

На правах рукописи

ПРИХОДЬКО

НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В
УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2016 год

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

За последнее десятилетие грибковые инфекции, вызванные дрожжевыми грибами рода *Candida* и другими грибами, превратились в серьезную проблему для отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [Антонов А.Г, 2012; D. Kaufman, 2014].

Повышение эффективности выхаживания недоношенных новорожденных, включая детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), требует широкого использования методов реанимации и интенсивной терапии, в том числе инвазивные манипуляции, длительное применение антибактериальных препаратов, а в ряде случаев – использования глюкокортикостероидов [Володин Н.Н., 2013].

Частота инвазивного кандидоза, по данным зарубежной литературы, составляет 2,6-3,1% у новорожденных с ОНМТ при рождении и 10-16% у новорожденных с ЭНМТ, с летальностью до 40% [P. Manzoni, 2006]. По данным некоторых авторов, диссеминированные грибковые инфекции занимают третье место среди причин позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных ОРИТ [D. Kaufman, 2004].

Учитывая высокую частоту кандидозов у недоношенных детей и связанную с ними летальность, широкое распространение приобрело профилактическое назначение флуконазола всем недоношенным новорожденным, получающим антибактериальную терапию в условиях стационара [Веселов А.В., 2009; U.H Tirodker MD, 2003; ESCMID, 2012; Самсыгина Г.А., 2008; Клишко Н.Н., 2010]. Результатом частого применения флуконазола стало изменение видового спектра грибов, колонизирующих кожу и слизистые оболочки недоношенных новорожденных. В последние годы отмечена тенденция к увеличению доли *Candida non-albicans* видов (*C. glabrata*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*), устойчивых к флуконазолу [P. Manzoni, 2015]. Таким образом, актуальным и практически важным стал вопрос об ограничении профилактического использования флуконазола в неонатальных отделениях. С целью идентификации возбудителей грибковых инфекций необходимым становится внедрение в госпитальную микробиологическую практику современных методов диагностики, таких как *MALDI-TOF-MS* анализ, который позволяет своевременно оценивать эффективность лечебно-профилактических мероприятий и отслеживать изменчивость видового состава грибов, выделяемых у новорожденных [Припутневич Т.В., 2015].

Цель исследования: совершенствование диагностики, профилактики и лечения грибковой инфекции у недоношенных детей, включая новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и видовой спектр возбудителей грибковой инфекции у недоношенных новорожденных, находящихся в условиях стационара.
2. Оценить клинические признаки и данные лабораторных исследований на фоне течения грибковой инфекции у недоношенных детей, включая новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.
3. Установить факторы риска развития грибковой инфекции у недоношенных новорожденных, в том числе у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, и оценить необходимость использования флуконазола в профилактических целях.
4. Сравнить чувствительность дрожжевых грибов к антимикотическим препаратам *in vitro* с клинической эффективностью (*in vivo*) при лечении новорожденных.
5. Разработать алгоритмы диагностики, профилактики и лечения грибковой инфекции у недоношенных детей, включая новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Научная новизна:

Изучена семилетняя динамика смены видового спектра дрожжевых грибов, колонизирующих слизистые оболочки недоношенных новорожденных, в результате чего выявлено превосходство дрожжевых грибов *Candida non-albicans* видов и *Malassezia furfur* в развитии инфекционного процесса у недоношенных детей - пациентов ОРИТН.

Подтверждена этиологическая роль дрожжевых грибов *M. furfur* в развитии поздних неонатальных инфекций у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, пребывающих в отделении реанимации.

Впервые предложен состав тест-панели, основанной на методе количественной ПЦР, для диагностики грибковых инфекций у новорожденных в условиях стационара.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Диссертационная работа выполнена в рамках соглашения Минобрнауки России №14607210019 от 05.06.2014 «Разработка молекулярно-генетических тест-систем для оценки патогенности и резистентности возбудителей нозокомиальных и оппортунистических инфекций у матери и новорожденного» (шифр 2014-14-579-0001-065).
2. Полученные в ходе исследования данные, позволили определить распространенность дрожжевых грибов рода *Candida* и *Malassezia* у недоношенных новорожденных, пребывающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии

новорожденных, установить роль дрожжевых грибов рода *Candida* и *Malassezia* в развитии тяжелого грибкового инфекционного процесса у глубоконедоношенных новорожденных, пребывающих в ОРИТ.

3. Предложен алгоритм диагностических мероприятий при подозрении на грибковую инфекцию у недоношенных новорожденных, пребывающих в условиях ОРИТ и ОПНиНД.

4. Оптимизирована схема антимикотической профилактики у недоношенных детей, находящихся в условиях ОРИТ. Разработан и внедрен протокол антимикотической терапии, применяемый при подтверждении инвазивного микоза у недоношенных новорожденных, находящихся в условиях стационара.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. В группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ), пребывающих в ОРИТ, дрожжевые грибы являются значимыми возбудителями инфекционных заболеваний. Заболеваемость инвазивными кандидозами у детей с ЭНМТ при рождении составила 113,9‰, с ОНМТ при рождении – 33,8‰. Заболеваемость микозами, вызванными *M. furfur*, у недоношенных детей с ЭНМТ составила 175,7‰, а у пациентов с ОНМТ при рождении – 22,6‰.

2. Диагностическую значимость при инвазивных кандидозах у недоношенных новорожденных имеют следующие клиничко-лабораторные признаки: синдром угнетения функции ЦНС, апноэ, лабильность сатурации, потребность в дополнительной дотации кислорода, артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, гепатолиенальный синдром, дискинезия ЖКТ, эозинофилия (>6%), гипергликемия (> 8 мкмоль/л); при микозе, вызванном *M. furfur*: тахикардия, дискинезия ЖКТ, развитие НЭК, тромбоцитопения (<180 x 10⁶/л) и гипергликемия (> 8 мкмоль/л). Уровень лейкоцитов крови > 30 x 10⁹/л и СРБ в крови > 5 мг/л являются достоверными лабораторными признаками диссеминированного грибкового процесса, вызванного *M. furfur*.

3. Антимикотическая профилактика флуконазолом в условиях стационара является обоснованной только у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 граммов) и при частоте колонизации пациентов неонатальных отделений дрожжевыми грибами рода *Candida* более 2%.

Внедрение в практику: усовершенствованный алгоритм микробиологического мониторинга в отделениях новорождённых, алгоритм профилактики и терапии микозов, используются в практической работе отдела неонатологии и педиатрии, а также отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в лекционном материале при обучении на курсах

повышения квалификации врачей, обучении клинических ординаторов и аспирантов, на семинарах и конференциях, проводимых в Центре.

Апробация работы: основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2012), V и VIII Научно – образовательном конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2012, 2015), III Межрегиональном совещании «Национальное общество детских гематологов и онкологов» (Москва, 2012), 15th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (Kuala Lumpur, 2014), 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) (Барселона, 2014), XVII международный конгресс по антимикробной терапии (МАКМАХ/ESCMID) (Москва, 2015).

Личное участие диссертанта: в качестве врача-неонатолога принимала непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировала цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществляла сбор первичных клиничко-лабораторных данных, проводила обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных данных.

