

Лечение грибковой инфекции у глубоконедоношенных детей

А.Г. Антонов, Н.А. Приходько, А.С. Анкирская, А.А. Рудакова, Т.В. Прутневич

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, Москва

Treatment for fungal infection in extremely premature infants

A.G. Antonov, N.A. Prikhodko, A.S. Ankirskaya, A.A. Rudakova, T.V. Prutnevich

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

Микозы в последнее десятилетие стали серьезной проблемой в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Наряду с ростом общей частоты выделения грибов в микробиологических анализах расширился спектр грибковых возбудителей, в основном за счет *Candida non-albicans*, резистентных к флуконазолу. Наблюдались 19 новорожденных детей гестационного возраста от 24 до 32 нед, рожденных массой тела от 430 до 1599 г. Дети с экстремально низкой и очень низкой массой тела составили 89,4%. Все пациенты поступали в отделение в тяжелом или крайне тяжелом состоянии по поводу респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, врожденного сепсиса. Критерием включения в исследование явилось наличие системного кандидоза, вызванного *C. famata* и *C. glabrata*, нечувствительных к флуконазолу, а также обнаружение грибов в двух локусах и более, кандидемия и/или кандидурия. Критерием исключения было прогрессивное повышение активности печеночных ферментов. Препарат микамин назначался в суточной дозе 2–4 мг/кг внутривенно 11 детям по поводу неонатального кандидоза пищеварительной системы, 5 пациентам в связи с системным кандидозом кожи, кишечника и мочеполовой системы. Трем глубоконедоношенным детям с грибковым сепсисом доза препарата была увеличена до 6 мг/кг в сутки в связи с диссеминацией процесса (кандидемия, кандидурия), который на фоне нарастания полиорганной недостаточности закончился летально. Во всех остальных случаях лечение микамином имело эффект, который отмечался в среднем на 17-й день лечения, когда происходила санация локусов, из которых выделялись грибы. Ни в одном случае не отмечалось нежелательных явлений, таких как повышение содержания печеночных ферментов, почечная недостаточность и аллергические реакции.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные дети, кандидоз, микамин (микафунгин).

In the past decade, mycoses have become a serious problem in neonatal intensive care units. Along with a rise in the total isolation rate of fungi in microbiological tests, the spectrum of fungal pathogens has extended mainly due to fluconazole-resistant *Candida non-albicans*. Nineteen newborn infants weighing 430 to 1599 g at 24–32 weeks gestation were followed up. The extremely low and very low birth weight babies accounted for 89,4%. All the patients were admitted to the unit in grave and very grave condition for respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, or congenital sepsis. The study inclusion criterion was systemic candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida famata* and *Candida glabrata*, as well as fungi detected in two or more loci, candidemia and/or candiduria. The exclusion criterion was a progressive elevation of liver enzymes. Mycamine was intravenously injected in a daily dose of 2–4 mg/day in 11 infants with neonatal candidiasis of the digestive system, in 5 patients with systemic candidiasis of the skin, intestinal tract, and urogenital system. In 3 extremely premature babies with fungal sepsis, the dose of the drug was increased up to 6 mg/kg/day because of the dissemination process (candidemia, candiduria) that ended in death in the presence of progressive multiple organ failure. In all other cases, mycamine therapy showed an effect that was observed on an average of days 17 of treatment when there was sanitation of the loci exuding the fungi. In any case, there were no adverse reactions, such as elevation of liver enzymes, renal failure, and allergic reactions.

Key words: extremely premature neonates, candidiasis, mycamine (micafungin).

