

УДК 615.282:[616.6-022]-085.281

Факторы риска развития кандидемии у недоношенных со сроком гестации менее 32 недель

А.С. Колбин¹, Н.П. Шабалов¹, В.А. Любименко¹, Н.Н. Клишко²¹ Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

В ретроспективном исследовании «случай–контроль» проанализированы истории болезни 218 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных в течение 1999–2002 гг. Частота развития кандидемии составила 5%, во всех случаях возбудителем был *C. albicans*, летальность 91%. Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии были: гестационный возраст менее 29 нед, масса тела при рождении менее 1000 г, а также

использование антибиотиков группы карбапенемов. Влияние таких факторов, как оценка по шкале Апгар менее 5 баллов, длительность парентерального питания и интубации, использование стероидов, теофиллина, диуретиков, аминогликозидов, цефалоспоринов, пенициллинов, фторхинолонов и метронидазола, а также колонизация желудочно-кишечного тракта, было статистически незначимым.

Ключевые слова: *Candida* spp., недоношенные новорожденные, кандидемия, факторы риска.

Risk Factors for Development of Candidemia in Neonates with Gestational Age Less Than 32 Weeks

A.S. Kolbin¹, N.P. Shabalov¹, V.A. Lyubimenko¹, N.N. Klimko²¹ Pediatric City hospital №1, Saint-Petersburg, Russia² State Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

The present study is a retrospective case–control study included 218 infants with gestation age less than 32 weeks hospitalised in the neonatal ICU during 1999–2002. Frequency of the candidemia was 5%. Mortality in newborns with candidemia was 91%. Statistical analysis demonstrated the following significant risk factors for candidemia, including gestation age <29 weeks, birth weight <1000 gram, use of carbapen-

ems ($p < 0,05$). Apgar <5, duration of the parenteral nutrition, duration of the intubation, use of steroids, theophylline, diuretics, aminoglycosides, cephalosporins, penicillins, fluoroquinolones, metronidazole, gastrointestinal tract colonization, were not independent risk factors.

Key words: *Candida* spp., neonates, candidemia, risk factors.

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Тел.: (812) 135-49-81

Эл. почта: Alex_Kolbin@mail.spbnit.ru

Введение

В последнее время отмечается рост этиологической роли грибов *Candida* spp. в структуре инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных [1–3]. Частота развития кандидемии у этой группы пациентов составляет от 2,5 до 9% [4, 5]. Установлено, что инвазивный кандидоз заканчивается летальным исходом у 25–60% недоношенных новорожденных [6, 7]. Исследователи отмечают, что эффективность использования системных антимикотиков как в рамках профилактического режима, так и в качестве эмпирической или направленной терапии остается невысокой [8]. Адекватных данных исследований по анализу факторов риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных в России недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

В задачи исследования входило:

- определить частоту развития кандидемии у недоношенных новорожденных;
- выявить наиболее значимые факторы риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных.

Материал и методы исследования

Пациенты. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 218 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед (в том числе 60 протоколов вскрытия), которые получали лечение в Неонатальном центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в течение 1999–2002 гг. В исследование не были включены: новорожденные с гестационным возрастом более 32 нед; новорожденные с массой тела более 1500 г; пациенты с длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии менее 5 дней; новорожденные с пороками развития и/или обширным хирургическим пособием. Демографические параметры пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты поступали в отделение интенсивной терапии в первые сутки жизни. Средний гестационный возраст составил 29 нед, а средняя масса тела – 1260 г. Основным клиническим диагнозом, по поводу которого анализируемые пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии, было тяжелое поражение *центральной нервной системы* (ЦНС) – у 33% новорожденных, а основным сопутствующим – глубокая незрелость (46%).

Методы исследования. По дизайну настоящее исследование было не экспериментальным; по отношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – ретроспективным; по

характеру получаемой информации – аналитическим с использованием метода «случай-контроль». Полученные результаты оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio – OR). Показатель OR вычисляли по формуле $OR = AD/BC$. Значения OR от 0 до 1 соответствуют тому, что показатели в основной группе выше, чем в контрольной. $OR, \geq 1$, означает отсутствие различий между основной и контрольной группами [9].

Для постановки диагноза кандидемии использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпromетированных больных [10]. Клиническим критерием являлась персистирующая, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия лихорадка, продолжающаяся более 96 ч. Микробиологическими критериями являлись: положительные результаты цитологического исследования или прямой микроскопии с обнаружением элементов дрожжевых грибов в крови; выделение *Candida* spp. при посевах крови. Диагноз фунгемии ставился при выделении *Candida* spp. из крови пациентов с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем. Инфекцию глубоких тканей диагностировали, если при гисто- или цитопатологическом исследовании были обнаружены *Candida* spp. в биоптатах или аспиратах. *Острый диссеминированный кандидоз* (ОДК) диагностировали при сочетании фунгемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей.

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов ($n=218$)

Показатель	Значение
Масса тела при рождении	353–1500 (1260) г
Возраст при поступлении в отделение	Первые часы жизни – 48 ч (первые сутки)
Гестационный возраст	21–32 (29) нед
Пол	м – 56% д – 44%
Шкала Апгар:	
min	4±3
max	6±2
Паритет	1–3 (2)
Роды	1–3 (1)
Угроза прерывания беременности	37%
Кесарево сечение	28%

Примечание. В скобках указана медиана

Таблица 2. Характеристика больных с диагностированной кандидемией ($n=11$)

Орган поражения	Число пациентов
Легкие	6
Толстая кишка	6
Головной мозг	5
Печень	5
Почки	5
Сердце	5
Тонкая кишка	4
Брюшная полость	4
Трахея	3
Мочевой пузырь	3
Кожа	2
Желудок	2
Селезенка	1
Пупочная вена	1

Для хранения и обработки полученных данных использовали программу Excel в среде Windows. При обработке статистических данных применяли вычислительные методы и критерии значимости различий: угловое преобразование Фишера и медиану [11].