Публикации: По теме диссертации имеется 8 публикаций, в том числе в 3 журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов и двух приложений. Работа иллюстрирована 66 таблицами и 8 рисунками. Библиография содержит 135 литературных источников, из них 21 отечественный и 114 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа в период с 2009 по 2015 год на базе профильных отделений отдела неонатологии и педиатрии, а также отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ "НЦАГиП им. В.И. Кулакова" Минздрава России. I этап в период с 2009 по 2014 год: проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни недоношенных новорожденных, находившихся в ОРИТН и ОПНИНД, у которых микробиологическим методом выявлены грибы. Проведен анализ 253 историй болезни новорожденных, среди них 140 историй пациентов (113 недоношенных и 27 доношенных детей) у которых из биологических локусов выделялись грибы и 113 историй недоношенных детей, не колонизированных грибами. Изучены 242 карты беременных и истории родов матерей (113 матерей, дети которых колонизированы грибами и 129 матерей, дети которых

не были колонизированы грибами). II этап: проведен проспективный анализ 44 историй болезни новорожденных детей, у которых микробиологическим методом выявлены грибы *M. furfur* в биологических локусах: 27 историй болезни детей, пребывающих в стационаре, в период с 2013 по 2014 год и 17 историй болезни детей включены в период с 2014 по 2015 год, находившихся в ОРИТН и ОПНиНД. Семь детей по причине развития острой хирургической патологии (перфорации кишечника) были исключены из исследования.

Критерии включения:

Основную группу составили недоношенные новорожденные (гестационный возраст <37 недель), включая детей с ОНМТ и ЭНМТ, находившиеся в условиях стационара, и имеющие клинико-лабораторные признаки грибковой инфекции или лабораторные признаки колонизации грибами.

Группу сравнения составили недоношенные новорожденные (гестационный возраст <37 недель), включая детей с ОНМТ и ЭНМТ, находившиеся в условиях стационара и не колонизированные грибами.

Критерии исключения:

Недоношенные дети, переведенные на лечение в отделение хирургии новорожденных.

Группы пациентов:

1. Для оценки распространенности и видового спектра возбудителей грибковой инфекции у недоношенных новорожденных, проанализированы результаты обследования всех пациентов, поступающих в ОРИТ (n=1795) и ОПНиНД (n=1567) за период с 2009 по 2014 год.
2. Для изучения клинических и лабораторных особенностей течения грибковой инфекции у недоношенных детей ОРИТ (n=91) и ОПНиНД (n=22) проведено сравнение данной группы пациентов с доношенными новорожденными, колонизированными грибами и потребовавшими лечения в ОРИТ (n=19) и ОПНиНД (n=8), а также с группой недоношенных пациентов ОРИТ (n=91) и ОПНиНД (n=22) без грибковой колонизации. Проведено сравнение клинической картины заболеваний и особенностей неонатальной адаптации недоношенных детей, колонизированных разными видами дрожжевых грибов: *S. albicans* (n=25), *S. non-albicans* (n=40), *M. furfur* (n=26). Изучены клинические и лабораторные особенности течения грибковой инфекции (колонизации), вызванной *M. furfur* у недоношенных детей (ОРИТ n=43, ОПНиНД n=0).
3. Для анализа факторов риска развития грибковой инфекции созданы группы:
 - антенатальные и интранатальные факторы (матери детей, колонизированных грибами (n=113), матери детей, не колонизированных грибами (n=129));

- постнатальные факторы риска (недоношенные дети, колонизированные грибами или развившие инфекцию (ОРИТ n=91, ОПНиНД n=22), недоношенные дети без грибов (ОРИТ n=91, ОПНиНД n=22).

4. Для сравнения чувствительности выделенных штаммов дрожжевых грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам (*in vitro*) с клинической эффективностью антимикотических препаратов (*in vivo*), сопоставлены данные чувствительности штаммов грибов рода *Candida* к АМП (*in vitro*) (ОРИТ n=62, ОПНиНД n=22) с клинической эффективностью АМП (*in vivo*) (ОРИТ n=49, ОПНиНД n=6).

5. На основании выявленных клинических и лабораторных закономерностей предложены новые алгоритмы диагностики, антимикотической профилактики и терапии грибковых инфекций у недоношенных детей, пребывающих в условиях ОРИТ и ОПНиНД.

Методы исследования.

- Анализ анамнестических данных матерей: карты беременных, истории родов женщин.
- Анализ клинической картины заболевания и особенностей неонатальной адаптации новорожденного: кардио-респираторный мониторинг с регистрацией частоты сердечных сокращений, сатурации O₂ в крови (SatO₂) и фракции кислорода во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси (FiO₂), концентрация лактата; клинический анализ крови, общий анализ мочи, уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ);
- Рентгенография органов грудной клетки и (по показаниям) брюшной полости.
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, головного мозга.
- Микробиологические методы: культуральное исследование материала с идентификацией и определением чувствительности выделенных изолятов грибов, количественное ПЦР исследование биологического материала.

Культуральное исследование

Культуральное исследование материала со слизистых оболочек (ануса, ротовой полости), кожи, крови, мочи, желудочного отделяемого, аспирата из трахеи, содержимого центрального венозного катетера, пупочного катетера, ликвора. Материал для культурального исследования получали стерильными одноразовыми тампонами в стерильную пластиковую пробирку с угольной средой (Соран, Италия). Для выделения грибов использовали селективные питательные среды: агар Сабуро (ФГУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск) и агар Диксон (Fluka, Франция). Культивирование на плотных питательных средах осуществляли по стандартной методике. Посевы крови, ликвора, асцитической и

плевральной жидкости производили с использованием флаконов с питательной средой для культивирования в автоматическом гематологическом анализаторе *Bact/alert* (BioMerieux, США). При наличии роста во флаконах проводили микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму и прямую идентификацию микроорганизмов из флаконов с кровью методом *MALDI-TOF-MS* анализа на масс-спектрометре *AutoflexIII* (Bruker Daltoniks, Германия). Идентификацию и определение чувствительности всех выделенных изолятов грибов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе *Vitek2Compact* (BioMerieux, США) с использованием идентификационных карт *YST* и *AST-YS01*. Параллельно идентификацию выделенных изолятов грибов проводили методом *MALDI-TOF-MS* анализа на масс-спектрометре *AutoflexIII* (Bruker Daltoniks, Германия).

Метод ПЦР

ПЦР исследование биологического материала, полученного со слизистых оболочек (ануса, ротовой полости), с кожи, крови, мочи, аспирата из трахеи, содержимого центрального венозного катетера, пупочного катетера, ликвора. Взятие биологического материала для молекулярно-биологического исследования осуществляли в пробирки с физиологическим раствором. Осаждение клеток проводили путем центрифугирования при 13000 об/минуту в течение 10 минут. Полученные клетки ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора. Для выделения ДНК использовали наборы «Проба ГС» («ДНК-Технология», Россия). Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Определение ДНК грибов проводили с помощью коммерческой тест-систем «Кандида альбиканс (*Candida albicans*)» и «Грибы рода кандиды (*Candida spp.*)» («ДНК-Технология», Россия). Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» на приборе «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка материала.

