

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ / STANDARDS OF MEDICAL CARE FOR NEWBORNS

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.12

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
«ІНВАЗІЙНИЙ КАНДИДОЗ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ»Д.О. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. ВоробйоваВсеукраїнська громадська організація "Асоціація
неонатологів України", Державний експертний
центр Міністерства охорони здоров'я України
(м.Київ, Україна)

Резюме. Ураження грибками *Candida* (кандидоз) є важливою клінічною проблемою у новонароджених дітей, які потребують лікування в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії. Органні та/або системні інфекції, спричинені цими грибками, називають інвазійним кандидозом (ІК). Новонароджені особливо вразливі щодо ІК, і їх захворюваність у 3-5 разів перевищує відповідні показники у дітей або дорослих. Інвазійні грибкові інфекції, спричинені *Candida*, є третьою за поширеністю пізньою інфекцією у немовлят, народжених з масою тіла < 1500 г. ІК новонароджених асоціюється з приблизно 20 % смертністю, а близько половини тих, хто вижили, мають серйозні довгострокові неврологічні порушення. Останніми роками отримані нові дані щодо діагностики, профілактики та лікування ІК у новонароджених, що визначило зміну лікувальних рекомендацій. Відповідно виникла нагальна потреба забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам. Рання діагностика кандидозу та швидке лікування ефективними такими протигрибковими засобами, як-от флуконазол, амфотерицин В і мікафунгін, за наявності відповідних показань мають вирішальне значення для покращення результатів.

Ключові слова: інвазійний кандидоз, діагностика, профілактика, лікування, новонароджені немовлята

Діагноз

Інвазійний кандидоз новонародженого (ІКН)

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: P37.5, Кандидоз новонародженого.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У СТАНДАРТАХ

АмВ амфотерицин В

ВІТН відділення інтенсивної терапії новонароджених

ГВ гестаційний вік

ГКМЕ гематогенний кандидозний менінгоенцефаліт

ДІК дисемінований інвазійний кандидоз

ДММТ дуже мала маса тіла при народженні (<1500 г)

ЗАК загальний аналіз крові

ЗОЗ заклад охорони здоров'я

ЕММТ екстремально мала маса тіла при народженні (<1000 г)

ЕХ Ехінокандини

ІК інвазійний кандидоз

ІКН інвазійний кандидоз новонароджених

ІСШ інфекція сечовивідних шляхів

КЛС кислотно-лужний стан крові

КМП клінічний маршрут пацієнта

МРТ магнітнорезонансна томографія

НЕК некротизуючий ентероколіт

ПЛР полімеразна ланцюгова реакція

СМР спинномозкова рідина

СРБ С-реактивний білок

УКПМД уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

ФК флуконазол

ЦНС центральна нервова система

ШВЛ штучна вентиляція легень

BDG β-D-glucan

Форма № 003/о Медична карта стаціонарного хворого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982 (зі змінами)

Форма № 096/о Медична карта новонародженого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360

Форма № 097/о Медична карта новонародженого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360

Загальна частина

Стандарти створені на підставі адаптованої для системи охорони здоров'я України клінічної настанови, розробленої з урахуванням рекомендацій двох міжнародних клінічних настанов «Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis» і «ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.», які були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги новонародженим з ІК, та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних утручань, фармакотерапії й організаційних принципів її надання.

Інвазійний кандидоз (ІК) – грибоквіа інфекція, яка виникає внаслідок проникнення (інвазії) грибів Candida у шкіру, слизові оболонки, кров (кандидемія), а також у випадках дисемінації збудника у тканини головного мозку й інших внутрішніх органів.

ІК спричинює потрапляння у тканини нитчастої форми грибка Candida. Цю форму кандидозу частіше виявляють в органах, які містять багатошаровий плоский епітелій (порожнина рота, стравохід), і рідше – за наявності циліндричного епітелію (шлунок, кишечник).

Клінічно ІК у новонароджених може виявлятися як кандидемія, ІСШ і/або ураження будь-якої іншої тканини або органу. Зокрема, специфічним для передчасно народжених дітей є ГКМЕ з інвазією грибків Candida у ЦНС. Це ускладнення виникає в 15-20% випадків ІК і може бути причиною підвищеної смертності і довгострокових неврологічних наслідків.

Підтверджений, імовірний і можливий ІК

Відповідно до загальних міжнародних рекомендацій ІК вважають підтвердженим, якщо грибок виявлено у матеріалі із стерильного середовища за допомогою гістологічного аналізу, посіву зразка тканини, взятої з ділянки ураження, або посіву крові.

Ймовірні інвазійні грибоквіа інфекції визначають за 3 критеріями: особливості пацієнта високого ризику; клінічні ознаки та симптоми, що відповідають сутності захворювання; а також мікологічні дані, які для ІК включають результати непрямого тесту, як-от, наприклад, виявлення грибоквіа антигену (BDG).

ІК вважають можливим за наявності лише 2 перших критеріїв і відсутніх мікологічних даних.

Враховуючи обмеження щодо використання непрямих тестів у новонароджених, у цій групі пацієнтів мова може йти лише за підтверджений або можливий (підозрюваний) ІК.

Найбільш поширені клінічні форми ІК

Системний кандидоз. Кандидемія новонароджених переважно виникає внаслідок інфікування катетера або поширення локалізованої інвазійної інфекції з наступною дисемінацією у нирки, ЦНС й інші органи. Клінічно це найчастіше виглядає як бактеріальний сепсис з погіршенням загального стану, млявістю, зниженою толерантністю до ентерального харчування, гіпербілірубінемією, апное, порушеною гемодинамікою, дихальними розладами тощо. З кандидемією вірогідно пов'язана стійка тромбоцитопенія і, якщо вона є, слід передбачити можливість розвитку кандидемії. Абсцеси шкіри у вигляді ущільнень (вузликів) або скупчень безболісних пустул на гіперемованій основі також були описані у новонароджених з кандидемією.

Інфекція, пов'язана з катетером, без поліорганного ураження. Немовлята, яких лікують з використанням катетерів (насамперед у центральних судинах), мають підвищений ризик розвитку інфекції Candida, пов'язаної з катетером. На кінчику катетера може утворитися інфікований тромб або грибоквіа клубок, який захоплює тромбоцити і є джерелом септичних емболів.

