбудители *Candida glabrata* и *Candida krusei* - нечастые причины ИК у младенцев.

Профилактика ИК у новорожденных (см. таблицу 1)

Общие принципы

Противогрибковая профилактика может быть приемлемой стратегией, особенно для пациентов с высоким риском грибковой инфекции (например, для детей с экстремально низкой массой тела при рождении [новорожденные с ELBW] [т.е. <1000 г]). Профилактика горизонтальной передачи инфекции в отделении интенсивной терапии имеет первостепенное значение и требует строгих мер инфекционного контроля [15]. Лечение вагинального кандидоза у матери до установления окончательного диагноза может предотвратить последующую колонизацию у новорожденных [15]. Рациональное использование антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспоринов третьего поколения и карбапенемов) и центральных венозных катетеров, вероятно, важно, хотя четких доказательств в поддержку данных мероприятий пока нет. Группа экспертов провела оценку трех подходов к профилактике ИК у недоношенных новорожденных: (I) пероральное применение невсасывающихся антимикотиков; (II) пероральное применение лактоферрина и препаратов, содержащих *Lactobacillus* и (III) внутривенное и пероральное введение флуконазола.

Невсасывающиеся противогрибковые средства

Невсасывающиеся противогрибковые средства используются для снижения нагрузки *Candida* в кишечнике и вероятности транслокации микроорганизма в кровотоки. Имеющиеся в настоящее время средства включают нистатин (суспензия по 1 мл, 100 000 ед/мл, каждые 8 ч, в период высокого риска) и миконазол, оральная гелевая форма 15 мг каждые 8 ч.

Существует достаточное количество данных, подтверждающих целесообразность применения нистатина у новорожденных с массой < 1500 г (B-II). Эта рекомендация основана на результатах рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнивали полезность орального

нистатина по сравнению с отсутствием назначения (или плацебо) для профилактики ИК [16, 17]. Последующий кокрановский обзор и мета-анализ показали, что на фоне перорального применения нистатина значительно снижается тяжесть ИК, но практически отсутствует влияние на летальность [18]. Еще два исследования были посвящены сравнению нистатина с флуконазолом [19, 20]. Хотя влияние нистатина на ИК является не однозначным (данные некоторых исследований [16, 17, 19] позволяют предположить, что использование невсасывающихся антимикотиков приводит к снижению колонизации (с 44 до 12%) и тяжести ИК (с 4-32 до 1,8-6%), в то время как другие источники это не подтверждают [20]), летальность на фоне такого лечения практически не снижалась, а долгосрочные результаты не оценивались. Потенциальное осложнение, связанное с использованием невсасывающихся антимикотиков - непреднамеренное повреждение очень хрупкого эпителия кишечника недоношенных детей с последующим развитием некротического энтероколита (НЭК). Присвоенный уровень надежности рекомендаций B-II отражает потенциальную озабоченность, связанную с риском НЭК, отсутствием общего влияния на летальность и методологические недостатки имеющихся исследований.

Миконазол является альтернативой невсасывающимся антимикотикам для профилактики ИК у новорожденных. Единственное исследование, в котором изучалась эффективность миконазола для профилактики кандидоза у младенцев, показало достоверное снижение ректальной колонизации *Candida*, однако влияния препарата на тяжесть ИК не отмечалось [21]. Учитывая потенциал для развития резистентности к азоловым антимикотикам, ограничивающей возможность последующего использования флуконазола, группа экспертов оценивает применение флуконазола на уровне D-II (не рекомендовано).

Введение препаратов *Lactobacillus* и лактоферрина

Введение препаратов *Lactobacillus casei* (штамм Rhamnosus) предназначено для предотвращения создания микробиологической ниши для возбудителя *Candida* spp. в кишечнике. Исследования перорального пробиотика, который вводят (106 колониеобразующих единиц в день) с третьего дня жизни до конца шестой недели жизни или до выписки из стационара (отделения интенсивной терапии), показывают, что этот подход препятствует кишечной колонизации возбудителей *Candida* spp., но практически не оказывает влияния на общую заболеваемость ИК [22]. Лактоферрин является альтернативным средством, которое может быть эффективным по механизму инактивирования инвазивного потенциала *Candida* spp. Введение бычьего лактоферрина (100 мг/сут), отдельно или в сочетании с *Lactobacillus rhamnosus* GG, значительно снижает

заболеваемость сепсисом (в том числе *Candida*) с поздним началом у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (VLBW, < 1500 г), [23]. Бычий лактоферрин не влияет на показатели колонизации *Candida*, но снижает заболеваемость ИК у недоношенных новорожденных (с VLBW) [24]. Группа экспертов считает целесообразным применение лактоферрина или сочетание лактоферрина с препаратом *Lactobacillus* (B-II).

