



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Инвазивный кандидоз у новорожденных

МКБ 10: **P 37.5**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: KP322

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество неонатологов (РОН)**
- **Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ)**

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Кодирование по МКБ 10:	7
1.5 Клиническая картина.....	7
2. Диагностика.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторная диагностика	10
2.4 Функциональные и инструментальные методы диагностики.....	12
3. Лечение.....	13
4. Реабилитация.....	11
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	11
6. Критерии оценки качества медицинской помощи	12
Список литературы.....	13
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	16
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	18
Приложение А3. Связанные документы	20
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	22
Приложение В. Информация для пациента.....	26

Ключевые слова

- *Candida*
- Грибковые инфекции у новорожденных
- Инвазивный микоз
- Инвазивный кандидоз
- Антимикотическая терапия

Список сокращений:

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

АМП – антимикотический препарат

АМТ – антимикотическая терапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – инвазивный кандидоз

ИМ – инвазивный микоз

ЛС – лекарственное средство

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ПГТ – противогрибковая терапия

ППП – полное парентеральное питание

РАСПМ - Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

СМЖ – спинномозговая жидкость

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭТТ – эндотрахеальная трубка

ЭХО-КГ - эхокардиография

Термины и определения

1. **Микоз** – распространенное инфекционное заболевание, вызванное паразитическими патогенными и условно-патогенными микроскопическими грибами.
Характер течения и тяжесть заболевания микозом зависит от вида гриба, локализации очага инфекции и состояния макроорганизма.
2. **Кандидоз** – грибковое заболевание, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.
Всех представителей данного рода относят к условно-патогенным микроорганизмам.
3. **Кандидоз новорожденного** – инфекционное заболевание органов и систем новорожденного ребенка, вызванное грибами рода *Candida*.
4. **Поверхностный (неинвазивный) кандидоз** - инфекция, вызванная грибами рода *Candida*, которая сопровождается избыточным ростом колоний гриба на слизистых или в просвете полого органа.
5. **Инвазивный кандидоз** – тяжелая грибковая инфекция, вызванная грибами рода *Candida*, которая может проявляться кандидемией и/или вовлечением в процесс любых органов и систем организма.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Инвазивный кандидоз – тяжелая грибковая инфекция, вызванная грибами рода *Candida*, которая может проявляться кандидемией и/или вовлечением в процесс любых органов и систем ребенка [14, 29].

1.2 Этиология и патогенез

Candida spp. – одноклеточные дрожжеподобные грибы. Образуют псевдомицелий и мицелий. В настоящее время известно более 150 видов грибов рода *Candida*, среди которых основное значение, как возбудители кандидоза, имеют не более 10 видов (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* и др.) [1, 35, 36].

Candida spp. – естественные обитатели кожи и слизистых оболочек человека. Грибковая инфекция возникает при локальных и системных нарушениях противоинфекционной защиты организма человека [26].

Пути инфицирования: эндогенный и экзогенный.

При эндогенном пути инфицирования происходит адгезия грибов на поверхности кожи и/или слизистых оболочках, которая сопровождается инвазией в поверхностные слои покровных тканей с поражением стенки лимфатических и кровеносных сосудов, что приводит к гематогенному (при иммунодефицитных состояниях - и лимфогенному) распространению микроорганизмов с последующей генерализацией инфекционного процесса и диссеминацией в ткани внутренних органов [1, 5, 21, 26, 28]. Может быть и негематогенный путь распространения, например, через слизистую оболочку ЖКТ в брюшную полость.

Экзогенный путь передачи грибов - через контаминированный хирургический инструментарий, внутрисосудистые катетеры, дренажи, при нарушении техники проведения парентерального питания [35]. В последние годы у недоношенных детей, получающих лечение в условиях ОРИТ, наряду с кандидозом стали выявлять случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных другими дрожжеподобными грибами (*Malassezia spp.*, *Rhodotorula spp.* и др.) [9, 13, 25].

1.3 Эпидемиология

По данным экспертной группы Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) частота инвазивного кандидоза (ИК) у новорожденных в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний составляет от 15 до 30%.

Частота возникновения ИК у новорожденных обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении и составляет от 2,6% до 3,1% у новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и от 10% до 16% у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [7, 9, 19, 27]. В 10% случаев грибы рода *Candida* являются причиной нозокомиального сепсиса у детей с ЭНМТ при рождении, находящихся на лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [23].

Среди пациентов с ЭНМТ при рождении летальность на фоне ИК составляет 34% в сравнении с 14% у данной категории пациентов без ИК [38].

Показатель летальности при кандидемии составляет 20-40%, кандидозном менингите – 50%, а при поражении двух и более органов и/или систем данный показатель может увеличиваться до 57% [13, 15, 31, 38].