Все результаты клинических наблюдений и лабораторно-инструментальных методов исследования анализировали при помощи программных пакетов статистической обработки: «*Statistica 8.0*», «*MedCalcStatistical*», «*SPSS Statistics 17.0 forWindows*». Выбор методов статистического анализа определяли типом данных, которые необходимо проанализировать. Величины, имеющие вероятность ошибки $p \leq 0,05$, считали значимыми.

2. Результаты исследования

2.1 Распространенность и видовой спектр возбудителей грибковой инфекции у недоношенных новорожденных, находящихся в условиях стационара.

С целью диагностики грибковых инфекций параллельно проведена сравнительная оценка видовой идентификации грибов, выделенных у 246 пациентов (7 пациентов, пребывающие в 2009 году в стационаре, обследованы только классическим культуральным методом) по биохимическим показателям (*VITEK2Compact*) и методом *MALDI-TOF-MS* анализа. Все случаи несовпадений проверяли дополнительными диагностическими тестами классической микробиологии. Выделены дрожжевые грибы трех родов – *Candida* (70,9%), *Malassezia* (28%) и *Trihosporon* (1,1%). Идентифицировано 9 видов дрожжевых грибов, а именно *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. glabrata*, *C. sake*, *C. pelliculosa*, *M. furfur* и *T. asahii*. В нашей работе для выделения из клинического материала новорожденных дрожжевых грибов рода *Malassezia* была использована и усовершенствована некоммерческая питательная среда по прописи Диксон.

Методом ПЦР проведена детекция дрожжевых грибов в 57 образцах биологического материала у 47 пациентов. Дрожжевые грибы обнаружены у 14 пациентов (29,8%), из которых у пяти определена *C. albicans* (35,7%) и у девяти - *Candida spp.* (64,3%). Совпадение с результатами культурального исследования отмечено только в девяти исследованиях (19,1%). В 5 наблюдениях (10,6%) по данным ПЦР обнаружены *Candida spp.*, однако при культуральном исследовании роста грибов не обнаружено. У 25 пациентов (53,2%) по данным культурального исследования выявлена *M. furfur*, учитывая отсутствие разработанных праймеров на *M. furfur* данный дрожжевой гриб не был идентифицирован методом ПЦР. Восемь пациентов (17%) исключены из исследования в связи с несовпадением интервала забора или локусов биологического материала. На сегодняшний момент предложен состав тест-панели, основанной на методе количественной ПЦР, для диагностики грибковых инфекций у новорожденных в условиях стационара. Спектр данной панели включает: грибы рода *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. inconspicua*, грибы рода *Malassezia*: *M. furfur*, *Malassezia spp.*, грибы рода *Aspergillus* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Нами отмечено, что наиболее часто грибковой колонизации подвержены недоношенные дети ОРИТ – 5,1% всех недоношенных новорожденных, пребывающих в этом отделении в период с 2009 по 2014 год (91 из 1795) и 1,4% в ОПНиНД (22 из 1567).

Дрожжевые грибы рода *Candida*. Среди пациентов ОРИТ наиболее часто колонизируются данными грибами дети с ЭНМТ при рождении (от 19,4% до 27,6%), в категории детей с ОНМТ при рождении частота колеблется от 3% до 11% (рисунок 1).

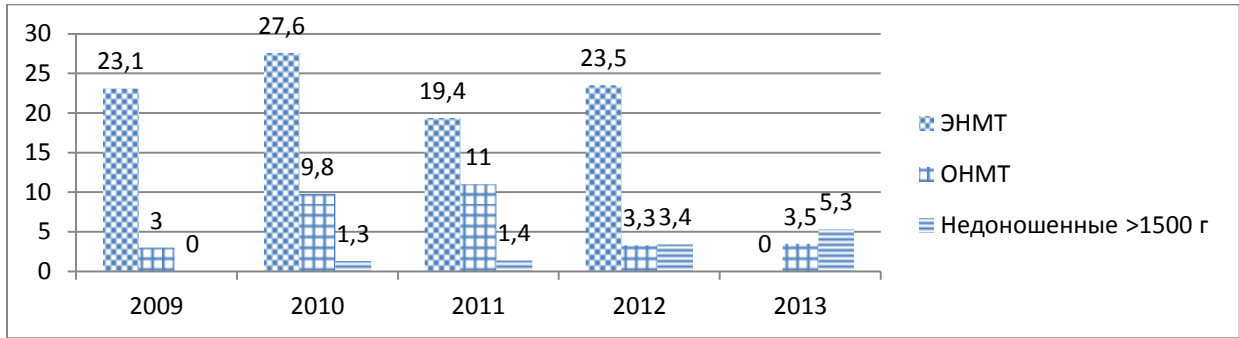


Рисунок 1. Частота выявления дрожжевых грибов рода *Candida* у недоношенных новорожденных ОРИТ (%) в зависимости от их массы тела при рождении.

Колонизация грибами рода *Candida* у пациентов ОПНиНД с ОНМТ при рождении от 2,7% до 6,3%, у детей с ЭНМТ - 4,7% (рисунок 2).

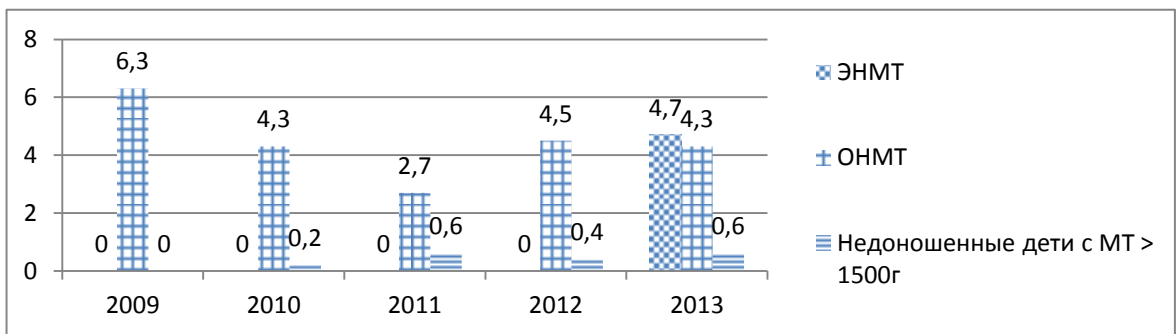


Рисунок 2. Частота выявления дрожжевых грибов рода *Candida* у недоношенных новорожденных ОПНиНД (%) в зависимости от их массы тела при рождении

Дрожжевые грибы рода *Malassezia*. С января 2013 года отмечено выделение данного вида дрожжевых грибов у пациентов ОРИТ нашего Центра, в связи с чем проведен II этап исследования (рисунок 3).

