

УДК 616.594.171.2-053.31

Кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

А.С. Колбин¹, Н.П. Шабалов¹, Н.Н. Клишко²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия² Медицинская академия последилового образования, Санкт-Петербург, Россия

На базе данных Medline и Cochrane проанализирована литература по проблеме кандидоза у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г). В анализ не вошли исследования по кандидозу у доношенных новорожденных и детей старше периода новорожденности, а также данные по колонизации *Candida* spp. слизистых оболочек. В статье приводятся наиболее распространенные классификации кандидоза в неонатологии, данные по его частоте и эпидемиологии. Указаны достоверные

факторы риска для основных клинических форм кандидоза: врожденного, кандидоза кожи и слизистых и острого диссеминированного кандидоза. С позиций клинической фармакологии и доказательной медицины проведен анализ применения системных антимикотиков для лечения и профилактики инвазивного кандидоза.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, недоношенные, низкая масса тела при рождении, профилактика, противогрибковые препараты.

Candida Infections in Very Low-Birth-Weight Neonates

A.S. Kolbin¹, N.P. Shabalov¹, N.N. Klimko²¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia² State Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

The literature devoted to the *Candida* infections in very low-birth-weight neonates was reviewed using the Medline and Cochrane databases. Studies in children older than 28 days, full-term newborns, and *Candida* colonization studies were excluded from the analysis. The most common approaches to the classification of *Candida* infections in neonates as well as the data on the

rates and epidemiology of such infections are reviewed in the article. Risk factors for the main clinical forms of *Candida* infections are indicated. The analysis of the use of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive candidiasis was performed.

Key words: invasive candidiasis, premature neonates, low-birth-weight, prophylaxis, antifungal agents

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

198096 СПб, пр. Стачек, д. 71 кв. 13.

Тел.: (812)135 49 81

Эл. почта: Alex_Kolbin@mail.spbnit.ru

Введение

Незрелость факторов инфекционной защиты, высокая частота инвазивных процедур и применение антибиотиков широкого спектра действия обуславливает то, что новорожденные с *очень низкой массой тела при рождении* (ОНМТ) являются одной из групп высокого риска по развитию *инвазивного кандидоза* (ИК) [1–3]. У данной категории пациентов ИК часто принимает диссеминированный характер и сопровождается высокой летальностью [4].

Цель настоящего исследования – анализ литературы, касающейся частоты, эпидемиологии, факторов риска, лечения и профилактики ИК у новорожденных с ОНМТ.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы результаты клинических исследований, касающиеся ИК у новорожденных, информация о которых была размещена в базе данных Medline с 1980 г. по апрель 2005 г. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *random; control; blind; clinical trial; placebo; fungal; candidiasis; neonatal; preterm infant; low birth weight*. Анализ литературы проводили также на основе данных Cochrane Controlled Trials Register и Cochrane Neonatal Review, опубликованные на апрель 2005 г., и имеющих обзоров литературы.

Критерии включения в анализ: исследования по кандидозу у новорожденных с ОНМТ.

Критерии исключения из анализа: исследования по кандидозу у доношенных новорожденных и детей старше периода новорожденности; не анализировали также данные по колонизации *Candida* spp. слизистых оболочек.

Результаты исследования

К апрелю 2005 г. нами было обнаружено 1921 опубликованное сообщение, посвященное различным аспектам ИК у новорожденных, из которых более 120 исследований касались ИК у новорожденных с ОНМТ.

Единой классификации кандидоза новорожденных нет. Согласно Международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра выделяют неонатальный кандидоз (P37.5) и кандидоз (B37), содержащий целый ряд дополнительных кодировок, например кандидозную септицемию (B37.8). В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз [2, 5]. В клинической практике принято разделять поверхностный кандидоз (сапрофитирование грибов на слизистой оболочке в результате фиксации на

поверхности тканей с последующим делением) и инвазивный кандидоз (проникновение гриба через базальную мембрану до подслизистой оболочки и глубже) [6]. Отдельно выделяют кандидемию (выделение *Candida* из крови) и *острый диссеминированный кандидоз* (ОДК) – кандидемия в сочетании с культуральными и/или гистологическими признаками поражения глубоких тканей и внутренних органов [6].