По данным литературы, кандидемию выявляют у 37-50% детей в сочетании с кандидозным менингитом [29, 31]. Частота изолированного кандидозного менингита при развитии инвазивного кандидоза у новорожденных достигает 10-20% [29].

Поражение почек диагностируют у 10-35% новорожденных на фоне кандидемии. Поражение почек как правило сопровождается кандидурией и, в ряде случаев, развитием почечной недостаточности [13, 17, 29].

1.4 Кодирование по МКБ 10 [МКБ X пересмотра] [8]:

R37.5 Кандидоз новорожденного

1.5 Клиническая картина инвазивного кандидоза

Основными факторами риска развития инвазивных микозов у новорожденных являются [1, 9, 14, 21, 22, 28, 29, 30]:

1. Недоношенность (малый вес при рождении (менее 1000г) и малый гестационный возраст (менее 27 недель)
2. Наличие центрального венозного катетера (ЦВК)
3. Интубация трахеи или других инвазивных устройств (дренажей, катетеров)
4. Терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия, особенно цефалоспорины третьего поколения и карбапенемами
5. Проведение полного парентерального питания (ППП)

6. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости
7. Течение некротизирующего энтероколита (НЭК)
8. Использование в терапии антацидов и H₂-блокаторов
9. Наличие кандидозной инфекции у матери во время настоящей беременности и родов.

Различают поверхностный (неинвазивный) и инвазивный кандидозы.

К поверхностным кандидозам относят: кандидоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - кандидозный стоматит, глоссит, хейлит, гингивит, кандидоз верхних дыхательных путей, интертригинозный (пеленочный дерматит).

Клинические проявления поверхностного кандидоза зависят от локализации очага поражения. Поражение кожи может выглядеть как интертригинозный или пеленочный дерматит, наиболее характерный для новорожденных. Поражение слизистой оболочки наиболее часто происходит в ротовой полости (молочница). Клиническая картина развивается чаще всего на 5-14 день жизни. Помимо молочницы возможно развитие стоматита, глоссита, хейлита и гингивита [6, 16, 17].

Кандидоз ЖКТ занимает третье место по частоте выявляемости у доношенных новорожденных, но находится на первом месте у недоношенных детей. При кандидозе ЖКТ у ребенка отмечаются диспептические явления различной степени выраженности [29]. У новорожденных отмечены случаи перфорации кишечника с развитием кандидозного перитонита [32]. Следует отметить, что развитие поверхностного кандидоза верхних дыхательных путей наиболее вероятно у новорожденных, находящихся на традиционной ИВЛ [3,13]. Для кандидоза мочеполовой системы характерны умеренный лейкоцитоз, незначительная протеинурия, наличие дрожжевых клеток и/или псевдомицелия гриба в моче. При УЗИ возможно обнаружение «грибных шаров», вызывающих обструкцию мочевых путей, что может приводить к затруднению оттока мочи, вплоть до развития олигурии [29, 32]. При выявлении *Candida spp.* в моче обязательно следует исключить наличие ИК.

Клиническая картина ИК неспецифична и имеет все признаки воспалительного процесса. Наблюдаются как локальные, так и общие симптомы инфекции. О развитии ИК могут свидетельствовать нарастание признаков инфекционного токсикоза вплоть до появления полиорганной недостаточности [10]. Диссеминированный кандидоз (грибковый сепсис), протекает в виде кандидемии либо в сочетании кандидемии и поражения внутренних органов. Частота развития кандидемии у новорожденных обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении и составляет у новорожденных с ОНМТ при рождении 2-6,8% , в то время как у новорожденных с ЭНМТ - достигает 16% [30]. Заболеваемость ИК увеличивается с 3% в 28 недель гестации до 24%

при 24 неделях гестации [32]. По данным ряда авторов, среди пациентов с ЭНМТ при рождении частота кандидемии составляет 7%, при этом показатели летальности могут достигать 30% [20]. Очень важно, что кандидемия часто является промежуточным этапом в процессе диссеминации грибов, поэтому функциональные методы диагностики, такие как ЭХО-КГ, нейросонография, офтальмоскопия, УЗИ почек, являются необходимыми диагностическими мероприятиями у новорожденных.

