



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.94-053.31

Х.С. ХАЕРТЫНОВ¹, В.А. АНОХИН¹, С.А. ЛЮБИН²¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Детская городская больница № 1, 420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Два случая грибкового неонатального сепсиса, обусловленного *Candida krusei*

Хаертынов Халит Саубанович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций, тел. +7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru**Анохин Владимир Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, тел. (843) 267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru**Любин Сергей Анатольевич** — заведующий отделением реанимации новорожденных тел. +7-903-341-87-20, e-mail: Lubins65@mail.ru

Приведено описание двух случаев грибкового неонатального сепсиса, обусловленного *Candida krusei* у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. В одном случае заболевание закончилось выздоровлением, в другом наступил летальный исход. Рассмотрены факторы риска развития кандидозного сепсиса у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, грибковый сепсис, лечение.

Kh.S. KHAERTYNOV¹, V.A. ANOKHIN¹, S.A. LYUBIN²¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²City Children's Hospital, 125a Dekabristov St., Kazan, Russian Federation, 420034

Two cases of neonatal fungal sepsis caused by *Candida krusei*

Khaertynov Kh.S. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, tel. +7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru**Anokhin V.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Children's Infections, tel. (843) 267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru**Lyubin S.A.** — Head of the Neonatal Intensive Care Unit, tel. +7-903-341-87-20, e-mail: Lubins65@mail.ru

The authors describe two cases of neonatal fungal sepsis caused by *Candida krusei* in children born with extremely low weight. In one case, the disease ended with a recovery, in the other the outcome was lethal. The risk factors for *Candida* sepsis in neonates are considered.

Key words: newborns, fungal sepsis, treatment.

Среди этиологических причин развития позднего неонатального сепсиса (НС) у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, грибы рода *Candida* приобретают в последние годы все большую актуальность. Отмечается значимый рост числа случаев инвазивного кандидоза и летальности в этой группе пациентов [1]. В США грибы этого рода занимают уже третье место среди главных причин внутрибольничного сепсиса [2]. Известно более 30 разновидностей грибов *Candida*, способных вызвать развитие кандидозного (фунгального) сепсиса. При этом наибольшее эпидемиологическое и клиническое значение по-прежнему имеет *Candida albicans*. Тем не менее в последние годы растет заболеваемость инвазивным кандидозом, вызванным другими видами *Candida*, в частно-

сти *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* [3].

Основными факторами риска развития системного кандидоза являются нейтропения и иммуносупрессия [2]. По этим причинам группу риска традиционно составляют недоношенные новорожденные. Риск значительно возрастает в ситуациях, приводящих к массивной колонизации кожи и слизистых новорожденного грибами. Среди детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, колонизация кандидамина первой неделе жизни регистрируется у 10% пациентов, а к 4-й неделе этот показатель возрастает до 64% [4]. Фенотипической характеристикой, обеспечивающей колонизацию *Candidae*, является их способность к адгезии на



поверхности слизистых оболочек, кожи, катетеров и т.п. [5]. Первично грибковой колонизации подвергается слизистая пищеварительного тракта, а иммуносупрессия создает благоприятный фон для инвазии *Candida* в кровотоке и лимфоток и последующей диссеминации. Инвазивный кандидоз в таких ситуациях регистрируют в 2-28% [6].

Клиническая картина грибкового (кандидозного) сепсиса фактически не отличается от таковой при традиционном бактериальном сепсисе. *Candidae* поражают различные органы, но наибольшую опасность представляет менингит и вентикулит. Летальность при поражении ЦНС достигает 30% [7]. У выживших пациентов часто регистрируются отставание в неврологическом развитии, нарушения слуха и зрения [7]. В редких случаях возможно развитие и септического шока [5].

Факторами риска развития кандидозного сепсиса у новорожденных являются [1, 8]:

- низкая масса тела при рождении (<1500 грамм) и низкий гестационный возраст (<28 недель);
- грибковая колонизация;
- назначение антибиотиков широкого спектра действия или одновременное применение нескольких антибиотиков;
- использование центральных венозных катетеров;
- продолжительная ИВЛ;
- парентеральное питание с введением жировых эмульсий;
- нейтропения;
- тромбоцитопения (<50×10⁹/л).

Candida albicans, как уже указывалось, остается доминирующей причиной фунгального сепсиса в периоде новорожденности [5]. Важным фактором, определяющим актуальность такого рода кандидозов, является их устойчивость к азолам, что становится причиной неэффективности терапии. Более того, применение азолов рассматривается как своеобразный фактор риска последующего развития инвазивного кандидоза, вызванного *Candida glabrata* или *Candida krusei* [2, 9]. К сожалению, публикаций по данной теме крайне мало. Работы посвящены преимущественно *Candida parapsilosis*, занимающей, как считается, второе место в структуре причин заболеваемости неонатальным фунгальным сепсисом.