Врожденный кандидоз

Врожденный кандидоз (ВК) диагностируют с первых часов от рождения до 6 сут. ВК – это результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Трансплацентарный путь встречается редко и возникает при развитии кандидозного плацентита [2, 3, 5]. Вертикальный путь обычно имеет место при нарушении целостности амниотической оболочки.

Факторами риска развития ВК считают кандидозный кольпит и вульвовагинит у матери во время беременности [7, 8]. Так, по данным Ф.П. Романюка [8], из влагалища здоровых беременных высевают *Candida* spp. отмечается у 37% женщин, а у беременных с урогенитальной патологией (как правило, получавших антибиотики) – у 80%. R.K. Whyte и соавт. [7] описали 18 новорожденных с ОНМТ от матерей с хориоамнионитом, из которых у 15 развился в последующем ВК. Кандидозный хориоамнионит и вагинальная инфекция у беременных в 25% случаев ассоциируется с применением внутривлагалищных контрацептивов [7, 9]. При гистологическом исследовании плаценты при ВК выявляются микроабсцессы и гранулемы, что может служить прогностическим признаком развития у новорожденного кандидоза.

Клинически ВК может быть представлен как изолированным поражением кожи, так и ОДК. Поражение кожи может проявляться в виде пустул, везикул, кожных микроабсцессов и макуло-папулезной сыпи на фоне эритематозно измененной кожи туловища, конечностей, ладоней и ступней. Присутствует стадийность процесса: от пустул, везикул до десквамации и эрозивных поражений [5, 10]. Типично формирование гранулемы пуповины. У новорожденных с ОНМТ ВК чаще принимает диссеминированные формы и имеет более неблагоприятные исходы, чем у доношенных новорожденных. В 2000 г. были опубликованы данные одного из самых крупных исследований по ВК [10]. Авторы проанализировали 63 случая ВК за период с 1960 по 1997 гг. Клинически ВК у новорожденных с ОНМТ проявлялся в виде эритематозного диффузного дерматита, а у доношенных новорожденных

– в виде папуло-пустулезной сыпи. Было отмечено, что ВК чаще принимал диссеминированную форму у новорожденных с ОНМТ, чем у доношенных.

Приобретенный кандидоз

Кандидоз кожи и слизистых (ККС). ККС у новорожденных с ОНМТ обычно отмечается на второй неделе жизни (от 6 до 14 дня). Частота ККС у новорожденных с ОНМТ составляет от 6 до 8% [3, 5, 11]. К факторам риска развития ККС относят: рождение через естественные родовые пути, недоношенность, использование в постнатальном периоде стероидов, гипогликемию [11, 12]. Кандидоз кожи клинически выглядит как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог. При цитологическом исследовании обнаруживается инвазия эпидермиса грибами с гранулематозно-воспалительной реакцией вокруг, а также с геморрагической инфильтрацией и некрозом. Многие авторы отмечают, что для ККС у новорожденных с ОНМТ характерна высокая частота диссеминации процесса в жизненно важные органы, прежде всего в головной мозг и почки. Возможна эволюция ККС в кандидозную септицемию. Faix и соавт. [11] обнаружили, что у 358 новорожденных с ОНМТ частота ККС была 7,8%, при этом у 32% из них произошла диссеминация, несмотря на местную и системную терапию нистатином [11]. По данным других авторов, частота диссеминации ККС у новорожденных с ОНМТ колеблется от 70 до 90% [3, 12].

Кандидемия и кандидозная септицемия. ОДК. Частота кандидемии у новорожденных с ОНМТ составляет от 2 до 6%. Однако, по некоторым данным, она может достигать 12% и даже 32% [1, 3, 5]. При этом кандидемии нередко выявляют при сепсисе с поздним началом, в период от 15 до 33 дня жизни [13–15]. Есть немногочисленные данные о развитии ОДК в более ранние сроки. Так, С. Melviller и соавт. [16] показали, что кандидозная септицемия у новорожденных с ОНМТ возникает в среднем на 7-й день жизни. Высокая вариабельность частоты развития кандидемии и кандидозной септицемии может быть объяснена разными показателями демографическими, гестационным возрастом и массой тела при рождении в различных неонатологических центрах [15–20].