Профилактика с использованием флуконазола

Эффективность и безопасность профилактики флуконазолом (внутривенно или перорально) подтверждается надежными данными. Проанализированы результаты пяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) [19, 25-28], восьми исследований с историческим контролем [29 - 36] и одного мета-анализа [37]. Авторы отмечают эффективность флуконазола для профилактики ИК у новорожденных. Результаты этих исследований показывают, что профилактика флуконазолом (3-6 мг/кг на 1 дозу внутривенно или перорально) два раза в неделю приводит к уменьшению колонизации *Candida* и 91%-ному снижению вероятности ИК у новорожденных < 1000 г. Также отмечается некоторое снижение летальности, которое, однако, не является статистически значимым (ОР 0,74 [ДИ 0,51-1,09]) [37, 38]. Потенциальные (теоретические) проблемы применения флуконазола включают в себя нейротоксичность и лекарственную резистентность. Тем не менее, в недавнем исследовании было показано отсутствие значимой токсичности «спустя 8-10 лет», а также низкую вероятность снижения чувствительности и первичной резистентности возбудителей *Candida spp.* в отделении интенсивной терапии [39]. Следует отметить, что исследования профилактического применения флуконазола проводились в отделениях интенсивной терапии новорожденных с относительно высоким уровнем ИК (например, > 12%). В большинстве отделений интенсивной терапии новорожденных частота ИК < 5% для новорожденных массой < 1000 г, а в некоторых достигнут показатель < 2% [40]. Потенциальные преимущества флуконазола для профилактики ИК могут быть не очевидны при низком уровне заболеваемости ИК.

Группа экспертов рекомендует профилактическое применение флуконазола в сочетании со стратегией определения факторов риска. Таким образом, флуконазол (3-6 мг/кг на одну дозу) два раза в неделю внутривенно или перорально рекомендуется назначать всем новорожденным массой < 1000 г в отделениях интенсивной терапии с относительно высокой частотой ИК (A-I). Для отделений интенсивной терапии новорожденных с более низкой частотой ИК (т.е. < 2%), решение о профилактическом применении флуконазола должно рассматриваться отдельно в каждом конкретном случае, в соответствии со стратегией

определения факторов риска (например, масса < 1000 г в сочетании с дополнительными факторами риска ИК: катетеризация центральных вен, введение цефалоспоринов третьего поколения или карбапенемов) (B-II).

Лечение ИК у новорожденных (см. табл. 2)

Общие принципы

Так как культуральное исследование стерильных в норме субстратов у новорожденных часто дает отрицательный результат, постановка окончательного диагноза «Инвазивный кандидоз» (ИК) может оказаться сложной задачей. [3]. При назначении антимикотической терапии может быть полезна информация о локальной эпидемиологии [6]. Любого недоношенного ребенка с микробиологическими или клиническими признаками инвазивного кандидоза следует считать заболевшим, что обуславливает необходимость тщательного клинического и инструментального обследования. В частности, исключить НСМЕ; при подозрении на НСМЕ необходимо назначить противогрибковую терапию, направленную на лечение ЦНС [41]. Существующие фармакодинамические различия между новорожденными и взрослыми означают, что стратегия комбинирования данных по эффективности, полученных у взрослых, в хорошо спланированных исследованиях фармакокинетики у новорожденных может не быть достаточной. В связи с этим экспертная группа отмечает, что доказательства в поддержку различных препаратов в неонатальной практике вычисляются либо из: (I) серии случаев, описывающих результаты лекарственной терапии у новорожденных или (II) исследований препаратов *in vivo*, подтверждающих возможность применения препарата на более широкой популяции пациентов. Последний подход был недавно применен к исследованию эхинокандинов.