Как известно, в последние десятилетия микозы стали серьезной клинической проблемой для отделений реанимации и интенсивной терапии ново-

рожденных. С одной стороны, это связано со значительным увеличением выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, с другой стороны — с вынужденной необходимостью применения инвазивных методов реанимационно-интенсивной помощи. К ним прежде всего относится пролонгированная искусственная вентиляция легких, массивная антибактериальная терапия, особенно экстенсивное использование цефалоспоринов третьего поколения, назначение глюкокортикоидов, противогрибковая профилактика, а также пролонгированная катетеризация вен, которая способствует колонизации, образованию септических тромбов и биопленки как резервуара для системного

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 5:13–17

Адрес для корреспонденции: Антонов Альберт Григорьевич — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова

Приходько Наталья Александровна — врач-неонатолог того же отделения

Рудакова Алеся Анатольевна — врач-педиатр того же отделения

Анкирская Алла Семеновна — д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории микробиологии того же учреждения

Припутневич Татьяна Валерьевна — к.м.н., зав. той же лабораторией

117997, улица Академика Опарина, д. 4

распространения *Candida spp.* [1, 2].

Частота инвазивного кандидоза составляет от 2,6 до 3,1% среди новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, находящихся в отделении интенсивной помощи. При этом летальность при инвазивном кандидозе у глубококондоношенных детей достигает 32–40% [1, 3, 4].

Еще в самом начале XXI века доминирующим этиологическим фактором микозов у новорожденных детей в отделениях интенсивной терапии были грибы *Candida albicans*. Это хорошо видно на рисунке, демонстрирующем соотношение видового состава грибов рода *Candida*, выделенных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных НЦА-ГиП им. В. И. Кулакова. При этом частота выделения грибов колебалась от 3 до 3,8 на 100 микробиологических анализов. Однако в 2002 — 2003 гг. монополия *C. albicans* была утрачена, и от 14 до 20% высевов грибов составляли *Candida non- albicans* (*C. krusei* и *C. parapsilosis*).

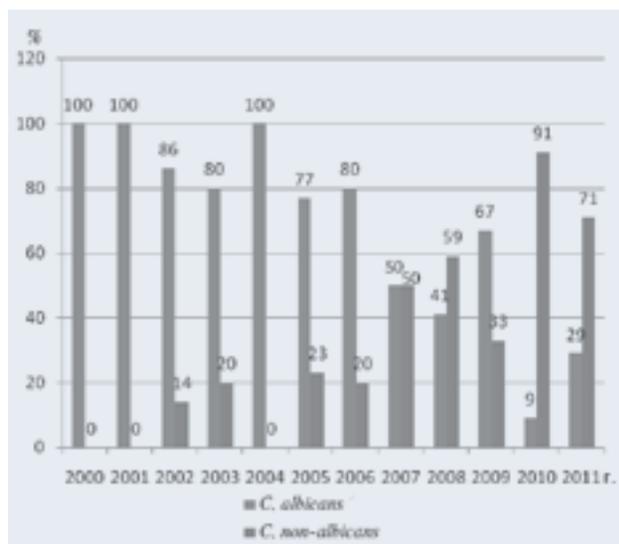


Рисунок. Соотношение видового состава грибов рода *Candida* (*albicans* и *non- albicans*), выделенных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

С 2004 г. для профилактики грибковых осложнений стал использоваться препарат флуконазол в дозе 5 мг/кг в сутки внутривенно медленно 2 раза в неделю. Профилактику проводили всем детям массой тела при рождении менее 1500 г, начиная ее одновременно со вторым курсом антибиотиков. На этом фоне за период с 2004 по 2006 г. вновь кратковременно наблюдалась доминанция *C. albicans*, а общая частота выделения грибов заметно снизилась и составила (на 100 микробиологических анализов) в 2004 г. 2,5, в 2005 г. 0,9, в 2006 г. 1,9 и в 2007 г. 1,2.