В последние годы отмечен рост частоты диссеминированных форм кандидоза [21]. Так, в двух крупных многоцентровых исследованиях у новорожденных с ОНМТ частота кандидозной септицемии увеличилась с 26% в период 1991–1993 гг. до 34% в период 1998–2000 гг. [22, 23]. В другом исследовании в группе наблюдения, включавшей 13 тыс. новорожденных с ОНМТ, за период с 1991 г.

по 2000 г. частота кандидозной септицемии выросла от 9 до 32% [22, 24]. Возможно, что рост частоты диссеминированных форм кандидоза может быть связан с внедрением в последние десятилетия в лечение новорожденных с ОНМТ более агрессивных схем антибактериальной терапии и с более высокой частотой инвазивных процедур.

Возбудителем ОДК и кандидозной септицемии может быть любой вид *Candida*. В то же время, по данным трех крупных многоцентровых исследований, наиболее частыми причинами кандидемии у новорожденных с ОНМТ были *C. albicans* и *C. parapsilosis* [22, 23, 25]. Эти данные основаны на исследованиях, которые были проведены с 1991 г. по 1993 г. в США (12 центров, 6911 детей), с 1995 г. по 1998 г. в Израиле (28 центров, 5555 детей) и с 1998 г. по 2000 г. в США (15 центров, 6215 детей). ОДК был вызван *C. albicans* в 48–51% случаев. Высокую частоту диссеминированных форм, вызванных *C. albicans*, объясняют тем, что у данного вида наиболее выражена способность к адгезии и инвазии в эндотелий сосудов. На втором месте по частоте кандидемии у новорожденных с ОНМТ находится *C. parapsilosis* – в 26–34% случаев; реже кандидозную септицемию вызывает *C. glabrata* – до 15%.

По-прежнему не решен вопрос о факторах риска развития ОДК и кандидозной септицемии [2, 3, 5]. В двух многоцентровых исследованиях достоверными факторами риска были: гестационный возраст менее 28 нед, масса тела при рождении менее 1000 г, длительное использование карбапенемов и цефалоспоринов [15, 26, 27]. Была показана достоверная роль колонизации слизистых оболочек *Candida* spp. в нескольких (два и более) локусах [15, 28]. В многоцентровом исследовании дисперсионный анализ установил немаловажную роль в возникновении ОДК колонизации *Candida* spp. слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако проведенный этими же авторами [15] многофакторный анализ достоверной связи не обнаружил. Позднее аналогичные результаты, не подтвердившие роль колонизации ЖКТ в возникновении ОДК, были получены при исследовании 218 новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г [27]. Есть данные, свидетельствующие о связи между возникновением ОДК и одновременным высевом *Candida* spp. из кала и трахеи [29, 30]. Роль центрального венозного катетера как фактора риска развития диссеминированного кандидоза у новорожденных с ОНМТ не вызывает сомнений [3]. Тем не менее во всех исследованиях не было установлено достоверной связи между присутствием центрального венозного катетера и риском развития диссеминирован-

ного кандидоза. Дополнительным фактором риска считается парентеральное питание через венозный катетер [31]. Гипергликемия может увеличивать риск ОДК, так как глюкоза является хорошим субстратом для пролиферации грибов [32].

У животных было проведено исследование по влиянию преднизолона на диссеминацию разных видов *Candida* [33]. Было установлено достоверное влияние его на развитие кандидемии, вызванной *C. albicans* и *C. tropicalis*, однако влияние на диссеминацию *C. parapsilosis* выявлено не было. Данное исследование показало, что нельзя исключить существование специфических факторов риска развития кандидемии для каждого из видов грибов рода *Candida*. Так, например, для *C. parapsilosis* факторами риска могут быть использование центрального венозного катетера, цефалоспоринов и блокаторов H₂-рецепторов [15, 34]. *C. parapsilosis* может образовывать биопленку на поверхности катетеров и контаминировать глюкозосодержащие растворы для парентерального питания [35]. Для ОДК, вызываемого *C. glabrata*, достоверно чаще характерен гестационный возраст более 29 нед и масса тела при рождении более 1500 г, чем для других видов *Candida* [36]. Есть данные, свидетельствующие о том, что фактором риска развития ВК, а затем и ОДК может быть использование матерью во время беременности флуконазола для лечения кандидозного вульвовагинита [3, 10]. Для *C. glabrata* больше, чем для других видов, характерны фоновые перфоративные поражения ЖКТ, такие как язвенно-некротический энтероколит [3].