Інвазійні вогнищеві (органні) інфекції (ДІК). Виникнення додаткових вогнищ інвазійної інфекції, як правило, є результатом гематогенної дисемінації. Хоча можливим є ураження будь-якого органу, найчастіше вогнища грибоквіа інфекції виникають в очах, сечовивідній системі, серці та ЦНС.

Інфекція сечовивідних шляхів. Кандидозна ІСШ наявна, якщо виявляється більше 103-6 КУО/мл у сечі, отриманій за допомогою надлобкової пункції сечового міхура, або більше 104-7 КУО/мл у сечі, зібраній за допомогою стерильного катетера, введеного у сечовий міхур. Чинники ризику ІСШ, спричиненої грибоквіа Candida, включають природжені аномалії нирок і сечовивідних шляхів, обструкцію, застій сечі, а також катетеризацію сечового міхура. У кількох серіях випадків частота ураження нирок у новонароджених з кандидемією коливалася від 5 до 33 %. Для виявлення будь-якої інфільтрації паренхіми нирок, міцетоми чашечки або грибоквіа мас у сечовивідних шляхах застосовують ультразвукове дослідження. Накопичення грибоквіа мас у сечовивідних шляхах може бути причиною олігурії.

Інфекція ЦНС. Менінгіт є найбільш поширеним грибоквіа ураженням ЦНС. Іншими клінічними варіантами інфекції, які рідше трапляються, є абсцеси мозку, венікуліт, васкуліт і накопичення грибоквіа мас у субарахноїдальному просторі. Частота ураження ЦНС у дітей з дисемінованим кандидозом коливається від 10 до 64 %. Такі коливання насамперед пояснюють відмінностями у підходах до діагностики су-

путніх захворювань ЦНС у новонароджених з кандидемією. Клінічні ознаки грибкового менінгіту можуть бути такими ж, як і у випадку гострого бактеріального менінгіту. Результати аналізу СМР можуть бути різними залежно від типу ураження ЦНС (менінгеальне проти паренхіматозного). Нормальні результати біохімічного дослідження СМР, цитоз і фарбування за Грамом не виключають ураження ЦНС, оскільки запальна реакція може бути обмеженою або відстроченою, або ж кількість грибків у лікворі може бути малою. За допомогою нейровізуальних досліджень у деяких немовлят первинно можуть виявлятися абсцеси у паренхімі мозку. Ускладнення після грибкової інфекції ЦНС включають обструктивну гідроцефалію, що вимагає шунтування, атрофію мозку та негативні довгострокові неврологічні результати.

Перитоніт. В окремих випадках і серіях випадків описано перитоніт, спричинений грибами *Candida* у немовлят з ДММТ з НЕК або вогнищевими перфораціями травного каналу. Зокрема, спонтанна перфорація кишечника може бути пов'язаною з системною інфекцією *Candida*. На користь цього зокрема свідчить невелика серія випадків спонтанної перфорації кишечника у недоношених дітей, з яких у 33 % виділили грибки *Candida* із крові, перитонеальної рідини, СМР або сечі. Водночас, невідомо, чи перфорація спричинена первинною інвазією *Candida* у слизову оболонку, чи грибки лише колонізують стінку кишечника, проникаючи у неї після первинного ушкодження.

Ураження очей. Клінічними формами кандидозу очей є хоріоретиніт (з мінімальним або відсутнім запаленням склоподібного тіла) та ендодальміт (явне запалення склоподібного тіла). У передчасно народжених немовлят з дисемінованим кандидозом частота грибкового ураження очей коливається від 6 до 50 %. За допомогою непрямой офтальмоскопії можна виявити вогнищеві, блискучі, білі, інфільтративні, часто горбоподібні ураження сітківки з нечіткими межами. Часом можна побачити розширення склоподібного тіла, за що можуть свідчити зниження його прозорості або поява у ньому пухнастих білих кульок («сніжки»). Кандидемія без ендодальміту ймовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку тяжкої ретинопатії недоношених.

Кістково-суглобові інфекції. Кандидозний остеомієліт або артрит лише зрідка можуть бути ізольованими, а переважно виникають на тлі дисемінованої грибкової інфекції. Ознаки та симптоми подібні до тих, що характеризують бактеріальний септичний артрит або остеомієліт, з набряком, обмеженнями самовільних рухів кінцівкою і болючістю під час пасивних рухів. Грибкову інфекцію підтверджують виділенням грибків *Candida* із синовіальної рідини або кісткового аспірату.

Ендокардит. За даними ехокардіографії частота утворення тромбів або вегетацій у серці немовлят з кандидемією може досягати 15 %. Новонароджені з кандидемією, яка тривала 5 і більше днів, частіше мають ураження серця, нирок або очей.

Лише декілька клінічних ознак і лабораторних тестів мають доведену діагностичну цінність щодо виявлення ІКН, тому запобігання інфекції є надзвичайно важливим. У разі встановлення діагнозу кандидозу необхідно негайно розпочати лікування ефективними протигрибковими засобами. Ранній початок лікування покращує кінцеві результати; отже, своєчасні клінічна підозра і застосування додаткових діагностичних тестів є дуже важливими.

Стандарт 1. Профілактика

1.1. Положення стандарту

Профілактичні заходи вважаються більш дієвими для зменшення частоти негативних наслідків, пов'язаних з ІК, аніж існуючі методи і стратегії лікування. Це насамперед пов'язано із труднощами діагностики інвазивних грибкових інфекцій у новонароджених.

1.2. Обґрунтування

Оскільки профілактичні заходи можуть суттєво зменшити кількість новонароджених з ІК тому інфекційний контроль в неонатальних відділеннях має включати моніторинг мікробіологічної ситуації та інфекційної захворюваності, а також вибору і тривалості емпіричного призначення антибактеріальних препаратів. Немовлята з ЕММТ (<1000 г) мають найвищий ризик виникнення ІК, який залежить від гестаційного віку. Так, показники захворюваності новонароджених з гестаційним віком 23-24, 25-27 і ≥ 28 тижнів становлять відповідно 10-20 %, 5-10 % і <5 %. Така сама залежність існує і щодо маси тіла при народженні: у немовлят масою тіла <750 г, 750–1000 г і >1000 г частота ІК відповідно становить >10 %, 5-10 % і <5 %.