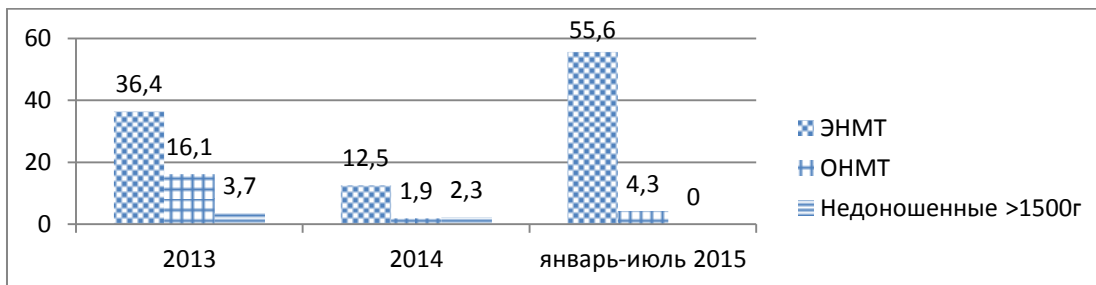


Рисунок 3. Частота выявления дрожжевых грибов рода *M. furfur* у недоношенных новорожденных ОРИТ (%) в зависимости от их массы тела при рождении

Таким образом, в нашем исследовании получено, что колонизации дрожжевыми грибами *M. furfur* подвержены в основном глубоконедоношенные дети и ее частота среди

данной популяции детей достаточно высока, от 12,5% до 55,6% у пациентов с ЭНМТ, и от 1,9% до 16,1% у пациентов с ОНМТ при рождении.

Проведение I этапа исследования показало, что у недоношенных детей ОРИТ чаще встречались грибы *C. non-albicans* видов, что составило 43,5% от всех наблюдений, грибы *M. furfur* – 28,2%, *C. albicans* - 27,2% и *T. asahii* - 1,1%. Среди возбудителей грибковой инфекции у недоношенных детей ОПНиНД в основном встречались грибы *C. albicans* - 91%, *C. parapsilosis* и *M. furfur* по 4,5% соответственно (рисунок 4).

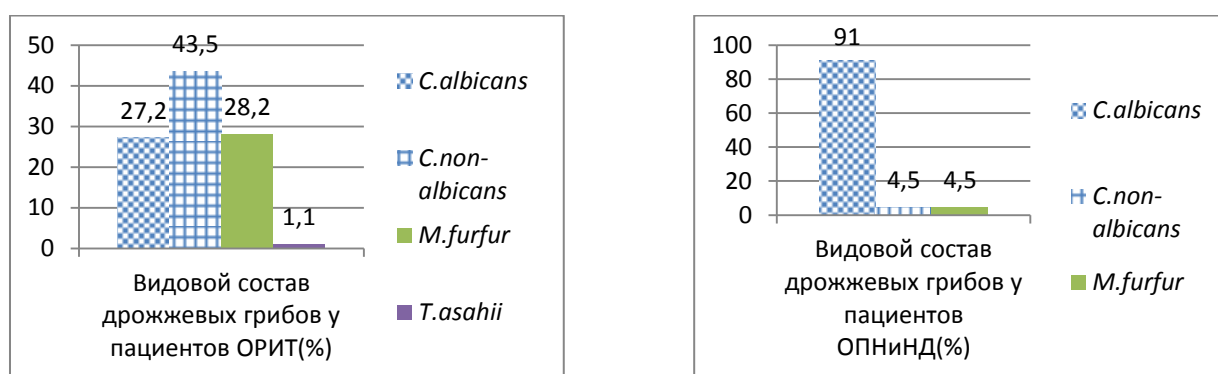


Рисунок 4. Видовой состав дрожжевых грибов у пациентов ОРИТ и ОПНиНД за период с 2009 по 2014 год.

2.2 Клинико-лабораторные особенности течения грибковой инфекции у недоношенных детей, включая новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Как уже было отмечено, более подвержены грибковой колонизации и инфекции недоношенные дети по сравнению с доношенными: 91 ребенок ОРИТ и 22 ребенка ОПНиНД против 19 доношенных детей ОРИТ и 8 доношенных детей ОПНиНД. Недоношенные дети, колонизированные грибами, изначально находились в более тяжелом состоянии, что также способствовало манифестации грибковых агентов, обладающих низкой вирулентностью. Среди заболеваний, на фоне которых, наиболее часто происходила колонизация грибами у недоношенных детей ОРИТ, были: врожденная пневмония у 56 пациентов из 91 (61,5%), врожденный сепсис у 18 (19,8%), анемия у 51 (56%) и ДВС синдром у 20 пациентов (22%). В группе доношенных детей наиболее часто колонизация грибами происходила на фоне врожденной пневмонии у 8 пациентов из 19 (42,1%). Среди заболеваний, на фоне которых, наиболее часто происходила колонизация грибами у недоношенных пациентов ОПНиНД отмечены: анемия у 15 (68,2%), РДС у 8 (36,4%), врожденная пневмония у 7 пациентов из 22 (31,8%). Статистически значимыми у недоношенных по сравнению с доношенными оказались следующие признаки: ниже оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте ($p=0,001$,

$p=0,0045$), выше продолжительность традиционной ИВЛ ($p=0,0005$), респираторной поддержки методом НСРАР ($p=0,0011$).

Развитие инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, на фоне колонизации слизистых оболочек, среди пациентов ОРИТ наиболее часто возникало у детей с ЭНМТ при рождении - 64,3% (18 из 28 наблюдений), у детей с ОНМТ - 57,1% (8/14). Частота развития инфекционного процесса у пациентов с весом при рождении более 1500 грамм составила 45% (9/20) (рисунок 5).

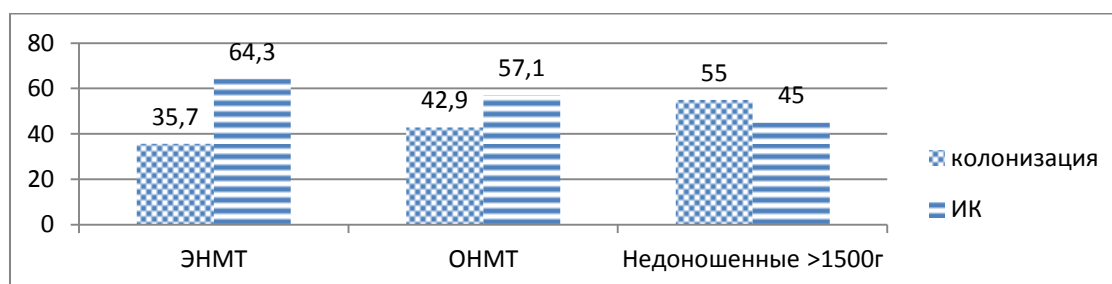


Рисунок 5. Частота бессимптомной кандидоколонизации ($n=27$) и инвазивного кандидоза ($n=35$) среди недоношенных пациентов ОРИТ (%).

Развитие инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, на фоне колонизации слизистых оболочек, у пациентов ОПНиНД с ЭНМТ возникало в 50% случаев (1/2), с ОНМТ в 20% (2/10), у пациентов с весом при рождении более 1500 грамм в 30% случаев (3/10) (рисунок 6).