Специфических диагностических критериев ОДК и кандидозной септицемии у новорожденных с ОНМТ не существует [3, 21, 22]. Некоторые авторы к лабораторным критериям диссеминированного кандидоза относят тромбоцитопению (<100000/мм³) или тромбоцитоз (>500000/мм³) [5]. В то же время опубликованные недавно результаты исследования 934 новорожденных с ОНМТ не показали достоверного различия в снижении уровня тромбоцитов при сепсисе, вызванном грибами и грамотрицательными бактериями, которое отмечалось у 84 и 75% новорожденных соответственно [37].

По данным отечественных авторов [27], «органами-мишенями» при ОДК у новорожденных с ОНМТ наиболее часто бывают легкие и толстый кишечник, реже – головной мозг, миокард, печень и почки, и совсем редко поражаются селезенка и пупочная вена [27]. Согласно результатам мета-анализа 34 клинических исследований, проведенных в период с 1979 г. по 2002 г., посвященных изучению кандидемии у новорожденных, основными «органами-мишенями» были головной мозг

(3–23%), глаза (3–6%), почки (5–14%) и сердце (5,5–15%) [26].

Летальность. В начале 1980-х годов сообщалось, что у 30% умерших детей на вскрытии были выявлены характерные признаки ОДК [3]. Однако при жизни *Candida* spp. ни из крови, ни из мочи ни из ликвора выделены у них не были. Позднее, когда были улучшены методы диагностики (культуральные, цитологические и др.), частота прижизненной диагностики ИК увеличилась, в связи с чем лечение стало более ранним. Тем не менее, даже при вовремя начатом лечении летальность при ОДК у новорожденных с ОНМТ составляет от 32 до 40% [22, 23, 27, 38, 39]. Ведущим возбудителем, ассоциирующимся с высокой летальностью, является *C. albicans*. На втором месте находится *C. parapsilosis*. Ряд авторов описывают так называемую «внезапную смерть» при ИК как результат септического шока от выхода в плазму крови эндотоксин-подобных ферментов и гемолизина [3].

Лечение кандидоза

Существует ряд обзорных статей и рекомендаций по эффективности и безопасности системных антимикотиков при их применении для лечения ИК у новорожденных [1, 2, 40–43]. Одним из первых антимикотиков, используемых для лечения ИК, был амфотерицин В (АмВ). АмВ обладает одним из самых широких спектров активности и оказывает фунгицидный эффект на грибы рода *Candida*. Первичная резистентность к АмВ отмечена лишь у *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*. Всего было проведено 6 клинических исследований АмВ у новорожденных при лечении ИК, большинство из которых были не рандомизированные и ретроспективные. Одно исследование, проведенное М. Driessen и соавт. [44], отвечало критериям доказательности, в котором АмВ сравнивали с флуконазолом у 24 новорожденных с ОДК. В общей сложности опубликованы данные о применении препарата как минимум у 124 новорожденных, при этом 20 из них имели ОНМТ при рождении. АмВ применяли в дозе от 0,1–1,0 мг/кг в сутки. Эффективность лечения варьировала от 54 до 100%, что зависело от длительности назначения АмВ. Наиболее высокие показатели были отмечены при его использовании от 2 нед и больше [40, 41]. Фармакокинетические исследования показали, что АмВ у новорожденных можно использовать в тех же дозах, что и у детей более старшего возраста и взрослых – 0,8–1,0 мг/кг в сутки [41, 42]. В настоящее время лечение АмВ рекомендуют начинать с внутривенного введения в течение 4–6 ч 1 раз в сутки в дозе 0,25–0,5 мг/кг