Іншими чинниками ризику щодо розвитку ІК у ВІТН є використання центральних судинних катетерів, будь-яких дренажних трубок, уретрального катетера; парентеральне харчування; захворювання шлунково-кишкового тракту, насамперед НЕК; абдомінальні хірургічні втручання; перитонеальний діаліз; застосування антибіотиків широкого спектру; інтубація трахеї та ШВЛ, призначення блокаторів H2-рецепторів та стероїдів; а також кандидоз у матері під час вагітності та/або пологів.

1.3. Обов'язкові критерії якості:

1. Дотримання заходів інфекційного контролю.
2. Доступність стерильних медичного інструментарію, розхідних матеріалів й обладнання.
3. Запровадження у відділеннях для недоношених новонароджених, насамперед у ВІТН, політики підтримки грудного вигодовування (годування грудним (материнським, донорським) молоком), яка б передбачала підтримку ранньої лактації з використанням молоковідсмоктувачів, сприяння ефективному зціджуванню молозива і грудного молока у перші 6 год після пологів, орофарингеальне введення молозива, сприяння використанню методик «нехарчового смоктання», регулярному контакту матері та дитини «шкіра-до-шкіри» та виходжування за методом Кенгуру. Молочні суміші для вигодовування недоношених новонароджених дітей призначати лише тоді, коли власне материнське або донорське молоко недоступні.
4. Використання материнського молока для початку ЕХ.

5. Уникнення необґрунтованих інвазійних утручань.
6. Раціональне використання антибіотиків.
7. Профілактичне призначення протигрибкових препаратів новонародженим із групи високого ризику.
8. Не рекомендується призначення пробіотичних препаратів та лактоферину з профілактичною метою.

1.4. Бажані критерії якості:

1. Надавачі медичних послуг розміщують інформаційні матеріали стосовно шляхів запобігання інфікування грибами *Candida* у доступних місцях.
2. Матерям та особам, які здійснюють догляд за дитиною надається інформація щодо чинників ризику виникнення ІК, дотримання гігієни, правильного догляду та харчування з метою уникнення подальшого інфікування.

Стандарт 2. Діагностика

2.1. Положення стандарту медичної допомоги

Своєчасна діагностика та початок лікування новонароджених з ІК після появи його перших симптомів гарантовано веде до зниження смертності, запобігає тяжким ускладненням та сприяє оптимальному одужанню.

ІК у новонароджених не має специфічних клінічних ознак, та його клінічна картина не відрізняється від такої у випадку бактеріального сепсису новонароджених з наявним або відсутнім поліорганичним ураженням. У немовлят з грибковим сепсисом можуть частіше виявлятися тромбоцитопенія і гіперглікемія. Внаслідок відсутності специфічних діагностичних критеріїв, необхідна стандартизація діагностики ІК у новонароджених.

2.2. Обґрунтування

Враховуючи вищий ризик, пов'язаний з розвитком ІК, у передчасно народжених дітей, недоношених немовлят з клінічними або лабораторними ознаками (можливого) кандидозу потрібно обстежувати на наявність дисемінованої форми захворювання. Клінічна підозра на ІК у новонародженої дитини із симптомами неонатального сепсису має виникати, якщо відсутня позитивна динаміка захворювання, незважаючи на адекватну антибіотикотерапію, за наявності відповідних чинників ризику та стерильної (щодо бактерій) культури крові.

2.3. Обов'язкові критерії якості

1. Передбачати можливу наявність ІК у новонародженої дитини із симптомами неонатального сепсису, якщо відсутня позитивна динаміка захворювання, незважаючи на адекватну антибіотикотерапію, за наявності відповідних чинників ризику (додаток 1) і стерильної (бактеріальної) культури крові.

2. У разі клінічної підозри на ІК для виключення дисемінованого кандидозу загалом показані:

- мікробіологічне дослідження (посів) крові, ліквору і сечі;
- рентгенографія органів грудної клітки;
- УЗД головного мозку, органів черевної порожнини;
- ехокардіографія;
- офтальмологічне обстеження.

3. Кров для посіву потрібно взяти з мінімум двох різних судин за допомогою венепункції у разовому об'ємі щонайменше 1 мл. Тривалість інкубації культури крові – мінімум 5 днів. Якщо у дитини використовується центральний венозний катетер (ЦВК), одну з порцій крові слід взяти з катетера для диференціації дисемінованої інфекції та кандидемії, пов'язаної з катетером. Якщо центральний катетер видаляють, потрібно відправити на мікробіологічне дослідження його кінець. Кількість мікробіологічних досліджень крові слід визначати індивідуально, враховуючи ризики для новонародженої дитини, пов'язані із забором великого об'єму крові.

4. У випадку позитивної культури крові повторні дослідження на тлі лікування рекомендуються через 24-48 год., до її санації. Якщо культура крові є стало позитивною, потрібно виконати УЗД або КТ сечостатевого шляхів, печінки та селезінки.

5. Новонародженим з позитивними культурами крові та/або сечі, рекомендується люмбальна пункція, дослідження СМР й обстеження сітківки.

6. Для виключення/підтвердження кандидозної ІСШ – сечу для посіву і загального аналізу слід отримати за допомогою надлобкової пункції сечового міхура або уведеного у сечовий міхур стерильного катетера.

7. У разі клінічної підозри на ІК ЦНС виконується люмбальна пункція та береться СМР на посів і для загального аналізу. Додатково у цьому випадку рекомендуються УЗД головного мозку, а за наявності показань – МРТ головного мозку.

8. У разі клінічної підозри на ІК кістково-суглобової системи показані мікробіологічне дослідження кісткового аспірату та/або синовіальної рідини, а також рентгенографія кінцівки.

9. У разі клінічної підозри на ІК легень показані мікробіологічне дослідження трахеобронхіального аспірату і рентгенографія легень.

10. У разі клінічної підозри на кандидоз слизової оболонки порожнини рота, глотки або кишечника потрібні мікробіологічне дослідження матеріалу зі слизової зіву і відхідника, а також калу.