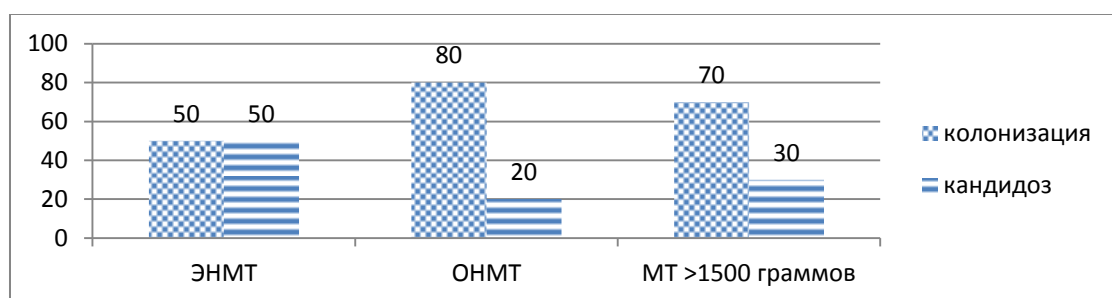


Рисунок 6. Частота бессимптомной кандидоколонизации ($n=16$) и инвазивного кандидоза ($n=6$) среди недоношенных пациентов ОПНиНД (%).

Отмечена высокая частота развития инвазивного микоза на фоне колонизации дрожжевыми грибами *M. furfur* (рисунок 7).

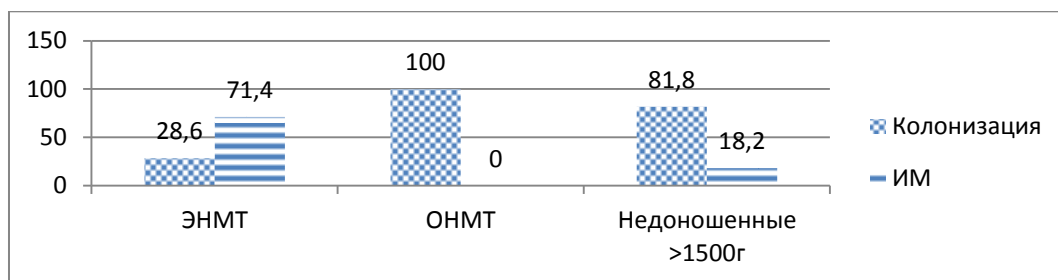


Рисунок 7. Частота бессимптомной колонизации и инвазивного микоза, вызванного дрожжевыми грибами *M. furfur*, у недоношенных пациентов ОРИТ.

Заболеваемость инвазивными кандидозами среди популяции недоношенных новорожденных ОРИТ составила 18,4%, при этом ее максимальный уровень среди пациентов с ЭНМТ при рождении составил 113,9%, далее среди детей с ОНМТ – 33,8%, среди пациентов с массой тела при рождении более 1500 граммов – 6,4%. Заболеваемость инвазивными кандидозами среди популяции недоношенных новорожденных ОПНиНД значительно ниже и составила 3,8%, среди детей с ОНМТ при рождении – 9,8%, среди пациентов с ЭНМТ – 9,5%, среди пациентов с массой тела при рождении более 1500 граммов – 1,6%.

При изучении частоты колонизации биологических локусов у недоношенных детей дрожжевыми грибами рода *Candida* отмечено, что наиболее часто колонизируются слизистые оболочки ЖКТ у 60 пациентов из 62 (96,8%). Кандидоз ЖКТ отмечен у 18 пациентов (29%), из них врожденный кандидоз кишечника у 3-х (16,6%), неонатальный кандидоз ЖКТ в 15 наблюдениях (83,4%). Колонизацию ЖКТ грибами *Candida* без признаков инфекционного процесса имели 28 пациентов. Среди пациентов ОПНиНД колонизацию слизистой оболочки ЖКТ наблюдали в 100% случаев. Кандидоз ЖКТ отмечен у 6 пациентов (27,3%). В группе пациентов, с выявленной *M. furfur*, колонизация слизистой оболочки ЖКТ наблюдалась у всех пациентов (44 пациента, 100%): 11 пациентов имели инвазивный микоз ЖКТ и 6 детей - диссеминированный микоз.

При изучении частоты встречаемости эндотрахеальной колонизации грибами рода *Candida* на фоне колонизации другого локуса в категории недоношенных новорожденных ОРИТ, отмечено, что у детей с ЭНМТ при рождении - 10,7% (3 из 28), у детей с ОНМТ при рождении – 7,1% (1 из 14). Колонизация органов дыхания грибами рода *M. furfur* отмечена у 7% (3 из 43 недоношенных детей, колонизированных данными грибами). Все наблюдения - дети с ЭНМТ, что составило 14,3% от всех, колонизированных грибами *M.furfur*, недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении (3 из 21). Колонизации дрожжевыми грибами дыхательных путей пациентов ОПНиНД не выявлено.

Инвазивный кандидоз мочевыделительных путей (МВП) наблюдался у 11 из 62 недоношенных детей с кандидозной колонизацией (17,7%), все пациенты пребывали в ОРИТ. В клиническом анализе мочи у 9 пациентов отмечался лейкоцитоз (лейкоциты 15-20-35 в поле зрения). При УЗИ у 1 пациента отмечено наличие «грибных шаров», вызывающих обструкцию мочевых путей. Частота инвазивного кандидоза МВП среди детей с ЭНМТ составила 14,2% (4 из 28 недоношенных новорожденных ЭНМТ, колонизированных грибами *Candida*), среди детей с ОНМТ – 50% (7 из 14). При этом, среди всех пациентов с ЭНМТ при рождении, кандидурия наблюдалась в 2,5% (4 из 158), среди пациентов с ОНМТ у 2,7% (7 из 257). Колонизация МВП дрожжевыми грибами *M. furfur* у недоношенных пациентов отмечена у 9,3% (4 из 43). Все 4 пациента имели ЭНМТ при рождении (100%), что составило 19% всех колонизированных детей в данной весовой категории (4 из 21).

Кандидемия диагностирована у 2 из 62 недоношенных детей ОРИТ (*C. albicans* и *C. parapsilosis* по 1 наблюдению), с массой тела при рождении 1560 и 1653 граммов. Частота кандидемии среди данной группы недоношенных новорожденных составила 8,3% (2 случая из 24), при этом частота встречаемости в общей популяции недоношенных детей в данной весовой категории 0,8% (2 пациента из 263 детей за 2012 год). У 1 ребенка кандидемия не сопровождалась колонизацией других биологических локусов и в 1 случае была в составе диссеминированного кандидоза (кандидоз ЖКТ, кандидозный дерматит, кандидозный конъюнктивит). Грибы *M. furfur* выявлены в 1 случае из крови недоношенного новорожденного (25 недель гестации, с массой при рождении 910 граммов), что составило 4,8% (1 из 21) среди детей с ЭНМТ, колонизированных *M. furfur*.