[43]. После первой недели применения дозу можно удвоить и увеличить скорость введения препарата. Продолжительность курса составляет от 14 до 30 дней [40, 42]. Наиболее частой нежелательной реакцией при применении АмВ была транзиторная гипокалиемия – у 22 – 70%. Несколько реже встречалось транзиторное увеличение уровня креатинина (11–54%). После отмены препарата эти показатели возвращались к норме. Роль липидных форм АмВ (липосомальный АмВ, липидный комплекс АмВ) у новорожденных окончательно неясна. Наиболее изучен у новорожденных липосомальный АмВ. Первое исследование с липосомальным АмВ было проведено da Silva и соавт. [45] у 2 новорожденных с ОДК. В дальнейшем было проведено еще 8 исследований, в которых участвовало 214 новорожденных [40, 41]. Все исследования за исключением одного были не рандомизированными и ретроспективными [46]. Клиническая эффективность при использовании липосомального АмВ составляет от 50 до 100% [40, 41]. Исследований по фармакокинетике липидных форм АмВ у новорожденных нет. Самыми частыми нежелательными явлениями при использовании липосомального АмВ были гипокалиемия (4–16%) и повышение уровня креатинина (1–6%) [40, 41].

Одним из первых системных антимикотиков, который стал применяться для лечения ИК у новорожденных, был флюцитозин (5-фторцитозин). Монотерапия флюцитозином ОДК впервые была проведена в 1972 г. [47]. Препарат использовался в дозе от 50 до 215 мг/кг в сутки с продолжительностью курса терапии до 90 дней. Эффективность терапии составила от 60 до 100%. Фармакокинетические исследования флюцитозина были проведены у 13 новорожденных, которые показали, что препарат можно использовать в тех же дозах, что и у взрослых [41, 42]. С середины 1980-х гг. для лечения ИК у новорожденных стали использовать комбинацию АмВ и флюцитозина. Так, R.G. Faix [48] сообщил об использовании этой комбинации при лечении ИК у 27 новорожденных, из которых 19 были недоношенными. Всего было проведено 7 клинических исследований, в которых участвовало 120 новорожденных, из которых 48 были недоношенными [40, 41]. Все исследования были не рандомизированные и ретроспективные. Основными показаниями для применения комбинации двух антимикотиков были ОДК и кандидозный менингит. АмВ использовали в дозе от 0,3 до 1,0 мг/кг в сутки, а флюцитозин – 50–200 мг/кг в сутки. Длительность лечения варьировала от 2 нед до 3 мес. Эффективность данной комбинации при ОДК составила 67–82%, при менингите – 65–82%.

Наиболее часто используемым препаратом для лечения кандидоза у недоношенных новорожденных является флуконазол, который обладает высокой активностью в отношении *Candida* spp. Первичная резистентность отмечена лишь у *C. krusei*. В последние годы появились сообщения о вторичной резистентности некоторых видов *Candida* spp. [1, 41]. За анализируемый период было проведено 9 крупных исследований по лечению ИК у новорожденных флуконазолом [40, 41]. При этом только одно из них было рандомизированным [44]. Остальные исследования были не рандомизированные и в большинстве своем ретроспективными. Всего участвовало 169 новорожденных, при этом большинство из них были новорожденными с ОНМТ. Основным показанием к назначению флуконазола был ОДК. Препарат назначали в дозе от 1,0 до 16,0 мг/кг в сутки (чаще 5 мг/кг в сутки). Длительность терапии варьировала от 3 до 80 дней. Эффективность терапии флуконазолом составила от 67 до 100%. К настоящему времени было проведено как минимум 5 крупных исследований фармакокинетики флуконазола у 41 новорожденного [49–53]. Согласно полученным данным, препарат в первые две недели жизни следует вводить внутривенно каждые 72 ч, затем в третью и четвертую неделю переходят на введение каждые 48 ч; с пятой недели жизни – каждые 24 ч, как и у взрослых. Токсичность флуконазола была изучена у 116 новорожденных. Наиболее частой нежелательной реакцией было транзиторное увеличение уровня печеночных ферментов (у 5–33% пациентов) с нормализацией после отмены препарата [40, 41].

Исследования по эффективности и безопасности использования у новорожденных таких системных антимикотиков, как вориконазол и каспофунгин, единичные и пока не могут служить основой для рекомендаций по их использованию [42].