2.4. Бажані критерії якості

1. Рекомендованим на сьогодні протоколом мікробіологічного дослідження крові на кандидемію є одноразовий посів крові із трьох різних судин за допомогою венепункції у сумарному об'ємі 2-4 мл

(оптимально 3 порції по 1 мл кожна).

2. Рекомендована частота такого дослідження, якщо підозра на інфекцію зберігається, – кілька послідовних днів. Застосування цього протоколу може бути проблематичним у передчасно народжених дітей з огляду на технічні труднощі та потенційні ризики, пов'язані із заборою такої кількості крові.

Стандарт 3. Лікування

3.1. Положення стандарту медичної допомоги

1. Переведення дитини у ВІТН лікарні III рівня (якщо дитина не перебуває у такому відділенні).
2. Клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг стану дитини та підтримувальні заходи (патогенетична і симптоматична терапія поліорганних уражень);
3. Призначення протигрибкового ЛЗ будь-якій новонародженій дитині з підозрюваним або підтвердженим ІК;
4. Призначення протигрибкового ЛЗ будь-якій передчасно народженій дитині з підозрою на природжений кандидоз або доношеній дитині з підозрою висипкою на шкірі, ознаками дихальних розладів або сепсису.
5. Негайне видалення центральних венозних катетерів у разі підтвердження або обґрунтованої підозри на ІК.

3.2. Обґрунтування

Можливі дві стратегії лікування ІКН: цільова терапія або емпіричне/превентивне/діагностичне лікування (додаток 2 до цих Стандартів).

Призначаючи специфічне протигрибкове лікування, потрібно враховувати:

- епідеміологічні дані конкретного відділення щодо циркуляції певних видів грибків *Candida*;
- здатність протигрибкового препарату, який призначається, проникати у внутрішні органи, сечу, ЦНС та біоплівки *Candida*.
- статус колонізації, встановлений за результатами попереднього мікробіологічного обстеження;
- стан і особливості використання центрального венозного катетера та можливість/ймовірність утворення біоплівок;
- попередню протигрибкову профілактику.

3.3. Обов'язкові критерії якості

Лікування ІКН без ураження ЦНС

1. За наявності підтверженого або підозрюваного ІК настійно рекомендується видалити центральний венозний катетер. Несвоєчасне видалення або заміна центрального венозного катетера у немовлят з кандидозом призводить до підвищення ризику тривалої інфекції, смертності та незворотних неврологічних порушень. Потрібно видалити катетер і катетеризувати іншу судину, якщо є показання.

2. Для лікування новонароджених з дисемінованим кандидозом призначити АмВ дезоксихолат у дозі 1 мг/кг/добу.

3. ФК, 12 мг/кг/добу внутрішньовенно або внутрішньо, є прийнятною альтернативою у лікуванні немовлят, яким цей препарат не призначали з профілактичною метою.

4. Ліпідний комплекс АмВ, 3-5 мг/кг/добу, може бути ще однією альтернативою, але його слід застосовувати з обережністю, особливо за наявності ураження сечовивідних шляхів.

5. Ехінокандини (враховуючи потенційні побічні ефекти) слід також застосовувати з обережністю і, як правило, обмежуватись рятувальною терапією або ситуаціями, коли стійкість грибків або токсичність виключають можливість застосування АмВ дезоксихолату або ФК.

6. У новонароджених, які отримують АмВ дезоксихолат, слід здійснювати моніторинг рівня калію, магнію та креатиніну, а також активності ферментів печінки у сироватці крові, а також періодично повторювати загальний аналіз крові.

7. Рекомендована тривалість терапії кандидемії без явних метастатичних вогнищ інфекції після підтвердженої санації крові і резолюції ознак, пов'язаних з кандидемією, становить 2 тиж. У немовлят з органічними ураженнями тривалість терапії має бути довшою. Ендокардит потрібно лікувати протягом 4-12 тиж, а найдовшого лікування вимагає кандидозний остеомієліт – 12 міс.

Лікування інфекції ЦНС

1. Інфіковані пристрої у ЦНС, включаючи вентрикулостомічні дренажі та шунти, слід видалити, якщо це можливо.

2. Розпочати лікування, призначивши АмВ дезоксихолат у дозі 1 мг/кг/добу внутрішньовенно. Альтернативою може бути ліпосомний АмВ у дозі 5 мг/кг/добу. Додавання флуцитозину, 25 мг/кг 4 рази на добу, може розглядатися як рятувальна терапія у пацієнтів, стан яких не покращився після початку лікування АмВ, але побічні ефекти терапії цим препаратом є частими.

3. На завершальному етапі, якщо початковий етап лікування був ефективним, рекомендується перейти на лікування ФК у дозі 12 мг/кг/добу, якщо виділені грибки чутливі до нього.

4. Терапію слід продовжувати до повної резолюції всіх ознак і симптомів хвороби та санації СМР.

Стандарт 4. Рекомендації щодо виписування зі стаціонару

4.1. Положення стандарту медичної допомоги

Критерії виписки мають відповідати положенням чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.

4.2. Обґрунтування

Новонароджену дитину, яка перенесла ІК, можна виписати зі стаціонару, якщо:

- клінічний стан дитини є задовільним, відсутні ознаки дисфункцій органів та систем у разі наявності ускладнень;
- дитина толерує повний об'єм ЕХ і має позитивну динаміку маси тіла;
- протигрибкова терапія припинена щонайменше за 24 год до виписки.

4.3. Обов'язкові критерії якості

1. Батькам перед випискою дитини зі стаціонару в усній та письмовій формі надається інформація щодо потенційних довгострокових (віддалених) наслідків хвороби дитини та щодо ймовірних заходів з відновлення (надаючи інформацію і плануючи подальші дії, слід враховувати розуміння стану справ та побажання батьків).

2. Перед випискою із ЗОЗ батькам в усній та письмовій формі радять, що їм потрібно звернутися до лікаря-педіатра (лікаря загальної практики – сімейного лікаря) або ЗОЗ за місцем реєстрації або проживання, центру екстреної медичної допомоги або лікарні швидкої медичної допомоги), якщо у дитини виникає будь-який з небезпечних симптомів (згідно з рекомендаціями чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною).