Диссеминированная грибковая инфекция, с вовлечением нескольких органов и систем, обусловленная грибами *Candida*, выявлена у 14 пациентов: во всех случаях было поражение ЖКТ (100%), у 11 пациентов отмечена колонизация МВП (78,6%), у 4 - колонизация дыхательных путей (28,6%), у 6 пациентов был кандидозный дерматит (42,9%), у 2 пациентов - кандидозный конъюнктивит и кандидозный омфалит (по 14,3%). У 1 пациента в составе диссеминированной грибковой инфекции была кандидемия (7,1%). Диссеминированная грибковая инфекция, с вовлечением нескольких систем органов, обусловленная грибами *M. furfur*, выявлена у 14% (6 пациентов из 43), колонизированных данным видом гриба недоношенных новорожденных. При этом поражение ЖКТ отмечено у всех пациентов (100%), вовлечение органов МВП у 4 (66,7%) и дыхательных путей у 3 (50%), фунгемия у 1 пациента (16,7%).

При оценке клинического состояния на фоне течения грибковой инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, у недоношенных детей ОРИТ, статистически значимы оказались

дыхательные нарушения: симптом апноэ ($p=0,0001$), лабильность сатурации ($p=0,0001$), потребность в дополнительном кислороде ($p=0,0037$); гемодинамические нарушения: артериальная гипотензия ($p=0,001$), тахикардия ($p=0,0002$), брадикардия ($p=0,02$); гепатолиенальный синдром: увеличение печени ($p=0,0012$), увеличение селезенки ($p=0,04$), в неврологическом статусе - синдром угнетения ($p=0,0001$). При наличии грибковой инфекции, вызванной *M. furfur*, статистически значимы признаки нарушения функций сердечно-сосудистой системы: тахикардия ($p=0,047$), дыхательные нарушения: апноэ ($p=0,024$) и лабильность сатурации ($p=0,0014$), а также признаки нарушения функций ЖКТ: дискинезия ($p=0,0263$), развитие или отягощение имеющегося НЭЖ ($p=0,025$). Данные признаки не являются специфичными для течения грибковой инфекции, но подтверждают наличие инфекционного процесса.

Нами изучены и выделены статистически значимые изменения в клиническом анализе крови, ассоциированные с течением грибковой инфекции. Для инвазивного кандидоза характерны эозинофилия ($>6\%$) и гипергликемия (> 8 мкмоль/л). На фоне инфекции, вызванной грибами *M. furfur*, отмечено снижение уровня тромбоцитов ($<180 \times 10^6$ /л), гипергликемия (> 8 мкмоль/л). Такие признаки как лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови $> 30 \times 10^9$ /л) и уровень СРБ в крови > 5 мг/л - достоверные признаки только при диссеминированном грибковом процессе, вызванном грибами *M. furfur*. Статистически значимых лабораторных и инструментальных признаков течения грибковой инфекции у недоношенных пациентов ОПНИНД в ходе исследования не выявлено.

При проведении сравнительной оценки клинического состояния недоношенных новорожденных, колонизированных разными видами дрожжевых грибов, отмечено, что состояние пациентов на фоне инфекции, вызванной грибами *C. non-albicans* видов тяжелее, чем пациентов на фоне кандидоза, вызванного *C. albicans* и инфекционного процесса, вызванного грибами *M. furfur*. В целом, при кандидозной инфекции выше продолжительность полного парентерального питания ($p=0,03$, $p=0,033$), уровень СРБ ($p=0,03$, $p=0,0031$) и чаще встречается дискинезия ЖКТ ($p=0,01$, $p=0,037$), чем при инфекции, вызванной *M. furfur*. В группе пациентов колонизированных *C. non - albicans* выше продолжительность традиционной ИВЛ ($p=0,0085$, $p=0,0002$), чем у пациентов, колонизированных другими дрожжевыми грибами. Продолжительность частичного парентерального питания ($p=0,04$), уровень лактата ($p=0,03$), лейкоцитов крови ($p=0,01$), глюкозы крови ($p=0,0009$) и ПКТ ($p=0,047$) выше при инфекции, вызванной *C. non- albicans*, чем при микозе, вызванном *M. furfur*.

2.3 Факторы риска развития грибковой инфекции у недоношенных новорожденных, в том числе у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В нашем исследовании изучены вероятные факторы риска развития грибковой инфекции у недоношенных новорожденных ОРИТ. Среди антенатальных факторов риска развития кандидозной инфекции статистически значимыми оказались такие признаки как возраст матери более 35 лет ($p=0,0029$), высокая частота выкидышей в анамнезе ($p=0,0011$), угроза преждевременных родов ($p=<0,0001$), многоплодная беременность ($p=0,0007$) и угрожающий поздний выкидыш ($p=0,02$). Статистически значимым интранатальным фактором риска было родоразрешение путем кесарева сечения ($p=0,0001$), а среди постнатальных факторов риска - наличие ЦВК ($p=0,0001$) и ПВК ($p=0,0001$), частичное парентеральное питание ($p=0,0001$).

У новорожденных детей ОРИТ с диагностированной *M. furfur* статистически достоверными факторами риска развития инвазивного микоза отмечены использование ЦВК ($p=0,09$), периферического катетера ($p=0,0001$) и проведение парентерального питания с использованием липидных растворов ($p=0,0001$).

При оценке возможных факторов развития грибковой инфекции у недоношенных новорожденных ОПНиНД факторы риска не выявлены.

В нашем исследовании проведен анализ антибиотикотерапии как важного фактора риска развития инвазивного микоза. В результате корреляционного анализа данных с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), получена высокая связь роста грибов и использования цефалоспоринов IV поколения ($r=0,766$, $p=0,00076$), макролидов ($r=0,697$, $p=0,00076$) и циклических липопептидов ($r=0,869$, $p=0,00076$). Среди пациентов ОПНиНД коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), отражает среднюю связь роста грибов и использования меропенема ($p=0,00147$). При исследовании взаимосвязи между применяемым антибиотиком и ростом определенного вида грибов, а также корреляции между АБП и локусом колонизации грибов, не получено какой-либо связи.

2.4 Использование флуконазола с целью профилактики грибковых инфекций.

В нашем исследовании антимикотическая профилактика проводилась у 48 из 91 недоношенного новорожденного, что составило 52,7% от всех недоношенных детей из ОРИТ, с выявленными грибами, и у 9 из 22 недоношенных новорожденных в ОПНиНД, что составило 41% от всех недоношенных детей, колонизированных грибами.

Таблица 1

Видовой состав дрожжевых грибов, выявленных на фоне проводимой антимикотической профилактики, у новорожденных ОРИТ

Возбудители	Количество пациентов, n=48	%
<i>C. albicans</i>	10	20,8
<i>C. parapsilosis</i>	16	33,3
<i>C. glabrata</i>	6	12,5
<i>C. pelluculosa</i>	1	2,1
<i>M. furfur</i>	15	31,3

Проведен анализ видового состава дрожжевых грибов, выявленных на фоне отсутствия антимикотической профилактики у недоношенных пациентов ОРИТ (таблица 2).