Профилактика ИК

Профилактика ИК у новорожденных обсуждается давно, однако ее эффективность остается неясной [19, 20, 54–58]. Исследования по применению антимикотиков у новорожденных с профилактической целью проводились с начала 1990-х годов. По дизайну они были как рандомизированные, так и не рандомизированные. Все исследования были проведены в группе новорожденных с ОНМТ, общее количество которых составило 869. Основными критериями эффективности профилактики были снижение частоты колонизации слизистых оболочек ЖКТ *Candida* spp. и развития ИК на фоне противогрибковой терапии. Наиболее часто используемым антимикотиком был флуко-

назол в суточной дозе 3,0 или 6,0 мг/кг, а основным путем введения препарата был внутривенный. В двух плацебо-контролируемых исследованиях была показана статистически более высокая эффективность использования флуконазола для уменьшения колонизации ЖКТ и развития ИК [19, 20]. Также при использовании флуконазола была показана достоверно более низкая летальность, чем в группах пациентов, получавших плацебо [55, 56]. В сравнительных исследованиях с нистатином и миконазолом эффективность была крайне низкая [57, 58].

Выводы

Таким образом, итогом проведенного анализа литературы могут быть следующие выводы и рекомендации.

Во-первых, кандидозная инфекция у новорожденных с ОНМТ при рождении может быть представлена как врожденным кандидозом, так и приобретенным – кандидозом кожи и слизистых, а также кандидемией с диссеминацией *Candida* spp. в органы и ткани. Ведущим возбудителем инвазивного кандидоза является *C. albicans*.

Во-вторых, достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза у новорожденных являются низкая масса тела при

рождении (< 1500 г) и гестационный возраст менее 32 нед.

В-третьих, учитывая высокую частоту диссеминации процесса при кожных формах кандидоза (как при врожденном кандидозе, так и при кандидозе кожи и слизистых), необходимо проводить комплексную местную и системную антимикотическую терапию. Для лечения должны быть использованы следующие системные антимикотики: амфотерицин В (внутривенно по 0,25–0,5 мг/кг в сутки с повышением дозы при хорошей переносимости до 1,0 мг/кг), флуконазол (внутривенно 6–12 мг/кг в сутки) и флюцитозин (50–150 мг/кг в 4 приема через 6 ч) в комбинации с амфотерицином В. При кожных формах необходимо с осторожностью использовать внутривенное введение, так как существует вероятность непосредственного заноса *Candida* spp. с поверхности кожи в сосудистое русло.

В-четвертых, для диссеминированных форм характерна высокая летальность, несмотря на системную антимикотическую терапию.

Учитывая высокую частоту ИК и летальность у новорожденных с ОНМТ при рождении, показано профилактическое внутривенное введение флуконазола. Остается нерешенным вопрос о длительности профилактического режима и оптимальной дозе флуконазола – 3 или 6 мг/кг в сутки.

Литература

- Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A., editors. Clinical mycology. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 417-42.
- Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. Пособие для врачей. М.: Изд-во «Печатный город»; 2004. 63 с.
- Kaufman D., Fairchild K.D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Clin Microbiol Rev 2004; 17:638-80.
- Lee B.E., Cheung P., Robinson J.L., et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (<1250 g) with candidemia or candidal meningitis. Clin Infect Dis 1998; 27:559-65.
- Романюк Ф.П., Шабалов Н.П. Неонатальный кандидоз. Педиатрия. 1995; (3):77-81.
- Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34:7-14.
- Whyte R.K.Z., Hussain D. Antenatal infections with *Candida* species. Arch Dis Child 1982; 57:528-35.
- Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб, 1998. 44с.
- Johnson D.E., Thompson T.R., Ferrieri P. Congenital candidiasis. Am J Dis Child 1981; 135:273-5.
- Darmstadt G.L., Dinulos J.G., Miller Z. Congenital candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. Pediatrics 2000; 105:438-44.
- Faix R.G., Kovarik S.M., Shaw T.R., et al. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight infants in intensive care nurseries: a prospective study. Pediatrics 1989; 83:101-7.
- Baley J.E., Silverman R.A. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. Pediatrics 1988; 82:211-5.
- Baley I.E., Kliegman R.M., Fanaroff A.A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: therapeutic toxicity. Pediatrics 1984; 73:153-7.
- Juster-Reicher A., Leibovitz E., Linder N., et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in very low birth weight infants. Infection 2000; 28:223-6.
- Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:319-24.
- Melville C., Kempley S., Graham J., et al. Early onset systemic *Candida* infection in extremely preterm neonates. Eur J Pediatr 1996; 155:904-6.