3. Забезпечити можливість амбулаторного спостереження лікарем-педіатром/ лікарем загальної практики - сімейним лікарем, лікарем-неврологом дитячим, лікарем офтальмологом-дитячим (терміновість оглядів визначається тяжкістю перенесеного захворювання);

4. Після виписки додому, протягом перших 48 год немовля має оглянути лікар-педіатр (лікар загальної практики – сімейний лікар).

5. Інші критерії виписки мають відповідати положенням чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.

Стандарт 5. Подальше спостереження

5.1. Положення стандарту медичної допомоги

Спостереження потрібно здійснювати згідно з вимогами до спостереження дітей раннього віку з хронічними захворюваннями відповідно до чинних медико-технологічних документів стосовно катамnestичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до 3-х років та дітей із групи ризику щодо затримки розвитку і/або виникнення хронічних захворювань.

5.2. Обґрунтування

Після виписки дитини зі стаціонару повинна бути забезпечена можливість амбулаторного спостереження лікарем-педіатром/ лікарем загальної практики - сімейним лікарем, лікарем-неврологом дитячим, лікарем офтальмологом-дитячим (терміновість оглядів визначається тяжкістю перенесеного захворювання);

5.3. Обов'язкові критерії якості

1. Кількість та терміновість оглядів визначається тяжкістю захворювання, перенесеного дитиною, та станом, в якому вона була виписана додому.

ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Для оцінки якості медичної допомоги новонародженим з НЕК рекомендовано використовувати індикатори якості, які є інструментами клінічного аудиту та моніторингу якості надання медичної допомоги. За допомогою індикаторів можливим є не тільки визначення якості надання медичної допомоги у певному лікувальному закладі, а також можливість порівняння якості медичної допомоги між декількома лікувальними закладами не тільки в одній області, а також між різними регіонами. Для кожного індикатора існує порогове значення, а також надається методологія його розрахунку. Джерелом для встановлення порогового значення для кожного індикатора є результати досліджень, вже перевірений досвід найкращих лікувальних закладів/регіонів, а також думки спеціалістів.

Водночас, в більшості закладів існують особливості як надання медичної допомоги новонародженим дітям, так і особливості проблем, а тому на рівні лікувального закладу/регіону можуть бути розроблені додаткові індикатори якості, які будуть враховувати ці особливості і сприяти покращенню якості надання медичної допомоги.

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з ІК, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

2. Відсоток ІК у недоношених новонароджених з масою тіла при народженні менше 1500 г і/або терміном гестації <32 тижнів до моменту виписки зі стаціонару.

3. Відсоток новонароджених дітей з ІК, які померли, серед усіх немовлят з таким діагнозом.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з ІК, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ. Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – 80%;

2023 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються керівниками ЗОЗ, що надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників ЗОЗ, які надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, для яких задокументований факт наявності внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП) із питань надання медичної допомоги новонародженим з НЕК (наданий примірник документа).

Джерелом інформації є внутрішній документ ЗОЗ/клінічний маршрут пацієнта (КМП), наданий закладом.

Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій; джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим.

Значення індикатора наводять у відсотках.

2. Відсоток ІК у немовлят з масою тіла при народженні менше 1500 г і/або терміном гестації <32 тижнів до моменту виписки зі стаціонару.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми дотримання вимог щодо моніторингу клінічного стану пацієнта, застосування превентивних технологій.

Бажаний рівень значення індикатора – менше 5%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну допомогу новонародженим дітям.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою. Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних і померлих новонароджених з масою <1500 г і/або ГВ <32 тижнів при народженні. Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Чисельник індикатора складає кількість немовлят з масою <1500 г (ГВ <32 тижнів) при народженні зі встановленим діагнозом ІК до моменту виписки зі стаціонару.

Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Значення індикатора наводять у відсотках.

3. Відсоток новонароджених дітей з ІК, які померли, серед усіх немовлят з таким діагнозом.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми дотримання вимог щодо лікування новонароджених немовлят з ІК.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – менше 30 %;

2023 рік та подальший період – менше 20 %.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну допомогу новонародженим дітям.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою. Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних і померлих немовлят з діагнозом ІК. Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Чисельник індикатора складає кількість немовлят, які померли з діагнозом автопсії ІК.

Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Значення індикатора наводять у відсотках.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ СТАНДАРТІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей», 2021.

2. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

3. Наказ МОЗ України від 03.08.2021 № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення» Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 р. за N 1318/36940

4. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 738 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів багатопрофільної дитячої лікарні інтенсивного лікування».

5. Наказ МОЗ України від 14.11.2011 № 783 «Про затвердження Примірних табелів оснащення перинатальних центрів III рівня».

6. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (зі змінами).

7. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами).

8. Наказ МОЗ України від 25.07.2013 № 640 «Про затвердження Примірного табеля оснащення перинатального центру II рівня».

9. Наказ МОЗ України від 28.11.2013 № 1024 «Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні» зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 грудня 2013 року за № 2110/24642.

10. Наказ МОЗ України від 22.04.2021 № 792 «Про затвердження тринадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

ДОДАТКИ ДО СТАНДАРТІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Додаток 1

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

- Чинники ризику грибкових інфекцій у ВІГН
- Грибкова інфекція у матері під час вагітності або пологів
- Колонізація новонародженої дитини грибками Candida
- Надзвичайна (екстремальна) недоношеність (термін гестації менше 28 тиж)
- Чоловіча стать
- Попереднє гіпоксичне ураження, шок
- Незрілість шкіри, опіки, пошкодження шкіри
- Особливості антибіотикотерапії (застосування антибіотиків широкого спектра дії за тиждень до посіву; використання цефалоспоринов 3-4 генерації або карбапенемів; використання >2 антибіотиків)
- Попередня бактеріальна інфекція крові
- Використання центрального венозного катетера
- Використання дренажних трубок, сечового катетера
- Інтубація та необхідність штучної вентиляції легень
- Тривала ШВЛ
- Застосування жирових емульсій довше 7 днів
- Парентеральне харчування довше 5 днів
- Відсутність ентерального харчування
- Ускладнене захворювання шлунково-кишкового тракту
- Абдомінальні хірургічні втручання
- Перитонеальний діаліз
- Використання H2-блокаторів, стероїдів
- Гіперглікемія, тромбоцитопенія

Додаток 2

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПІДОЗРЮВАНОГО АБО ПІДТВЕРДЖЕНОГО ДИСЕМІНОВАНОГО ІК



* - за наявності відповідної інформації.