При развитии кандидозного менингита клинические проявления в первые дни и недели заболевания выражены незначительно, отмечаются признаки медленно нарастающего гипертензионного или гипертензионно-гидроцефального синдрома. Характерна глазная симптоматика: симптом Грефе, нистагм, страбизм. Температурная реакция может отсутствовать или быть субфебрильной [3]. В ряде случаев, отмечаются характерные изменения при исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ): при умеренном повышении показателей цитоза наблюдается значительное повышение содержания белка [16]. Тем не менее, при исследовании СМЖ, после проведения люмбальной пункции показатели находятся в пределах нормативных значений у половины новорожденных с кандидозным менингитом. Летальность при подтвержденных грибковых менингитах высока и может достигать 50% [16]. При ИК у новорожденных в 1-10% случаев отмечается явления кандидозного эндокардита [31]. Чаще повреждаются митральный и трикуспидальный клапаны, возможно повреждение миокарда и перикарда. Симптомы заболевания сходны с бактериальным эндокардитом. На ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов. По данным ЭХО-КГ обнаруживают типичные признаки эндокардита [17, 29, 32]. На фоне длительной кандидемии (>5 дней) возможно развитие грибкового поражения печени и селезенки [17, 29, 32], а также развитие кандидозного остеомиелита или остеоартрита [29,32]. У новорожденных также отмечены случаи перфорации кишечника с развитием кандидозного перитонита [32].

2. Диагностика

2.1 Анамнез

Необходимо уточнение данных анамнеза матери в отношении:

- наличия кандидоза во время данной беременности;
- использования антибактериальных, гормональных, цитостатических препаратов.

Необходимой также является информация о том, выполнялись ли бактериологические посевы матери во время беременности и о полученных результатах.

2.2 Физикальное обследование

При подозрении на грибковую инфекцию необходимо проводить осмотр новорожденного в родильном блоке и в неонатальных отделениях (реанимация и интенсивная терапия, патология новорожденных, хирургия новорожденных) на наличие

клинических проявлений кандидоза в виде поражений кожи и слизистых оболочек, признаков инфекционного токсикоза (бледность, сероватый колорит кожных покровов, и др.), диспептических расстройств (вздутие живота, ослабление перистальтики, нарушение усвоения энтерального питания), признаков нарушения мочеотделения (олиго - и/или анурия), дыхательных нарушений (бради - и/или тахипноэ, апноэ, лабильность сатурации, нарастания потребности в кислороде, потребности в проведении респираторной терапии) и гемодинамических расстройств (тахи - и/или брадикардия, артериальная гипотензия), наличие желтухи, гепатоспленомегалии.

2.3 Лабораторная диагностика

Микробиологические методы:

а) Посев крови является «золотым стандартом» диагностики системных инфекций у новорожденных, включая инвазивный кандидоз. Согласно рекомендациям ESCMID 2012 года при подозрении на развитие кандидемии следует осуществлять посев крови у новорожденных в количестве не менее 2 мл не менее 2 раз в сутки в течение 3 дней подряд. Однако, учитывая значительные технические трудности, связанные с осуществлением пункций интактных вен у недоношенных новорожденных, а также, принимая во внимание величину объема циркулирующей крови у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении 80-90 мл на 1 килограмм массы тела, допускается взятие от 1,0 до 2 мл крови на одно исследование. При этом сбор необходимого объема крови производится в соответствии с инструкцией производителя флаконов для гематологических анализаторов.

б) При подозрении на развитие кандидоза мочевыделительной системы необходимо осуществить посев мочи, собранной через стерильный мочевого катетер.

При выявлении *Candida spp.* в моче - необходимо исключить развитие кандидемии и кандидоза ЦНС.

в) У всех детей при подозрении на развитие кандидоза проводится классическое культуральное исследование материала из зева и ануса новорожденного, путем посева клинического материала на зарегистрированные в РФ селективные (хромогенные) питательные среды: агар Сабуро, агар Диксон и др. с дальнейшим определением вида гриба по биохимическим показателям (с использованием автоматических бактериологических анализаторов или зарегистрированных в РФ тест-систем) или методом *MALDI-TOF-MS* анализа.

г) При выявлении кандидемии следует исключить поражение почек и ЦНС. При подозрении на развитие инвазивного кандидоза ЦНС – необходимо проведение люмбальной пункции с последующим культуральным исследованием СМЖ.

Посевы крови, СМЖ, асцитической и плевральной жидкостей производят с использованием флаконов с жидкой питательной средой для культивирования в автоматических гематологических анализаторах. При наличии в лаборатории масс-спектрометра рекомендуется проведение прямой идентификации грибов из положительной гемокультуры методом *MALDI-TOF-MS* анализа, при отрицательном результате осуществление высева на плотные питательные среды с последующей биохимической или *MALDI-TOF-MS* идентификацией выросших колоний грибов [11, 12, 14]. Для видовой дифференцировки видов грибов допускается использование хромогенных сред (различные виды грибов образуют на поверхности питательного агара колонии различных цветов). Окраска колоний зависит от производителя питательной среды, оценку видовой принадлежности грибов проводят в соответствии с инструкцией производителя.