Препараты амфотерицина В

Амфотерицин В дезоксихолат (DAmB) в дозе 1 мг/кг/день может быть использован для лечения ИК у новорожденных (B-II). Данная рекомендация основывается на относительно ограниченных клинических данных по ИК [42] и НСМЕ [43]. Указанная рекомендация также базируется на ограниченных данных фармакокинетических исследований [44]. В опубликованных источниках нет никакой конкретной клинической информации по оптимальному режиму дозирования при НСМЕ, хотя амфотерицин В дезоксихолат был эффективен в доклинической модели НСМЕ [45]. Липосомальный амфотерицин В (LAmB) в дозе 2,5-7 мг/кг/сутки может быть использован для лечения ИК у новорожденных [46-48] (B-II) и достаточно безопасен [49]. Несмотря на отсутствие данных по оптимальному режиму дозирования, в доклинической модели НСМЕ было показано, что липосомальный амфотерицин В проникает в ЦНС и обладает противогрибковой активностью

в головном мозге [45]. Липидный комплекс амфотерицина В (ABLС) в дозе 2,5-5 мг/кг/день внутривенно является альтернативой для LAmB, так и DAmB (С-II). Имеются данные по эффективности и популяционной фармакокинетике ABLС у новорожденных [50]. Доклинические данные позволяют также предположить, что ABLС эффективен при НСМЕ [45]. Менее высокий уровень рекомендаций для других форм амфотерицина В отражает сохраняющуюся неопределенность относительно использования этих форм для ИК в целом (у детей и взрослых) и относительной малочисленностью клинических данных по сравнению с другими лекарственными формами.

Триазолы

Имеется относительно небольшое число исследований, в которых изучали эффективность флуконазола для новорожденных. Несмотря на то, что требуются дальнейшие исследования безопасности, флуконазол в дозе 12 мг/кг (нагрузочная доза 25 мг/кг), может использоваться для лечения ИК у новорожденных, которые ранее не получали этот препарат (В-II). Эта рекомендация основана на данных по эффективности и безопасности флуконазола у новорожденных [51-53]. Для определения соответствующего режима (схемы) дозирования использовались последние фармакокинетические популяционные исследования [54, 55]. В отчетах нет доступных доклинических или клинических данных, которые необходимы для подготовки окончательной схемы терапии НСМЕ. Потенциальные ограничения включают относительно узкий спектр противогрибковой активности флуконазола по сравнению с другими противогрибковыми средствами, а также наличие фунгистатического (в отличие от фунгицидного) противогрибкового действия.

Эхинокандины

В отделениях интенсивной терапии для лечения ИК все чаще используются эхинокандины. Рекомендации по применению микафунгина (4-10 мг/кг/сутки (В- II) основаны на исследовании фармакокинетики-фармакодинамики (ФК-ФД) и детальных фармакокинетических исследованиях (ФК) препарата [56-58]. Микафунгин (приблизительно 4 мг/кг) обеспечивал необходимый уровень экспозиции (площади под фармакокине-

тической кривой концентрация-время) активного вещества, достигнутого у взрослых. При НСМЕ рекомендуется использовать более высокие дозы (например 10 мг/кг), так как степень проникновения микафунгина в ЦНС зависит от дозы [57]. Группа экспертов отмечает наличие предупреждения ("Black box") ЕМА в европейской инструкции микафунгина, где сказано, что микафунгин следует использовать только тогда, когда другие препараты неприменимы. Это предупреждение основывается на сообщении о более высокой частоте опухолей печени у крыс, получавших микафунгин в рамках продолжительного хронического эксперимента. Несмотря на наличие большого опыта клинического использования микафунгина во всем мире, отмеченное выше явление в настоящее время не имеет клинического подтверждения. Кроме того, подобные исследования при разработке других эхинокандинов не проводились, что вызывает неопределенность в отношении указанных выше доклинических наблюдений с точки зрения возможного классового эффекта данной группы препаратов. Доклинические исследования, а также исследования ФК-ФД дают основания предполагать, что для лечения НСМЕ может потребоваться более высокая доза анидулафунгина [59]. Так как данные по фармакокинетике препарата ограничены [60], требуются дальнейшие клинические исследования с надлежащим изучением фармакокинетики. В связи с отсутствием таких исследований группой экспертов не оценивалась возможность использования анидулафунгина у новорожденных. В настоящее время рекомендуемая доза каспофунгина для новорожденных (25 мг/м²/сутки) основана на исследовании, согласно результатам которого такая доза обеспечивала достижение площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) схожей с той, что наблюдается у взрослых [61]. Несмотря на то, что клиническая эффективность этой дозы была показана у небольшого числа больных [62-64], доказательства адекватности данной дозы для лечения новорожденных с НСМЕ отсутствуют. Кроме того, использование площади поверхности тела в качестве исходного показателя (для расчета дозы) может быть неточным у новорожденных. Поэтому в настоящее время группа экспертов считает целесообразным в этом случае присвоить уровень надежности рекомендации С-II.