Додаток 3
до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

Особливості протигрибкових препаратів, рекомендованих до використання в новонароджених

Існують 4 групи системних протигрибкових засобів з доведеною ефективністю щодо лікування ІК: полієни (АМВ дезоксихолат, ліпосомальний АМВ, ліпідний комплекс АМВ та колоїдна дисперсія АМВ), триазоли (ФК, ітраконазол, вориконазол і позаконазол), ехінокандини (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін), а також аналози нуклеозидів (флуцитозин). Для використання у новонароджених рекомендуються препарати АМВ (АМВ дезоксихолат, ліпосомальний АМВ, ліпідний комплекс АМВ), ФК, мікафунгін/каспофунгін, а також флуцитозин.

Препарати амфотерицину В (АМВ)

Полієни зв'язують ергостерин у клітинній мембрані грибка, що призводить до порушення цілості останньої і смерті клітини. Більшість видів грибків *Candida* чутливі до АМВ дезоксихолату, який є ефективним і добре переноситься новонародженими.

Побічні ефекти АМВ дезоксихолату у новонароджених спостерігаються рідше, ніж у дітей старшого віку та дорослих. Вони включають гіпокаліємію та гіпомагніємію, спричинені надмірною втратою через нирки, пригнічення кісткового мозку з анемією і тромбоцитопенією та підвищення рівня печінкових ферментів. Ці відхилення трапляються нечасто, залежать від дози і зникають після припинення прийому препарату.

Використання ліпідних препаратів АМВ дозволяє використовувати вищі дози амфотерицину з нижчим рівнем токсичності, але ці препарати значно дорожчі, ніж звичайний АМВ дезоксихолат. Зазвичай вони призначені для новонароджених, в яких під час введення АМВ дезоксихолату виникають реакції, пов'язані з інфузією, або порушення функції нирок. У випадках грибкового ураження сечовивідних шляхів слід уникати призначення ліпідних препаратів АМВ, оскільки вони можуть погано проникати у паренхіму нирок.

АМВ дезоксихолат рекомендується використовувати для лікування ІКН у дозі (1 мг/кг/добу. Ця рекомендація підтверджується відносно обмеженими клінічними даними щодо ІК та ГКМЕ. Рекомендація також підтверджується обмеженими фармакокінетичними даними. Немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, хоча АМВ дезоксихолат був ефективним у доклінічній моделі такого ураження. Ліпосомальний АМВ (2,5–7 мг/кг/добу) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, і він є безпечним. Хоча немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, ліпосомальний АМВ проникав у ЦНС у доклінічній моделі ГКМЕ і чинив протигрибкову дію у мозку. Ліпідний комплекс АМВ (2,5-5 мг/кг/добу в/в) є альтернативним щодо інших препаратів АМВ. Існують докази щодо ефективності та популяційної фармакокінетики ліпідного комплексу АМВ в новонароджених. Крім того, доклінічні дані свідчать, що ліпідний комплекс АМВ ефективний у лікуванні ГКМЕ. Нижчий рівень доказовості порівняно з іншими препаратами АМВ відображає триваючу невизначеність щодо використання цього препарату АМВ для лікування ІК загалом (не лише для дітей, а і дорослих) та відносну мізерність клінічних даних порівняно з іншими препаратами.

Триазоли

Триазоли пригнічують активність 14- α -стеролдеметиلاзи у системі цитохрому Р450, яка необхідна для продукції ергостерину, основного компонента клітинної мембрани грибків. Кілька досліджень показали, що ФК, триазол високого покоління, ефективний у лікуванні системного кандидозу в новонароджених. ФК характеризується високою біодоступністю після перорального прийому, що потенційно знижує потребу у внутрішньовенному введенні. Після введення препарату будь-яким шляхом досягаються оптимальні терапевтичні концентрації у всьому організмі, включаючи СМР. Крім того, ФК є ефективним засобом для лікування кандидозних ІСШ, оскільки він виводиться із сечею у незміненому стані у високих концентраціях.

Існує відносно небагато досліджень, які прицільно вивчали ефективність ФК в новонароджених. ФК (12 мг/кг з урахуванням дози навантаження 25 мг/кг, хоча необхідні додаткові дослідження її безпеки) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, які попереднього не отримували цього препарату. Ця рекомендація заснована на даних щодо ефективності та безпеки ФК у новонароджених. Нещодавні популяційні фармакокінетичні дослідження були використані для визначення потрібної схеми лікування. Немає доклінічних або клінічних даних, які б обґрунтовували точну схему лікування ГКМЕ. Потенційні обмеження ФК включають відносно вузький спектр протигрибкової активності порівняно з іншими протигрибковими засобами (резистентність *S. krusei* і *S. glabrata*) та фунгістатичний (на відміну від фунгіцидного) протигрибковий ефект.

Ехінокандини

Ехінокандини запобігають утворенню гліканових полімерів, основного компонента клітинної стінки грибка, шляхом пригнічення ферментного комплексу 1,3- β -D-глюкансинтази. Ехінокандини не рекомендується застосовувати рутинно і потреба їхнього використання може розглядатись у немовлят, для яких застосування ФК та АМВ протипоказано через токсичність або резистентність. Водночас, на практиці ехінокандини все частіше використовуються для лікування ІК у ВІТН. Рекомендації щодо застосування мікафунгін (4-10 мг/кг/добу) ґрунтуються на результатах об'єднаного фармакокінетичного і фармакодинамічного дослідження та детальному вивченні фармакокінетики препарату. Мікафунгін, призначений у дозі 4 мг/кг, приблизно забезпечує ту саму експозицію препарату, що досягається у дорослих. Якщо вважається, що ГКМЕ є ймовірним, слід застосовувати вищі дози (наприклад, 10 мг/кг), враховуючи дозозалежне проникнення мікафунгін у ЦНС. Європейська медична агенція (ЕМА) видала попередження найвищого рівня, яке вказує, що мікафунгін слід використовувати лише в тому випадку, якщо інші засоби не підходять. Це попередження ґрунтується на даних щодо підвищеної частоти пухлин печінки у щурів, які тривало отримували мікафунгін. На сьогодні, однак, не існує відповідних клінічних даних, незважаючи на широке клінічне використання мікафунгін у всьому світі. Крім того, подібні дослідження не проводилися для інших ехінокандинів, а тому невідомо, чи цей доклінічний результат стосується усієї групи препаратів. Рекомендована доза каспофунгін для немовлят (25 мг/м²/добу) ґрунтується на досягненні АUC, подібної до кривої у дорослих. Хоча клінічна ефективність була продемонстрована в невеликій кількості повідомлень та серій випадків, немає доказів того, що ця доза є достатньою для лікування немовлят з ГКМЕ. Крім того, використання площі поверхні тіла як показника розміру може бути неточним у новонароджених.