Колонизация нескольких локусов (3-х и более) – является независимым фактором риска и предиктором прогрессирования для грибкового сепсиса (Manzoni P. 2006).

д) При выявлении кандидемии следует исключить поражение почек и ЦНС. При подозрении на развитие инвазивного кандидоза ЦНС – необходимо проведение люмбальной пункции с последующим культуральным исследованием СМЖ [37]. Посевы крови, СМЖ, асцитической и плевральной жидкостей производят с использованием флаконов с жидкой питательной средой для культивирования в автоматических гематологических анализаторах. При наличии в лаборатории масс-спектрометра рекомендуется проведение прямой идентификации грибов из положительной гемокультуры методом *MALDI-TOF-MS* анализа, при отрицательном результате осуществление высева на плотные питательные среды с последующей биохимической или *MALDI-TOF-MS* идентификацией выросших колоний грибов [11, 12, 13, 14].

Определение чувствительности выделенных изолятов грибов к антимикотическим препаратам можно проводить при помощи автоматических бактериологических анализаторов или использовать зарегистрированные в РФ тест-системы для определения чувствительности грибов к антимикотическим препаратам.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a).

Молекулярно-генетические методы:

В настоящее время в РФ отсутствуют зарегистрированные стандартизированные коммерческие ПЦР тест-системы для выявления грибов *Candida*. Рутинное применение методов ПЦР для диагностики инвазивного кандидоза в клиниках страны невозможно.

Другие диагностические тесты:

а) Определение маннана (компонента клеточной стенки *Candida*) и антител к маннану в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа – единственные зарегистрированные в нашей стране иммунологические тесты для диагностики инвазивного кандидоза. Данные тесты имеют высокую чувствительность и специфичность (80% и 93%, соответственно) лишь при совместном их выполнении. Следует отметить, что при ИК, вызванном *Candida non-albicans* видами, имеется низкая экспрессия маннана, следовательно, выше риск получения ложноотрицательных значений. Эффективность применения этого метода диагностики инвазивного кандидоза у новорожденных изучена недостаточно.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

б) Методики определения 1,3 – β -D-глюкана и антител против ростовых трубок *C. albicans* (CAGTA) в настоящее время проходят процесс регистрации в РФ и не могут быть использованы в клинической практике [1].

2. 4 Функциональные и инструментальные методы диагностики:

Служат, как правило, для выявления очагов диссеминации грибкового процесса у пациентов.

а) Компьютерная томография головного мозга, легких и/или органов брюшной полости высокого разрешения.

б) Рентгенологическое исследование органов грудной полости.

б) УЗИ органов брюшной полости и почек.

в) Офтальмоскопия с расширением зрачка.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а).

Алгоритмы диагностики грибковых инфекций у новорожденных представлены в Приложении Б.

3. Лечение инвазивного кандидоза. Антимикотическая профилактика

Основные принципы терапии инвазивного кандидоза:

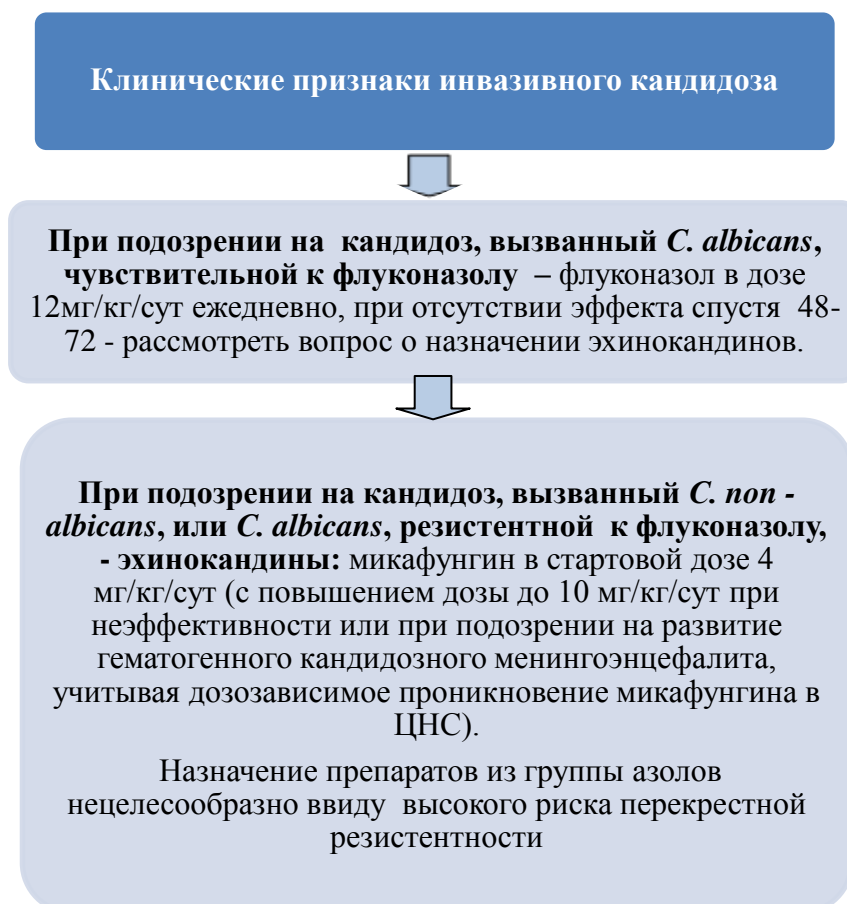
- Стартовая антимикотическая терапия должна быть назначена не позднее первых 12 часов от момента выявления *Candida spp.* при посеве крови и/или материала из иных стерильных локусах (СМЖ, плевральной жидкости и др.) [14].
- Целенаправленная терапия должна быть назначена с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антимикотическим препаратам.
- Наряду с проведением целенаправленной антимикотической терапии необходимо осуществлять замену всех сосудистых и иных катетеров, эндотрахеальной трубки, любых видов дренажей с момента постановки диагноза инвазивного кандидоза.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2а).