Приводим 2 случая кандидозного сепсиса, вызванного *Candida krusei* у новорожденных, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Оба ребенка — близнецы (мальчики) — родились недоношенными на сроке 25 недель с массой тела у первого ребенка — 790 грамм, у второго — 650. При рождении оценены на 5 баллов по шкале Апгар. В роддоме проведена искусственная вентиляция легких, антибиотикотерапия (ампициллин, амикацин), противогрибковая терапия флюконазолом, иммунотерапия (пентаглобин), инфузионная терапия. Внутривенные инфузии осуществлялись через пупочный катетер. Матери 27 лет, беременность первая, протекала с угрозой прерывания на сроке 18 недель.

Ребенок 1 — переведен в отделение реанимации детской больницы на 9-й день жизни. Отмечались клинико-рентгенологические признаки респираторного дистресс-синдрома (РДС), мраморность кожи, мышечная гипотония. При проведении нейросонографии выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния III степени (ВЖК), в дальнейшем сформировалась вентрикулодилатация. В общем анализе крови

количество лейкоцитов 19×10⁹/л, из них метамиелоцитов — 3%, палочкоядерных — 13%, сегментоядерных — 36%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 20%, лимфоцитов — 25%, эритроцитов — 5×10¹²/л, гемоглобин — 148 г/л, тромбоцитов — 93×10⁹/л. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и активность печеночных трансаминаз были в пределах нормы. При исследовании крови на стерильность микрофлоры не выделено. Лечение включало проведение антибиотикотерапии (цефтриаксон, сульперазон, меропенем), противогрибковой терапии (флюконазол), инфузионной терапии (растворы глюкозы, аминокислоты, интралипид), короткого курса кортикостероидной терапии (дексаметазон), гемостатической терапии (переливание эритроцитарной массы, введение дицинона, гепарина). Для введения препаратов был использован сосудистый катетер, установленный в бедренную вену, в дальнейшем в подключичную. За время лечения отмечалась прибавка в весе, уменьшились проявления дыхательной недостаточности. Респираторная поддержка осуществлялась в режиме ИВЛ в течение 21 дня, в дальнейшем в режиме постоянного повышенного давления через маску.

Ухудшение состояния произошло на 28-й день жизни: нарастание признаков дыхательной недостаточности, снижение сатурации гемоглобина кислородом, что потребовало перевода на ИВЛ. В общем анализе крови количество лейкоцитов выросло до 26×10⁹/л, из них палочкоядерных нейтрофилов — 9%, сегментоядерных — 41%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 29%, лимфоцитов — 18%, эритроцитов — 4,9×10¹²/л, гемоглобин — 120 г/л, тромбоцитов — 114×10⁹/л. Повысился уровень СРБ до 40 мг/л, увеличилась активность печеночных трансаминаз — АЛТ до 227 ЕД, а АСТ до 188 ЕД. Из крови выделена *Candida krusei*. Ребенок в это время получал курс терапии флюконазолом. Через неделю в общем анализе крови количество лейкоцитов уменьшилось до 4,6×10⁹/л, из них миелоцитов — 2%, метамиелоцитов — 3%, палочкоядерных — 8%, сегментоядерных — 25%, эозинофилов — 1%, моноцитов — 20%, лимфоцитов — 41%, эритроцитов — 2,9×10¹²/л, гемоглобин — 77 г/л, тромбоцитов — 19×10⁹/л. Из крови ребенка повторно выделена *Candida krusei*. В связи с отсутствием эффекта от проводимой антимикотической терапии, а также развитием выраженной иммуносупрессии вместо флюконазола назначен амфотерицин В. На этом фоне отмечались положительные изменения как в клинической картине (купирование признаков дыхательной недостаточности), так и в анализах крови — количество лейкоцитов и тромбоцитов достигло значений нормы. Повторное исследование крови на стерильность микрофлоры не выявило.

Ребенок 2 — переведен в отделение реанимации детской больницы на 12-й день жизни. Клиническая картина при госпитализации проявлялась нестабильностью гемодинамики в виде мраморности и сероватого оттенка кожных покровов, признаками РДС, геморрагической сыпью по всему телу, кровянистым отделяемым по желудочному зонду, а также мышечной гипотонией. На рентгенограмме органов грудной клетки крупных ателектазов не выявлено. При проведении нейросонографии выявлены ВЖК III степени и признаки вентрикулита (утолщение стенок желудочков мозга, вентрикулодилатация). В общем анализе крови количество лейкоцитов 21×10⁹/л, из них миелоцитов — 4%, метамиелоцитов — 5%, палочкоядерных — 23%, сегментоядер-



ных — 36%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 11%, лимфоцитов — 18%, эритроцитов — $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 140 г/л, тромбоцитов — $129 \times 10^9/л$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и активность печеночных трансминаз были в пределах нормы. Исследование крови на стерильность микрофлоры не выявило. Лечение включало проведение антибиотикотерапии (цефтриаксон, меропенем, ванкомицин), противогрибковой терапии (флюконазол), инфузионной терапии (растворы глюкозы, аминокислоты, интралипид), короткого курса кортикостероидной терапии (дексаметазон), гемостатической терапии (переливание эритроцитарной массы, введение дицинона, гепарина). Для введения препаратов использовался сосудистый катетер, установленный в бедренную вену. Респираторная поддержка осуществлялась в режиме ИВЛ в течение всего времени нахождения ребенка в стационаре (36 дней).