В то же время постепенно увеличивалась доля грибов *C. non-albicans*, которая в 2007 г. составила ровно половину от всех выделенных грибов, продолжая расти в последующие годы. За последние три года

(2009—2011) грибы *C. non-albicans* в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных составили 65%, в то время как на долю *C. albicans* пришлось лишь 35%. При этом в спектре грибов *C. non- albicans* наиболее широко представлены *C. famata* (46%), затем *C. glabrata* (16%) и *C. parapsilosis* (3%). Параллельно в разы увеличивалась общая частота выделения грибов: в 2010 г. — 5,8 на 100 микробиологических анализов, а в 2011 г. — 4,6. Однако проблема заключалась не только в расширении спектра грибковых возбудителей, но и в увеличении резистентности к флуконазолу, в первую очередь это касалось грибов *C. non- albicans*.

Современные требования к антигрибковым препаратам для новорожденных предполагают их высокую активность в отношении биопленок, эффективную действенность против *C. glabrata*, *C. famata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* (поскольку они с большой вероятностью могут появляться вслед за терапией флуконазолом), способность быть использованными в качестве монотерапии, хорошую переносимость и безопасность во взаимодействии с другими лекарственными средствами. В значительной мере этим требованиям удовлетворяют противогрибковые препараты класса эхинокандинов, механизм действия которых заключается в ингибировании 1, 3- б- D- глюкозана, являющегося важным компонентом клеточной стенки грибов и отсутствующего в клетках млекопитающих. На сегодня единственным препаратом класса эхинокандинов, разрешенным для применения у новорожденных детей, является микамин (микафунгин). Микамин высокоактивен *in vitro* в отношении всех видов грибов рода *Candida*, включая *non-albicans* виды, такие как *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. famata*, которые наиболее резистентны к препаратам прошлого поколения, например, флуконазолу.

Цель исследования: оценить эффективность препарата микамин в лечении грибковой инфекции у глубококондоношенных детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова. Под наблюдением находились 19 пациентов гестационного возраста от 24 до 32 нед, рожденных массой тела от 430 до 1599 г. Экстремально низкую (менее 1000 г) массу тела имели 9 (47,4%*) детей, очень низкую массу (от 1000 до 1499 г) — 8 (42%) детей, масса тела была более 1500 г.

Все пациенты поступали в отделение в тяжелом

* Здесь и далее процент вычислен условно.

или крайне тяжелом состоянии по поводу респираторного дистресс-синдрома (35%), врожденной пневмонии (50%), врожденного сепсиса (15%). У 4 детей к концу первой — началу второй недели жизни диагностирована неонатальная пневмония. Оценка по шкале Апгар составила от 1 балла в конце 1-й минуты жизни до 7 баллов на 5-й минуте жизни.

Подавляющее большинство пациентов нуждались в том или ином виде в дыхательной поддержке (16 детей получали принудительную вентиляцию легких, 17 — неинвазивную вентиляцию легких, 19 — НСРАР**), все получили несколько курсов антибиотиков (от 1 до 4) и всем пациентам проводилась инфузионная терапия и парентеральное питание через центральный венозный катетер. В остром периоде основного заболевания оценка по шкале NEOMOD колебалась от 2 до 6 баллов, что характеризовало тяжесть состояния глубоконедоношенных пациентов в аспекте полиорганной недостаточности.

Критерием включения в исследование явилось наличие системного кандидоза, вызванного различными видами *Candida spp.*, нечувствительными к флуконазолу, а также обнаружение грибов в двух локусах и более, кандидемия и/или кандидурия. Критерием исключения было прогрессирующее повышение активности печеночных ферментов (трансаминазы, щелочная фосфатаза).

Препарат микамин (микафунгин) назначался на основании инструкции по применению в суточной дозе 2-4 мг/кг в сутки в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч для снижения риска гистаминопосредованных реакций. В случае системного кандидоза и высокого риска поражения головного мозга (грибкового менингита) по решению консилиума доза могла быть увеличена до 6 мг/кг в сутки. Длительность курса лечения составляла не менее 14 сут. В случае получения двух последовательных отрицательных результатов микробиологического исследования на грибы лечение продолжалось еще в течение недели.