Алгоритм терапии инвазивного кандидоза у новорожденных представлен на схемах 1а и 1б.

Схема 1а

Алгоритм антимикотической терапии при клиническом подозрении на развитие инвазивного кандидоза до момента получения микробиологического подтверждения



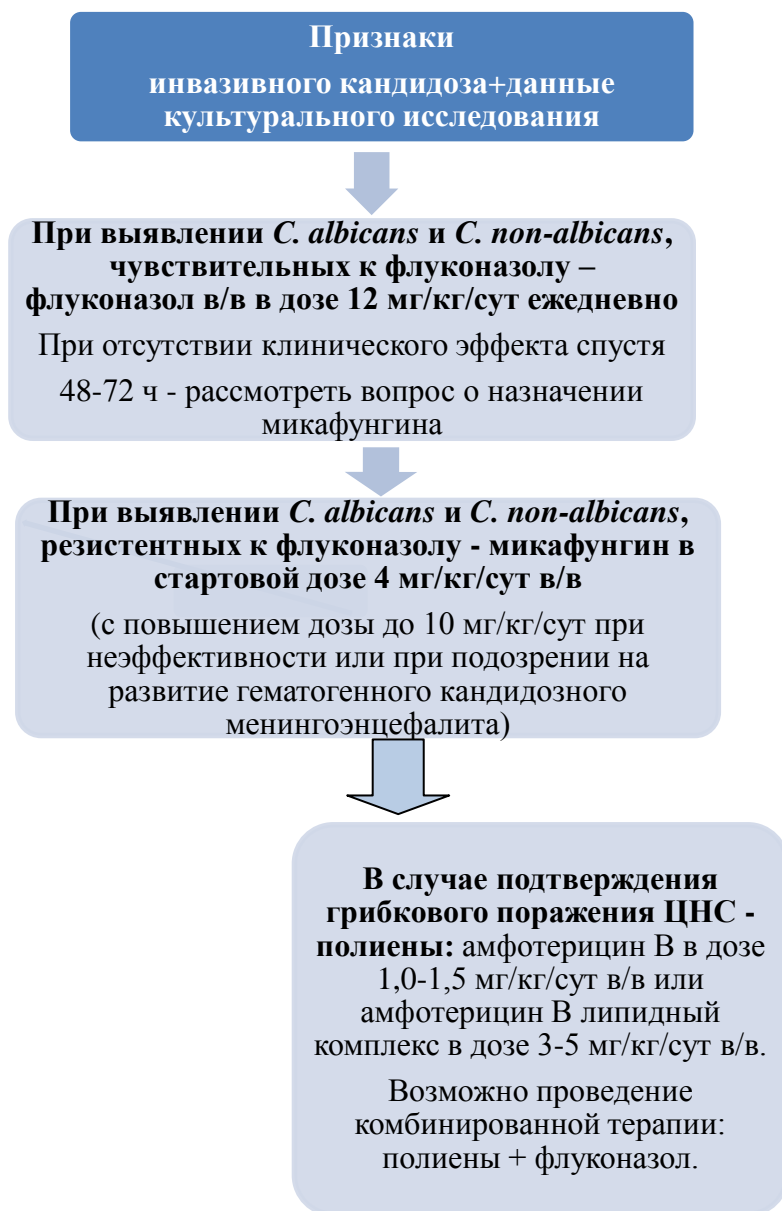


Схема 16

Алгоритм терапии инвазивного кандидоза у новорожденных

Длительность терапии ИК должна составлять не менее 14 дней от первого отрицательного результата посева крови или материала из очага поражения.