Аналоги нуклеозидів

Призначення флуцитозину як монотерапії супроводжується швидким розвитком резистентності, тому рекомендується застосовувати його лише у комбінації з АМВ в новонароджених з кандидозом ЦНС, якщо СМР не

стає стерильною протягом кількох днів лікування або якщо стан пацієнта погіршується на монотерапії АмВ дезоксихолатом. Флуцитозин відмінно проникає у СМР і діє синергічно з АмВ дезоксихолатом. Його рутинне застосування для лікування інфекцій ЦНС також не рекомендується через труднощі підтримання належної концентрації у сироватці крові та ризик токсичності. Під час лікування потрібно контролювати рівні флуцитозину у сироватці крові, щоб уникнути пригнічення кісткового мозку, яке асоціювалось із сироватковим рівнем флуцитозину > 100 мкг/мл.

Додаток 4

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

ЧИННИКИ, ЯКІ ПОТРІБНО ВРАХОВУВАТИ, ПРИЗНАЧАЮЧИ СПЕЦИФІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІК

Можливі дві стратегії протигрибкового лікування: цільова терапія або емпіричне/превентивне/діагностичне лікування.

Перша з них полягає у призначенні протигрибкових препаратів на підставі виділення грибків роду *Candida* із крові або інших стерильних внутрішніх органів/порожнин, або ж за наявності високої концентрації грибків у сечі (цільова терапія). Відповідно до іншої емпіричної або превентивне/діагностичне лікування призначають, як у випадку інших пацієнтів з ослабленим імунітетом. Зокрема, лікування слід розпочинати, якщо існує високий ступінь підозри на системну грибкову інфекцію за наявності специфічних клінічних ознак і чинників ризику (емпіричне лікування), або коли ця ситуація супроводжується наявністю прямих або непрямих мікробіологічних даних, які підтверджують клінічну підозру (превентивне/діагностичне лікування).

Надзвичайно важливою є наявність епідеміологічних даних щодо циркуляції і потенційної ролі певних видів грибків *Candida* у відділенні, в якому перебуває дитина. Ця інформація є ключовою для визначення препарату, який буде використовуватись для початкового лікування. Навіть якщо *C. albicans* і *C. parapsilosis* ідентифікуються найчастіше, менша, але важлива частка випадків пов'язана з іншими видами *Candida*, які за своєю природою стійкі (частково або повністю) до флуконазолу (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*).

Важливою особливістю є здатність протигрибкових препаратів потрапляти у внутрішні середовища організму: у новонароджених гематоенцефалічний бар'єр є відносно легко проникним, що визначає підвищений ризик виникнення кандидозного менінгоенцефаліту. Якщо це виглядає вірогідним, слід використовувати протигрибкові препарати, ефективні для лікування ЦНС й активного впливу на біоплівку *Candida*.

Призначаючи протигрибкову терапію, потрібно враховувати статус грибкової колонізації дитини. Якщо попереднє мікробіологічне обстеження виявляло будь-який вид *Candida* з будь-якої ділянки організму немовляти, ймовірно, що той самий вид грибка може бути причиною системного ІК внаслідок реплікації, проліферації колоній та поширення у кровоплин з первинного локусу колонізації.

Обов'язково потрібно враховувати наявність і тривалість використання центральних венозних й інших катетерів/дренажних трубок у контексті можливості/ймовірності утворення у них грибкових біоплівок. Якщо катетери або дренажі використовуються тривало, це ускладнення є дуже ймовірним. Щоб виключити катетер-асоційовану грибкову інфекцію, доцільно взяти кров на мікробіологічне дослідження і з центрального катетера, і з периферичної судини (див. п. 3.2 цього УКПМД).

Необхідно виключити наявність дисемінованого ураження ЦНС і внутрішніх органів: якщо біоплівка, ймовірно, утворилася, існує висока вірогідність відокремлення і потрапляння інфікованих тромбів у кровоплин, тому всі органи слід обстежити за допомогою візуалізації та функціональних тестів, щоб виключити їх ураження. Якщо будуть виявлені вогнища ураження в органах, це вплине на вибір протигрибкових засобів і (найбільше) на тривалість лікування.

Потрібно обов'язково враховувати попередню протигрибкову профілактику, якщо така була. Розвиток грибкової інфекції, незважаючи на профілактику ФК, є можливим, якщо: 1) збудник є стійким до флуконазолу; або 2) збудник походить із біоплівок, оскільки вони захищають грибок від дії ФК, який погано впливає на такі утворення. Незалежно від причини неефективності профілактики у такому випадку слід призначити протигрибковий препарат з іншої групи.