Ухудшение состояния произошло на 26-й день жизни. Отмечалось нарастание признаков дыхательной недостаточности в виде акроцианоза, снижения сатурации гемоглобина кислородом до 81%, тенденции к брадикардии. В общем анализе крови количества лейкоцитов составило $40 \times 10^9/л$, из них метамиелоцитов — 1%, палочкоядерных — 4%, сегментоядерных — 13%, эозинофилов — 5%, моноцитов — 41%, лимфоцитов — 36%, эритроцитов — $2,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 87 г/л, тромбоцитов — $80 \times 10^9/л$. Уровень СРБ повысился до 20 мг/л. Из крови была выделена *Candida krusei*. Из противогрибковых препаратов ребенок получал только флюконазол. Через день количество лейкоцитов в крови уменьшилось до $7,5 \times 10^9/л$, из них метамиелоцитов — 5%, палочкоядерных нейтрофилов — 24%, сегментоядерных — 11%, эозинофилов — 11%, моноцитов — 26%, лимфоцитов — 23%, эритроцитов — $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — 119 г/л, тромбоцитов — $12 \times 10^9/л$. Через неделю количество лейкоцитов возросло до $9,4 \times 10^9/л$, однако значения уровня тромбоцитов остава-

лись по-прежнему очень низкими ($15 \times 10^9/л$). Через 10 дней после наступления ухудшения состояния на фоне прогрессирования гемодинамических нарушений, дыхательной недостаточности, синдрома ДВС наступил летальный исход. По результатам патологоанатомического исследования установлен диагноз «Кандидозный сепсис: двусторонняя очагово-сливная пневмония, острый гепатит, бронхолегочная дисплазия: фиброз межальвеолярных перегородок. Тромбоз нижней полой вены».

Таким образом, в обоих случаях кандидозный сепсис развился в позднем неонатальном периоде у детей, рожденных на очень ранних сроках гестации и с экстремально низкой массой тела. В обоих случаях имели место и другие факторы риска развития инвазивного кандидоза, а именно: длительное использование антибиотиков широкого спектра действия, продолжительное проведение ИВЛ, длительное использование сосудистых катетеров. Оба ребенка получили курсы профилактической терапии флюконазолом, однако это не предотвратило развития сепсиса, вызванного *Candida krusei*. Применение в качестве этиотропной терапии амфотерицина В имело положительный результат в первом случае и должно рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении инфекции, обусловленной *Candida krusei*, тогда как использование флюконазола во втором случае оказалось неэффективным, и ребенок погиб от кандидозного сепсиса. Особенностью клинических проявлений у обоих детей было преимущественное поражение органов дыхания и печени. В случае, закончившемся летальным исходом, отмечались также проявления синдрома ДВС. Развитие кандидозного сепсиса в обоих случаях сопровождалось резко выраженным снижением в крови уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Одним из предикторов неэффективности проводимой антифунгальной терапии может служить сохраняющееся в крови низкое количество тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barton M., O'Brien K., Robinson J.L. et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls // BMC Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 14. — P. 327.
2. Perloth J., Choif., Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment // Medical Mycology. — 2007. — Vol. 45. — P. 321-346.
3. Chow B., Linden J.R., Bliss J.M. Candida parapsilosis and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2012. — Vol. 10, № 8. — P. 935-946.
4. Huang Y.C., Li C.C., Liu T.Y. et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants // Paediatr Infect Dis J. — 1992. — Vol. 17. — P. 819-22.

5. Kaufman D., Fairchild K.D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants // Clin. Microbiol. Rev. — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 638.
6. Benjamin D.K., Stoll B.J., Gantz M.G. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126, № 4. — P. 865-873.
7. Benjamin D.K. Neonatal Candidiasis and neurodevelopmental outcomes // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 84-92.
8. Lee J.H., Hornik C.P., Benjamin D.K., Herring A.H. et al. Risk Factors for Invasive Candidiasis in Infants >1500 g Birth Weight // Pediatr Infect Dis J. — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 222-226.
9. Amaral-Lopes S., Moura A. Neonatal fungal sepsis by *Candida krusei*: A report of three cases and a literature review // Medical Mycology Case Reports. — 2012. — Vol. 1. — P. 24-26.