При поражении ЦНС лечение инвазивного кандидоза продолжают в течение 4 недель после исчезновения клинических симптомов инфекции и отрицательного результата посева СМЖ.

При терапии кандидозного эндокардита, медиастинита или остеомиелита сроки лечения могут составлять более 6 месяцев. В этих случаях необходимо сочетание терапии противогрибковыми ЛС с хирургическим лечением.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Профилактика ИК у новорожденных включает в себя [29]:

- Лечение вагинального кандидоза беременных
- Инфекционный контроль в отделениях реанимации новорожденных
- Рациональную антибактериальную терапию
- Тщательный уход за ЦВК
- Ограничение применения в терапии новорожденных Н2-блокаторов и стероидов
- Раннее начало энтерального кормления молозивом и нативным материнским молоком
- Пероральное применение пробиотиков
- Антимикотическую профилактику у пациентов групп риска развития инвазивного кандидоза.**

Показания для проведения антимикотической профилактики флуконазолом новорожденным - пациентам ОРИТ:

- а) всем новорожденным с ЭНМТ при частоте ИК у детей, находящихся в отделении, более 2%;
- б) детям с ЭНМТ (при частоте ИК в отделении менее 2%) в случае наличия таких дополнительных факторов риска как: ЦВК, наличие уретрального катетера, АБТ карбапенемами или цефалоспоридами III-IV поколения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Антимикотическая профилактика: проводится флуконазолом в дозе 3-6 мг/кг/сут внутривенно или перорально 2 раза в неделю во время пребывания в ОРИТ и при наличии факторов риска развития инвазивного кандидоза. Длительность профилактики не должна составлять более 6 недель.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Необходимо начинать с внутривенных форм препарата с последующим переходом на пероральный прием.

При лечении инвазивного кандидоза у новорожденных следует проводить контроль уровня ферментов печени (ЩФ, АСТ, АЛТ) и креатинина 1 раз в неделю, учитывая потенциальную гепатотоксичность и нефротоксичность противогрибковых препаратов.

Препараты первой линии, используемые для целенаправленной антимикотической терапии у новорожденных, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Препараты для проведения целенаправленной антимикотической терапии у новорожденных в зависимости от вида выявленного возбудителя [4, 14, 15, 18, 24, 33, 34]

Возбудитель	Препарат первой линии
<i>C. albicans</i>	Флуконазол
<i>C.parapsilosis</i>	Флуконазол Липосомальный амфотерицин В Эхинокандины
<i>C.tropicalis, C.glabrata, C.krusei, C.guillermondii, C.famata, C.inconspicula, C.norvegensis</i>	Эхинокандины

Среди антимикотических препаратов из группы эхинокандинов лишь микафунгин разрешен к применению в неонатологии (таблица 2).

Таблица 2

Использование антимикотических препаратов в неонатологии

Препарат	Возможность назначения детям
Микафунгин	Да, в том числе новорожденным
Каспофунгин	с 3 месяцев
Анидулафунгин	Нет

Рекомендуемые дозировки препарата микафунгин при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных, в том числе недоношенных детей представлены в таблице 2.

Дозы микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных, в том числе недоношенных

Параметр	Значение	Ссылки
Доза микафунгина	4-10 мг/кг/сутки, при отсутствии эффекта и подозрении на развитие инфекции ЦНС (гематогенный кандидозный менингоэнцефалит) 10 мг/кг/сутки	Инструкция по медицинскому применению препарата
	2 – 4 мг/кг/сутки	Natarajan 2009, Антонов А.Г. 2012 [2]
	4 – 10 мг/кг/сутки 10 мг/кг/сутки (при гематогенном кандидозном менингоэнцефалите)	ESCMID 2012 Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 38–52 (P. 41) [29]
Продолжительность курса	Не менее 15 дней	Natarajan 2009, Антонов А.Г. 2012 [2]

4. Реабилитация

Специфических мероприятий по реабилитации после болезни нет. В подавляющем большинстве случаев проведения реабилитации не требуется, а при необходимости реабилитация проводится по общепринятым алгоритмам и протоколам.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика грибковых инфекций у новорожденных должна начинаться во время беременности и после рождения ребенка.