Мониторинг во время проведения противогрибковой терапии включал повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) 1 раз в неделю, а также содержимого эндотрахеальной трубки и центрального венозного катетера при удалении, микробиологический анализ мочи, кала и буккальный мазок 2 раза в неделю, определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам. Кроме того, дважды в неделю проводился общий анализ крови и контролировалось содержание трансаминаз, креатинина и электролитов в крови.

* Спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неонатальный кандидоз пищеварительной системы, вызванный *C. famata* и *C. glabrata*, диагностирован в среднем на 7-й день жизни у 11 (56,3%) пациентов, у 5 (28%) детей выявлен системный кандидоз кожи, кишечника и мочеполовой системы в среднем на 10-й день жизни. Трех глубоконедоношенным детям (гестационный возраст от 24 до 27 нед, масса тела от 430 до 950 г), рожденных матерями с отягощенным акушерско-гинекологическим и инфекционным анамнезом, был поставлен диагноз грибкового сепсиса. В связи с кандидемией и кандидурией доза микамина была увеличена до 6 мг/кг в сутки. Однако состояние этих пациентов, крайне тяжелое с рождения, прогрессивно ухудшалось, и на фоне нарастания полиорганной недостаточности заболевание закончилось летально. Во всех остальных случаях лечение микамином имело эффект, который отмечался в среднем на 17-й день лечения, когда происходила санация локусов, из которых выделялись грибы.

Следует заметить, что ни у одного из пациентов, лечившихся микамином, не наблюдалось нежелательных явлений (повышение активности печеночных ферментов, почечная недостаточность и аллергические реакции).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в условиях, когда проблемой в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных стал рост грибковых инфекций, зачастую вызванных *C. non-albicans*, нечувствительных к флуконазолу, успешной альтернативой может служить препарат микамин. Первый опыт показывает не только высокий терапевтический эффект (85%) микамина, но и его безопасность.

Естественно возникает вопрос о целесообразности профилактического применения микамина у новорожденных. Хотя считается, что вероятность развития вторичной резистентности к микамину является очень низкой, тем не менее на сегодня это лекарство в неонатологии может рассматриваться как средство резерва. К тому же при чувствительности грибов рода *Candida* к флуконазолу этому препарату следует отдать предпочтение в профилактическом применении в силу более низкой его стоимости.

Веским аргументом в пользу микамина является клинико-экономическая экспертиза его применения при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей, проведенная А.С. Колбиным и соавт. [5]. С помощью методов математического моделирования авторы рассчитывали суммарную стоимость (включающую стоимость лечения) с учетом таких показателей, как эффективность терапии и вероятность летального исхода в группах сравнения. При этом группа новорожденных в первые 28

дней жизни получала первичную профилактику флуконазолом. Авторы показали, что микафунгин затратнее, но эффективнее и безопаснее по сравнению с амфотерицином В. В то же время дополнительные затраты, связанные с микафунгином, были ниже порога «готовности общества платить», в связи с чем, как полагают авторы, нет ограничения для применения микафунгина у новорожденных. Коэффициент

оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у новорожденных детей также оказался выше на 57% по сравнению с амфотерицином В.

Итак, можно полагать, что в решении неонатальных микологических проблем важное место в ближайшем будущем в терапевтических алгоритмах займет препарат микамин (микафунгин).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Manzoni P., Benjamin D., Hope W. et al.* The management of *Candida* infections in preterm neonates and the role of micafungin. *J Maternal Fetal Neonatal Medicine* 2011; 24: 2: 24—27.
2. *Bell S.G.* Micafungin. Neonatal Network. *J National Nursing* 2011; 30: 5: 329—333.
3. *Kaufman D., Fairchild K.* Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very- low- birth — weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 3: 638—680.
4. *Stoll B.J., Hansen N., Fanoroff L. et al.* Late — onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285—291.
5. *Колбин А.С., Проскурин М.А., Балькина Ю.А., Климко Н.Н.* Фармакоэкономический анализ применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей. *Педиатрич фармакол* 2011; 8: 4: 36—44.

Поступила 26.06.12