17. Baley J.E., Kliegman R.M., Boxerbaum B., et al. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986; 78:225-32.
18. Hageman J.R., Stenskle J., Keuler H., et al. *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants. *J Perinatol* 1985; 6:251-4.
19. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C., et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
20. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293-8.
21. Kossoff E., Buescher E.S., Karlowicz M.G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:504-8.
22. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
23. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff L., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
24. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 1181-6.
25. Makhoul I.R., Sujov P., Smolkin T., et al. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002; 109:34-9.
26. Benjamin D.K. Jr, Poole C., Steinbach W.J., et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-40.
27. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А., Клишко Н.Н. Факторы риска развития кандидемии у недоношенных со сроком гестации менее 32 недель. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:97-102.
28. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C., et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
29. Pappu-Katikaneni L.D., Rao K.P., Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990; 33:20-3.
30. Rowen J.L., Rench M.A., Kozinetz C.A., et al. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1994; 124:789-94.
31. Sherertz R.J., Gledhill K.S., Hampton K.D., et al. Outbreak of *Candida* bloodstream infections associated with retrograde medication administration in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 1992; 120:455-61.
32. Gustafson K.S., Vercellotti G.M., Bendel C.M., et al. Molecular mimicry in *Candida albicans*. Role of an integrin analogue in adhesion of the yeast to human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 87:1896-902.
33. Jourdain B., Novara A., Joly-Guillou M.L., et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:241-6.
34. Faix R.G. Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:88-93.
35. Pfaller M.A. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl. 2):S89-94.
36. Fairchild K.D., Tomkoria S., Sharp E.C., et al. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:39-43.
37. Guida J.D., Kunig A.M., Leef K.H., et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111:1411-5.
38. Chapman R.L. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:97-102.
39. Fanaroff A.A., Korones S.B., Wright L.L. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:593-8.
40. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Клишко Н.Н. Эффективность и безопасность применения системных противогрибковых препаратов у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2005; (1):42-48.
41. Frattarelli D.A.C., Reed M.D., Giacoia G.P., et al. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs* 2004; 64:949-68.
42. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Pickering L.K., editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:229-32.
43. Современная терапия в неонатологии. Под редакцией Н.П. Шабалова. Справочник. Перевод с английского. М.: МЕДпресс; 2000. 262 с.
44. Driessen M., Ellis J., Cooper P., et al. Fluconazole vs. Amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1107-12.
45. da Silva L.P., Amaral J.M., Ferreira N.C. Which is most appropriate dosage of liposomal amphotericin B (AmBisome) for the treatment of fungal infections in infants of very low birth weight? *Pediatrics* 1993; 91:1217-8.
46. Lopez Sastre J.B., Coto Cotallo G.D., et al. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20:153-63.
47. Isacson M., Faber N.J., Herishano Y., et al. Use of 5-fluorocytosine in systemic candidiasis in infancy. *Arch Dis Child* 1972; 47:954-9.
48. Faix R.G. Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr* 1984; 105:616-22.
49. Wyble L.E., Gal P., Ransom J.L., et al. Fluconazole use and pharmacokinetics in three premature neonates. *Pharmacotherapy* 1991; 11:269-70.
50. Krzeska I., Yeats R.A., Pfaff G. Single dose intravenous

- pharmacokinetics of fluconazole in infants. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19:267-71.
51. Saxen H., Hoppu K., Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:269-77.
52. Wong S.F., Leung M.P., Chan M.Y. Pharmacokinetics of fluconazole in children requiring peritoneal dialysis. *Clin Ther* 1997; 19:1039-47.
53. Wenzl T.G., Schefels J., Hornchen H., et al. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 1998; 157:661-2
54. Kicklighter S.D. Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. *NeoReviews* 2002; 3:249-55.
55. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
56. Колбин А.С., Иванов Д.О., Любименко В.А. Карпов О.И., Клишко Н.Н. Профилактическое и эмпирическое использование антифунгальных препаратов у новорожденных. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:354-9.
57. Sims M.E., Yoo Y., You H., et al. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birth weight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5:33-6.
58. Wainer S., Cooper P.A., Funk E., et al. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:713-6.