Профилактические мероприятия должны включать:

1. Лечение вагинального кандидоза беременных
2. Соблюдение мер инфекционного контроля в отделениях неонатального профиля
3. Проведение рациональной антибактериальной терапии у новорожденных
4. Применение флуконазола в профилактическом режиме.

6. Критерии оценки качества медицинской помощи

Название группы: кандидоз новорожденного

МКБ коды: Р 37.5

Вид медицинской помощи: специализированная

Возрастная группа: дети

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: экстренная

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Классическое микробиологическое исследование материала из биологических локусов с определением вида <i>Candida</i> и чувствительности к антимикотическим препаратам <i>in vitro</i> .	A	1a
2	Функциональные и инструментальные методы диагностики: офтальмоскопия, ЭХО-КГ, НСГ, УЗИ внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек), рентгенография органов грудной клетки	A	1a

3	Антимикотическая терапия назначена в первые 12 часов после выявления <i>Candida spp.</i> при посеве крови и/или материала из иных стерильных локусов (СМЖ, плевральной жидкости и др.)	А	1а
4.	Удаление (замена) ЦВК в первые 24 часа после выявления <i>Candida spp.</i> при посеве крови	А	1а
4	Целенаправленная антимикотическая терапия назначена после определения вида <i>Candida</i> и чувствительности к антимикотическим препаратам <i>in vitro</i>	А	1а

Список литературы:

1. Антонов А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению грибковых инфекций у новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / Антонов А.Г., Никитина И.В., Митрохин С.Д. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013. - №2. - С. 80-88.
2. Антонов А.Г. Лечение грибковой инфекции у глубоконедоношенных детей / А.Г. Антонов, Н.А. Приходько, А.С. Анкирская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012.-Т. 57. - №5. - С. 13-16.
3. Веселов А.В. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов / Веселов А.В., Козлов Р.С. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. - Том18. - №2. – С.: 286-304.
4. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мултых И.Г. и др. IN VITRO активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. . – 2008. - Том10. - N 4. – С.: 345-354.
5. Колбин А.С. Частота инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных, рожденных на сроке гестации менее 32 недель / Колбин А.С. и соавт. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - С. 189.
6. Кулага В. В. Грибковые болезни и их осложнения / В.В. Кулага, И.М. Романенко, С.Л. Афонин // МИА. - 2010.
7. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Дегтярев Д.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В., Никитина И.В., Приходько Н.А. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2013. - №3. - С. 87-91.
8. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10 (принята 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения)
9. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инвазивных микозов у новорожденных. // Неонатология. – 2014. - №4, С. 64–72.
10. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Антонов А.Г., Любасовская Л.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия. // Акушерство и гинекология. – 2015. - №4, С.84-90.

11. Припутневич Т.В. Оптимизация микробиологической диагностики оппортунистических инфекций у беременных и новорожденных на основе протеометрических и молекулярно - генетических методов / Т.В. Припутневич // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2014.
12. Припутневич, Т.В. Прямая идентификация микроорганизмов из гемокультур с помощью метода *MALDI-TOF-MS* в сравнении с методом ПЦР / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян, Е.Н. Ильина, С.Д. Митрохин, Д.Ю. Трофимов, О.А. Непша, О.А. Бурменская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2014. – Т. 16, №1. – С. 21-26.
13. Приходько Н.А. Совершенствование диагностики, профилактики и лечения инвазивных микозов у недоношенных новорожденных в условиях стационара / Н.А. Приходько // Автореф. дис. ... к-та мед. наук. — М., 2016.
14. Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Никитина И.В., О.В. Ионов, Любасовская Л.А., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н. Применение препарата микафунгин при лечении инвазивных кандидозов у недоношенных детей в условия отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. // Неонатология. – 2015. - №4. С. 84-90.
15. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015.– 96 с.
16. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорождённых и детей первых месяцев жизни / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева. - М., 2008. С. 108-110.
17. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. Руководство для врачей. - М., 2008
18. Шухов В.С., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Зубков В.В. / Антимикробная терапия у детей/ В.С. Шухов, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина, В.В. Зубков. Практическое руководство М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016.-320 с.
19. Aliaga S., Clark R., Laughon M., et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2014; 133(2):236-42
20. Ascher S.B. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections / S.B. Ascher // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2012. - №31. - P.439-443.
21. Austin N. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants / N. Austin, W. Guire // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - CD003850.
22. Barton M. 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 / M. Barton // *BMC Infect. Dis.* - 2014. - №14. - P.327