Таблица 2

Видовой состав дрожжевых грибов, выявленных на фоне отсутствия антимикотической профилактики у новорожденных ОРИТ

Возбудители	Количество пациентов, n=43	%
<i>C. albicans</i>	15	34,8
<i>C. parapsilosis</i>	8	18,6
<i>C. glabrata</i>	6	14
<i>C. crusei</i>	2	4,7
<i>C. sake</i>	1	2,3
<i>M. furfur</i>	11	25,6

Таким образом, на фоне отсутствия антимикотической профилактики флуконазолом видовой состав выявляемых у новорожденных дрожжевых грибов более разнообразный за счет появления видов *C. crusei*, *C. sake*, но, на фоне профилактики флуконазолом получена более высокая частота встречаемости видов резистентных штаммов грибов *C. parapsilosis* (33,3%/18,6%) и *M. furfur* (31,3%/25,6%). У пациентов ОПНиНД на фоне АМП флуконазолом отмечен рост грибов рода *Candida* во всех 9 наблюдениях (8 наблюдений *C. albicans* (89%) и в одном - *C. parapsilosis* (11%)).

2.5 Чувствительность дрожжевых грибов к антимикотическим препаратам *in vitro* и их клиническая эффективность (*in vivo*) при лечении новорожденных.

В период с 2009 по 2014 год 71 пациенту, входившему в группу недоношенных новорожденных ОРИТ (n=91), проводилась антимикотическая терапия (110 курсов АМТ). Из 62 недоношенных новорожденных, колонизированных грибами рода *Candida*, 49 пациентам проведена АМТ (79%). Эффективность антимикотической терапии у недоношенных новорожденных ОРИТ при кандидозной инфекции показана в таблице 3.

Таблица 3

**Эффективность антимикотической терапии у недоношенных новорожденных ОРИТ
при кандидозной инфекции**

Антимикотический препарат	Эффективен n=39	Неэффективен n=31	p
флуконазол	16	18	0,16
микафунгин	20	7	0,01
каспофунгин	1	3	0,33
вориконазол	2	1	0,65
амфотерицин В	0	2	0,36

При оценке клинической эффективности АМП в качестве терапии кандидозной инфекции, статистически достоверна была эффективность микафунгина ($p=0,01$).

Проведена оценка клинической эффективности флуконазола в терапии кандидозов, учитывая его наибольшую частоту использования. Из 62 штаммов дрожжевых грибов рода *Candida* 46 штаммов были чувствительными *in vitro* к флуконазолу, 16 штаммов - резистентными (15 - *C. parapsilosis* и 1 - *C. glabrata*). В группе чувствительных к флуконазолу штаммов АМТ данным препаратом проводилась у 31 пациента, при этом у 16 (51,6%) детей получен положительный эффект и в 15 наблюдениях терапия оказалась неэффективной (48,4%). Таким образом, ожидаемый положительный эффект от проводимой АМТ флуконазолом кандидозов, вызванных флуконазол-чувствительными штаммами грибов рода *Candida*, незначительно выше 50%. В нашем исследовании у 6 из 22 детей ОПНиНД, колонизированных грибами, проводилась АМТ флуконазолом. Терапия оказалась эффективной во всех случаях.

При оценке клинической эффективности АМП в качестве терапии грибковой инфекции, вызванной *M. furfur*, получены следующие данные: лечение флуконазолом оказалось эффективным в 32,1% (9 из 28 наблюдений), амфотерицин В липидным комплексом - в 75% наблюдений (3 из 4) и в 25% не эффективен ($p=0,76$). Терапия эхинокандинами была без эффекта. Статистически достоверных данных эффективности определенного АМП в терапии ИМ, вызванного *M. furfur*, не получено.

2.5 Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения грибковой инфекции у недоношенных детей, включая новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Приложение №1

Алгоритм диагностики грибковых инфекций у недоношенных новорожденных в условиях ОРИТ в первые сутки.

1. Анализ анамнеза матери в отношении грибковой инфекции во время беременности, факторов риска со стороны матери.

2. Первичный осмотр новорожденного в родильном блоке и при поступлении в ОРИТ:

а) при отягощенном анамнезе матери (наличии факторов риска), клинических признаках грибковой инфекции у новорожденного необходимо провести микробиологическое исследование: отделяемого из зева, кала, крови с прямой *MALDI-TOF-MS* индикацией микроорганизмов в положительной гемокультуре.

б) при отсутствии факторов риска, клинических признаков грибковой инфекции необходимо провести микробиологическое исследование: отделяемого из зева и кала, с видовой *MALDI-TOF-MS* идентификацией выделенных микроорганизмов.

Алгоритм диагностики грибковых инфекций у недоношенных новорожденных после 24 часов жизни (ОРИТ и ОПНиНД).

1) При наличии признаков инфекции у недоношенного новорожденного:

а) микробиологическое исследование крови с прямой *MALDI-TOF-MS* идентификацией микроорганизмов в гемокультуре, отделяемого из зева, кала, отделяемого из очага инфекции,

б) рентгенография органов грудной клетки, в) ЭХО-КГ, г) НСГ, д) УЗИ внутренних органов, е) офтальмоскопия.

2) При отсутствии признаков инфекции у недоношенного новорожденного - посев отделяемого из зева и дистального отдела прямой кишки 1 раз в неделю.

Приложение №2

Алгоритм антимикотической профилактики флуконазолом у недоношенных новорожденных:

- Группа пациентов, которым может потребоваться АМП: недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 1000г (ЭНМТ при рождении) при наличии факторов риска* и при частоте встречаемости ИК в отделении >2%.

- АМП: Флуконазол 3 – 6 мг/кг/сут 2 раза в неделю, не более 6 недель.

*К факторам риска, по данным проведенного исследования, относятся: ЦВК, ЧПП, ИВЛ, АБТ карбапенемами, цефалоспорины IV поколения, циклическими липопептидами, макролидами.

Алгоритм антимикотической терапии у новорожденных с кандидозной инфекцией

1) При наличии признаков кандидоза или подозрении на кандидоз, вызванный штаммами *C. albicans*, чувствительными к флуконазолу, на фоне проводимой АМП флуконазолом, при отсутствии данных культурального исследования,

АМТ: - флуконазол 12 мг/кг/сут, ежедневно.

- при отсутствии эффекта через 48-72 часа необходимо произвести смену на эхинокандины.

2) При наличии признаков кандидоза или подозрении на кандидоз, вызванный штаммом *C. albicans*, резистентным к флуконазолу, или грибами *C. non albicans*,

АМТ: - эхинокандины: микафунгин в дозе 2 мг/кг/сут (с повышением дозы при неэффективности) или каспофунгин 75мг/м² в первые сутки, далее 50 мг/м²/сут (после 3 мес. жизни).

3) При наличии признаков кандидоза (ИК, включая кандидемию, КРОМЕ поражения ЦНС), наличии микробиологических данных и/или ПЦР данных, на фоне очень тяжелого состояния пациента или прогрессивного ухудшения, АМТ: - эхинокандины, при отсутствии эффекта, а также при наличии *C. parapsilosis*, рекомендуется смена препарата на вориконазол 6 мг/кг x 2р/сут в первые сутки, далее 4мг/кг x 2р/сут.

4) В случае подозрения /диагностики грибкового поражения ЦНС

АМТ: - полиены: амфотерицин В 0,3-1,5мг/кг/сут или амфотерицин В липидный комплекс 3-5 мг/кг/сут.