Література

1. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42. doi: 10.1542/peds.2013-0671
2. Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):439-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3182467a72
3. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr*. 1990;116(5):791-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82674-5
4. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(2):632-8. doi: 10.1128/AAC.50.2.632-638.2006
5. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):634-40. doi: 10.1542/peds.112.3.634
6. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(1):93-9. doi: 10.1038/clpt.2009.200
7. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92. doi: 10.1542/peds.2004-2292
8. Benson JM, Nahata MC. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(11):1989-93. doi: 10.1128/AAC.33.11.1989
9. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics*[Internet]. 2012[cited 2021 Sep 6];130(1):e46-52. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/130/1/e46/29937/Trends-in-Candida-Central-Line-Associated?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2011-3620
10. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, Steinbach WJ, Alexander BD, Cotten CM, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol*. 2007;27(2):97-100. doi: 10.1038/sj.jp.7211628
11. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin,

an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(6):590-8. doi: 10.1177/0091270004265644

12. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(12):1107-12. doi: 10.1097/00006454-199612000-00011

13. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, Murphey DK, Yu LC, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5780-9. doi: 10.1128/AAC.05010-11

14. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5770-9. doi: 10.1128/AAC.00531-11

15. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):458-63. doi: 10.1086/313973

16. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):74-7. doi: 10.1093/cid/cit679

17. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182(1):274-82. doi: 10.1086/315643

18. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(10):2845-55. doi: 10.1128/AAC.45.10.2845-2855.2001

19. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(12):1110-5. doi: 10.1097/01.inf.0000245103.07614.e1

20. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1200-6. doi: 10.1086/668425

21. Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, Yadav SP, Stephen KR, Earl JW, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):935-42. doi: 10.1128/AAC.50.3.935-942.2006

22. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoenzephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis.* 2008;197(1):163-71. doi: 10.1086/524063

23. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):38-52. doi: 10.1111/1469-0691.12040

24. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2633-7. doi: 10.1128/AAC.01679-09

25. Koren G, Lau A, Klein J, Golas C, Bologna-Campeanu M, Soldin S, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr.* 1988;113(3):559-63. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80653-x

26. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr.* 1992;120(6):987-93. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81975-4

27. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1381-95. doi: 10.1111/bcp.12025

28. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(4):663-7. doi: 10.1093/jac/dkg419

29. Livermore JL, Felton TW, Abbott J, Sharp A, Goodwin J, Gregson L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anidulafungin for experimental *Candida endophthalmitis*: insights into the utility of echinocandins for treatment of a potentially sight-threatening infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):281-8. doi: 10.1128/AAC.01387-12

30. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12):1093-7.

31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 15];62(4):e1-50. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830> doi: 10.1093/cid/civ933

32. Piper L, Smith PB, Hornik CP, Cheifetz IM, Barrett JS, Moorthy G, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):375-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318202cbb3

33. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):869-75. doi: 10.1128/AAC.00868-08

34. Saxén 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(3):269-77. doi: 10.1038/clpt.1993.147

35. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immunocompromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy.* 1995;15(1):52-8.

36. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, Sofair AN, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):197-200. doi: 10.1097/01.inf.0000253973.89097.c0

37. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):412-5. doi: 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

38. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis.* 1987;155(4):766-74. doi: 10.1093/infdis/155.4.766

39. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1252-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427

40. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292(19):2357-65. doi: 10.1001/jama.292.19.2357

41. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin DK Jr, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4043-9. doi: 10.1128/AAC.00569-08

42. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2166-72. doi: 10.1128/AAC.48.6.2166-2172.2004

43. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, Figg WD, Hill S, Chanock SJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(9):1944-8. doi: 10.1128/AAC.41.9.1944

44. Warn PA, Livermore J, Howard S, Felton TW, Sharp A, Gregson L, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous *Candida meningoenkephalitis*: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):708-14. doi: 10.1128/AAC.05826-11
45. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):331-9. doi: 10.1093/cid/cir800
46. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1187-93. doi: 10.1086/513196

**СТАНДАРТИ МЕДИЦИНСКОЇ
ПОМОЦІ «ИНВАЗИВНИЙ КАНДИДОЗ
У НОВОРОЖДЕНИХ ДІТЕЙ»**

*Д.А. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова*

**Всеукраїнська громадська організація
"Асоціація неонатологів України",
Державний експертний центр Міністерства
здоров'я України
(м.Київ, Україна)**

Резюме. Інфікування грибами *Candida* (кандидоз) є важливою клінічною проблемою у новонароджених дітей, що потребують лікування в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії. Органні та/або системні інфекції, викликані цими грибами, називають інвазивним кандидозом (ИК). Новонароджені особливо вразливі в відношенні ІК, і їх захворюваність в 3-5 раз перевищує відповідні показники у дітей або дорослих. Інвазивні грибкові інфекції, викликані *Candida*, є третьою за поширеністю пізньої інфекцією у немовлят, народжених з масою тіла < 1500 г. ІК новонароджених асоціюється з приблизно 20% смертністю, а близько половини виживших мають серйозні довготривалі неврологічні порушення. В останні роки отримані нові дані про діагностику, профілактику та лікування ІК у новонароджених, що визначило зміну лікувальних рекомендацій. Відповідно виникла необхідність забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам. Рання діагностика кандидозу та швидке лікування ефективними протигрибковими засобами, такими як флуконазол, амфотерицин В та мікафунгін, при наявності відповідних показань, мають вирішальне значення для покращення результатів.

Ключові слова: інвазивний кандидоз, діагностика, профілактика, лікування, новонароджені немовлята

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© Д.О. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2021

**STANDARDS OF MEDICAL CARE
"INVASIVE CANDIDIASIS
IN NEWBORNS"**

*D.O. Dobryansky, O.I. Gulenko,
T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova*

**All-Ukrainian public organization
"Association of Neonatologists of Ukraine",
State Expert Center of the Ministry
of Health of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. *Candida* infection (candidiasis) is an important clinical problem in newborns who need treatment in modern intensive care units. Organ and/or systemic infections caused by these fungi are called invasive candidiasis (IC). Newborns are especially vulnerable to IC, and their incidence is 3-5 times higher than the corresponding rates in children or adults. Invasive fungal infections caused by *Candida* are the third most common late-onset infection in infants born with a birth weight <1500 g. IC in newborns is associated with approximately 20% mortality, and about half of survivors have serious long-term neurological damage. In recent years, new data have been obtained on the diagnosis, prevention and treatment of IC in newborns, which has determined a change in treatment recommendations. Accordingly, the need arose to ensure the compliance of our clinical practice with modern evidence-based approaches. Early diagnosis of candidiasis and prompt treatment with effective antifungal agents such as fluconazole, amphotericin B, and micafungin, when indicated, are critical to improving outcomes.

Key words: invasive candidiasis, diagnosis, prevention, treatment, newborn infants

Contact Information:

Dmytro Dobryansky - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© D.O. Dobryansky, O.I. Gulenko,
T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, 2021

Надійшло до редакції 15.11.2021 р.
Підписано до друку 24.11.2021 р.