23. Benjamin D., Stoll B., Fanaroff A., et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92
24. Calderone R., Clancy C., eds. *Candida and candidiasis*. Washington: AMS Press; 2012
25. Gaitanis G. The *Malassezia* Genus in Skin and Systemic Diseases / G. Gaitanis, P. Magiatis, M. Hantschke // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2012. - P. 106-133.
26. Gow N., van de Veendonk F., Broun A., et al. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization/ *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(2):112-22.
27. Greenberg R.G. Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment / R.G. Greenberg, D. K. Benjamin // *J. Infect. Author manuscript.* - 2014. - №69. - P.19-22.
28. Greenberg R.G., Benjamin D.K., Gantz M.G., Cotton C.M., Stoll B.J., Walsh M.C. et al Empiric Antifungal Therapy and Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants with Invasive Candidiasis. // *J Pediatr* 2012;161:264-9.
29. 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 / W.W. Hope [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2012. V.18 (7). - P. 38-52.
30. Hospenthal D.R. Diagnosis and treatment of human mycoses/ D.R. Hospenthal, M.G. Rinaldi. - 2013. - P.16-18.
31. Pappas P.G., Carol A. Kauffman C.A., David R. Andes D.R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2015: 1–50.
32. Kaufman D. Fungal Infections in Preterm Infants / D. Kaufman // *Medscape.* - Jun 25, 2014.
33. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants.// *Clin Perinatol.* 2010 Sep;37(3):611-28. doi: 10.1016/j.clp.2010.06.003.
34. Naidoo E. Neonatal invasive fungal infection in England 2004-2010 / E. Naidoo // *Clinical microbiology and infection.* - 2014. - Vol.20(9) - P.936-941.
35. Van de Veerdonk F., Kullberg B., Netea M. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):453-9
36. Wey S.B., R.Wenzel et al. A guide to infection control in the hospital // B.C. Decker Ink. 1998; 154-8
37. Zilberberg M., Shorr A., Kollef M. Sekular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10):978-80

38. Zaoutis T., Heydon K., Locatio R. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44(9):1187-93

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Антонов Альберт Григорьевич** - д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры Неонатологии ФГБОУ ВО ПМГМУ им. М.И. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
2. **Байбарина Елена Николаевна** - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, директор департамента родовспоможения и оказания медицинской помощи детям Минздрава России, г. Москва
3. **Балашова Екатерина Николаевна** - к.м.н., заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им.В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
4. **Володин Николай Николаевич** – академик РАН, президент РАСПИМ, д.м.н., профессор, заведующий отделением неонатологии ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва
5. **Дегтярев Дмитрий Николаевич** – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НЦАГиП им.В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой Неонатологии ФГБОУ ВО ПМГМУ им. М.И. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
6. **Зубков Виктор Васильевич** - д.м.н., заведующий Отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры Неонатологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва
7. **Иванов Дмитрий Олегович** - д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по неонатологии, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, г. Санкт-Петербург
8. **Ионов Олег Вадимович** – к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры Неонатологии ФГБОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
9. **Киртбая Анна Ревазиевна** - к.м.н., заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ ФГБУ

- «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры Неонатологии ФГБОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;
10. **Климко Николай Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
 11. **Крючко Дарья Сергеевна** – д.м.н., заведующая отделом анализа и координации работы по совершенствованию оказания медицинской помощи ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры Акушерства, гинекологии неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 12. **Ленюшкина Анна Алексеевна** - к.м.н., заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им.В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 13. **Любасовская Людмила Анатольевна** – к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов Отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 14. **Никитина Ирина Владимировна** - к.м.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 15. **Припутневич Татьяна Валерьевна** – д.м.н., заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва, доцент кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
 16. **Приходько Наталья Александровна** – к.м.н., младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 17. **Родченко Юлия Валерьевна** – врач-бактериолог лаборатории микробиологии Отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва
 18. **Рындин Андрей Юрьевич** - к.м.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва, доцент кафедры

Неонатологии ФГБОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Конфликт интересов

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций – специалисты, имеющие высшее медицинское образование по специальностям:

- Педиатрия
- Неонатология
- Анестезиология и реаниматология
- Акушерство и гинекология
- Клиническая фармакология
- Микробиология
- Микология

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. А 2.1, А2.2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) www.raspm.ru, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Таблица А2.1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1a	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1b	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2a	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2b	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт призванного авторитета

Таблица А2.2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень	Основания
A	Уровень доказательства 1
B	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
C	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
D	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.04.2010 N 15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».
2. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н).
3. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н).
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) 1994.
5. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации) 2011.
6. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.
7. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 г. (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Приложение Б.

Алгоритм диагностики грибковых инфекций у недоношенных новорожденных в условиях ОРИТ в первые 24 часа жизни.



Алгоритм диагностики грибковых инфекций у недоношенных новорожденных после 24 часов жизни (в ОРИТ и ОПН и НД)