- возможно проведение комбинированной терапии: полиены + флуконазол.

5) Длительность курса терапии ИК не менее 14 дней от первого отрицательного микробиологического анализа. При поражении ЦНС лечение инвазивного кандидоза продолжается еще в течение 4 недель после ликвидации симптомов инфекции. При терапии кандидозного эндокардита, эндофтальмита, медиастинита или остеомиелита сроки могут быть более 6 месяцев.

Тактика ведения новорожденных, колонизированных дрожжевыми грибами *M. furfur*

1) При выявлении у недоношенных новорожденных грибов *M. furfur* в нестерильных биологических локусах, без клинико-лабораторных признаков течения инфекции: а) необходимо провести замену ЦВК, б) временно прекратить парентеральное введение липидных растворов, в) продолжить микробиологический мониторинг нестерильных и стерильных в норме локусов.

2) При подтверждении развития грибкового инфекционного процесса, вызванного *M. furfur* и наличием клинико-лабораторных признаков*, АМТ: - полиеновые антибиотики (амфотерицин В, его липидные формы).

3) Продолжительность курса терапии аналогично, длительности АМТ при кандидозах.

* Клинико-лабораторные признаки течения грибковой инфекции, полученные в ходе исследования, представлены в пункте 2.2.

ВЫВОДЫ:

1. За пятилетний период исследования (2009 – 2014 гг.) частота колонизации грибами рода *Candida* составила 5,1% среди всех недоношенных новорожденных ОРИТ и 1,4% недоношенных детей ОПНиНД. Частота колонизации недоношенных детей ОРИТ дрожжевыми грибами *M. furfur* составила 2,3 – 9%.
2. Наиболее высокая заболеваемость инвазивными кандидозами отмечена среди недоношенных детей ОРИТ и составила 18,4%, в ОПНиНД ее уровень значительно ниже – 3,8%. Среди пациентов ОРИТ заболеваемость у детей с ЭНМТ при рождении составила 113,9%, с ОНМТ при рождении – 33,8%, среди пациентов с массой тела при рождении более 1500 граммов – 6,4%. Среди пациентов ОПНиНД заболеваемость у детей с ЭНМТ – 9,5%, с ОНМТ – 9,8%, среди пациентов с массой тела при рождении более 1500 граммов – 1,6%.
3. Заболеваемость микозами, вызванными *M. furfur*, среди всех недоношенных детей ОРИТ составила 21,7%, из них среди пациентов с ЭНМТ при рождении – 175,7%, с ОНМТ – 22,6%, среди пациентов с массой тела при рождении более 1500 граммов – 2,5%.
4. Диагностически значимые клинико-лабораторные признаки при инвазивных кандидозах: угнетение функции ЦНС, апноэ, лабильность сатурации, потребность в дополнительной дотации кислорода, артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, увеличение печени, увеличение селезенки, дискинезия ЖКТ, эозинофилия (>6%), гипергликемия (> 8 мкмоль/л).
5. Диагностически значимые клинико-лабораторные признаки при инвазивном микозе, вызванном *M.furfur*, у недоношенных новорожденных: тахикардия, дискинезия ЖКТ, развитие или отягощение НЭЖ, снижение уровня тромбоцитов крови (<180 x 10⁶/л), гипергликемия (> 8 мкмоль/л). Уровень лейкоцитов крови > 30 x 10⁹/л и уровень СРБ в крови > 5 мг/л - достоверные признаки только при диссеминированном грибковом процессе, вызванном *M. furfur*.
6. Факторами риска развития инвазивного микоза являются наличие центрального и периферического венозных катетеров, применение частичного парентерального питания, ИВЛ и НСРАР, антибактериальной терапии цефалоспоридами IV поколения, макролидами, циклическими липопептидами, а также липидные растворы в парентеральном питании при *M. furfur*.
7. Видовой состав грибов на фоне отсутствия антимикотической профилактики у глубоконедоношенных новорожденных представлен большим разнообразием видов (*S. parapsilosis*, *S. crusei*, *S. sake*, *S. albicans*, *M. furfur*), в то время как на фоне профилактики

флуконазолом отмечено доминирование двух видов *C. parapsilosis* (33,3% / 18,6%) и *M. furfur* (31,3% / 25,6%).

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Приходько, Н.А.** Применение препарата микафунгин при лечении инвазивных кандидозов у недоношенных детей в условия отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Никитина И.В., О.В. Ионов, Любасовская Л.А., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2015. - №4. - С.84-90.
2. Никитина, И.В. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инвазивных микозов у новорожденных / Никитина И.В., О.В. Ионов, **Приходько Н.А.** // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2014. - №4, - С.64-72.
3. Любасовская, Л.А. Особенности микробной колонизации новорождённых, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии / Л.А. Любасовская, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская, Д.Н. Дегтярев, А.Г. Антонов, О.В. Ионов, И.В. Никитина, **Н.А. Приходько** // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2013. – №3. – С.87-91.
4. Припутневич, Т.В. Особенности микробной колонизации новорожденных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии / Припутневич Т.В, Любасовская Л.А., Ионов О.В, Никитина И.В., **Приходько Н.А.** // Материалы V Научно – образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», Москва, 2012, - С.107-109.
5. **Приходько, Н.А.** Роль *Candida non-albicans* в развитии грибковой инфекции у новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н.А. Приходько, Д.Н. Дегтярев, Т.В. Припутневич, А.Г. Антонов, А.С. Анкирская // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2012. – С. 426-27.
6. Антонов, А.Г. Лечение грибковой инфекции у глубоконедоношенных детей / А.Г. Антонов, **Н.А. Приходько**, А.С. Анкирская, А.А. Рудакова, Т.В. Припутневич // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2012.– №5. – С. 13-16.
7. Никитина, И.В. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия / Никитина И.В., Ионов О.В., **Приходько Н.А.**, Припутневич Т.В., Антонов А.Г., Любасовская Л.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н // **Акушерство и гинекология.** – 2015. - №8. С. 18-25.
8. Lyubasovskaya, L. Malassezia furfur From Infants In The Neonatal Intensive Care Units / L.Lyubasovskaya, J. Rodchenko, T.Priputnevisch, A. Melkumyan, **N.Prikhod`ko**, V.Murev`eva,

V.Zubkov, G.Sukhikh // 15th Asia-Pacific Congress Of Clinical Microbiology And Infection 2014, 26 - 29 November, Kuala Lumpur, PS 2-075. P253.

Список используемых сокращений:

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

АМП – антимикотический препарат

АМТ – антимикотическая терапия

ГВ – гестационный возраст

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно - кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – инвазивный кандидоз

ИМ – инвазивный микоз

МТ – масса тела при рождении

ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении

ОПНиНД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВК – периферический венозный катетер

ППП – полное парентеральное питание

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении

НСРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли

F_i O₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Работа выполнена в рамках соглашения Минобрнауки России № 14607210019 от 05.06.2014 «Разработка молекулярно-генетических тест-систем для оценки патогенности и резистентности возбудителей нозокомиальных и оппортунистических инфекций у матери и новорожденного» (шифр 2014-14-579-0001-065).