Таблица 1

Профилактика инвазивного кандидоза у новорожденных

Рекомендация и оценка	Комментарии	Библиография
Нистатин (перорально), 1 мл по 100 000 МЕ каждые 8 ч (В- II)	Снижение риска грибковой инфекции, но без изменений в летальности, потенциальное повреждение кишечника и некротизирующий энтероколит	[18-20]
Миконазол, оральная гелевая форма 15 мг каждые 8 ч (D-II)	Проблемы, касающиеся развития резистентности к азоловым антимикотикам	[21]

Лактоферрин 100 мг/день отдельно или в сочетании с <i>Lactobacillus</i> 106 колониеобразующих единиц в день с третьего дня жизни, пока не будет достигнут конец шестой недели жизни или до выписки из отделения интенсивной терапии новорожденных (B-II)	Снижение риска грибковой инфекции за счет <i>Lactobacillus</i> и лактоферрина	[22–24]
Флуконазол 3 или 6 мг/кг 2 раза в неделю внутривенно или перорально для всех новорожденных < 1000 г в отделениях интенсивной терапии новорожденных с высокой частотой ИК (A-I)	Снижение колонизации <i>Candida</i> , риска грибковой инфекции, но без изменения общей летальности. Риск нейротоксичности, появления резистентных штаммов	[19, 25–37, 39]
Флуконазол 3 или 6 мг/кг 2 раза в неделю внутривенно или перорально в отделениях интенсивной терапии новорожденных с более низкой частотой ИК (т.е. < 2%) для новорожденных: (а) с массой тела при рождении <1000 г, (б) с факторами риска развития ИК (т.е. наличие центральных венозных катетеров, лечение цефалоспоридами третьего поколения и карбапенемами) (B-II)	Решение для профилактики принимается индивидуально	Библиография - как описано выше

Таблица 2

Профилактика инвазивного кандидоза у новорожденных

Рекомендация и оценка	Комментарии	Библиография
Нистатин (перорально), 1 мл по 100 000 МЕ каждые 8 ч (B-II)	Снижение риска грибковой инфекции, но без изменений в летальности, потенциальное повреждение кишечника и некротизирующий энтероколит	[18–20]
Миконазол, оральный гель 15 мг каждые 8 ч (D-II)	Проблемы, касающиеся развития резистентности к азоловым антимикотикам	[21]
Лактоферрин 100 мг/день отдельно или в сочетании с <i>Lactobacillus</i> 106 колониеобразующих единиц в день с третьего дня жизни, пока не будет достигнут конец шестой недели жизни или до выписки из отделения интенсивной терапии новорожденных (B-II)	Снижение риска грибковой инфекции за счет <i>Lactobacillus</i> и лактоферрина	[22–24]
Флуконазол 3 или 6 мг/кг 2 раза в неделю внутривенно или перорально для всех новорожденных < 1000 г в отделениях интенсивной терапии новорожденных с высокой частотой ИК (A-I)	Снижение колонизации <i>Candida</i> , риска грибковой инфекции, но без изменения общей летальности. Риск нейротоксичности, появления резистентных штаммов	[19, 25–37, 39]
Флуконазол 3 или 6 мг/кг 2 раза в неделю внутривенно или перорально в отделениях интенсивной терапии новорожденных с более низкой частотой ИК (т.е. < 2%) для новорожденных: (а) с массой тела при рождении <1000 г, (б) с факторами риска развития ИК (т.е. наличие центральных венозных катетеров, лечение цефалоспоридами третьего поколения и карбапенемами) (B-II)	Решение для профилактики принимается индивидуально	Библиография - как описано выше