Результаты исследования

Частота кандидемии. В общей группе недоношенных новорожденных (218 больных) фунгемия была диагностирована у 11 (5%). Идентификация возбудителя, выделенного из крови, показала, что в 100% определялась *C. albicans*. Возбудитель выделяли из крови в среднем на 30-й день (диапазон от 17-го до 60-го дня) пребывания пациента в условиях отделения интенсивной терапии новорожденных. Из 11 недоношенных новорожденных с доказанным инвазивном кандидозом, который был

классифицирован как фунгемия с инфекцией глубоких тканей, 10 пациентов умерли. Характеристика фунгемии с поражением внутренних органов представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, «органами-мишенями» чаще всего были легкие и толстая кишка. Затем – головной мозг, миокард, печень и почки, редко – селезенка и пупочная вена. При патологоанатомическом исследовании выраженность поражения пищеварительного тракта, обусловленная *Candida* spp., варьировала от поверхностных эрозий до глубоких язв и некрозов. У части недоношенных новорожденных имело место прорастание псевдомицелия в слизистый, подслизистый, мышечный и серозный слои. Отмечалось врастание грибов в стенку мелких сосудов, а в отдельных случаях – их размножение.

Факторы риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных. При анализе факторов риска развития кандидемии нами были использованы демографические и клинические параметры исследованных пациентов. В анализ не вошли пол и угроза прерывания беременности.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, значимыми факторами риска развития кандидемии и ОДК были масса тела менее 1000 г и гестационный возраст менее 29 нед ($p=0,01$). Несмотря на то что отношение шансов (OR) при оценке показателей по шкале Апгар было $<1,0$, однако различия не были значимыми. Статистически достоверной разницы между частотой развития инфекции и использованием наркоза при кесаревом сечении у матери не определялось.

Постнатальные факторы риска кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Данные зависимости развития кандидемии и ОДК от постнатальных факторов риска представлены в табл. 4. Необходимо отметить, что из группы ксан-

Таблица 3. Демографические и клинические факторы риска фунгемии и острого диссеминированного кандидоза ($n=218$)

Факторы риска	Значение	Число больных	Частота кандидемии, %	OR	p^* p^{**}
Масса тела при рождении	<1000 г	32	15,63	0,18	0,007*
	<1500 г	186	3,23		0,01**
Шкала Апгар на 5-й мин	<5 баллов	23	8,70	0,57	$> 0,05^*$
	>5 баллов	195	5,13		$> 0,05^{**}$
Гестационный возраст	<29 нед	90	10,0	0,22	0,004*
	>29 нед	128	2,34		0,009**
Применение наркоза у матери	Да	63	4,76	1,09	$>0,05^*$
	Нет	155	5,16		$>0,05^{**}$

Примечание: p^* – для одностороннего теста; p^{**} – для двустороннего теста.

Таблица 4. Постнатальные факторы риска фунгемии и острого диссеминированного кандидоза у анализируемых пациентов ($n=218$)

Факторы риска	Значение	Число пациентов	Частота инфекции, %	OR	p^* p^{**}
Длительность парентерального питания	< 10 дней	163	4,29	0,57	>0,05*
	> 10 дней	55	7,27		>0,05**
Длительность эндотрахеальной интубации	< 10 дней	152	5,26	1,17	>0,05*
	> 10 дней	66	4,54		>0,05**
Использование:					
ксантинов	Да	132	3,03	2,84	>0,05*
	Нет	86	8,14		>0,05**
диуретиков	Да	115	4,35	1,36	>0,05*
	Нет	103	5,83		>0,05**
глюкокортикоидов	Да	124	4,84	1,10	>0,05*
	Нет	94	5,32		>0,05**
аминогликозидов	Да	202	3,96	5,60	>0,05*
	Нет	16	18,75		>0,05**
цефалоспоринов	Да	197	5,08	1,97	>0,05*
	Нет	21	9,52		>0,05**
пенициллинов	Да	184	3,26	5,12	>0,05*
	Нет	34	14,71		>0,05**
гликопептидов	Да	21	28,57	0,08	>0,05*
	Нет	197	3,04		>0,05**
карбапенемов	Да	25	16,0	0,23	0,02*
	Нет	193	4,15		0,05**
фторхинолонов	Да	41	4,88	1,04	>0,05*
	Нет	177	5,08		>0,05**
нитроимидазолов	Да	73	4,11	1,18	>0,05*
	Нет	145	4,83		>0,05**
Колонизация ЖКТ	Да	52	5,77	0,83	>0,05*
	Нет	166	4,82		>0,05**

Примечание: p^* – для одностороннего теста; p^{**} – для двустороннего теста.

тинов чаще использовался теофиллин – в 87%, мочегонных – фуросемид (в 96%), глюкокортикоидов – дексаметазон (90%), аминогликозидов – гентамицин и амикацин (83 и 64% соответственно), цефалоспоринов – цефотаксим и цефазолин (52 и 37%), аминопенициллинов – ампициллин (99%), гликопептидов – ванкомицин (100%), карбапенемов – имипенем (100%), фторхинолонов – ципрофлоксацин (95%), нитроимидазолов – метронидазол (100%).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, в качестве значимого постнатального фактора риска развития кандидемии и ОДК явилось применение антибиотика группы карбапенемов – имипенема (однако это может быть связано и с тем, что карбапенемы чаще назначаются при более тяжелом состоянии пациента). Несмотря на то, что отношение шансов (OR) при оценке влияния гликопептидов на возникновение кандидемии было

равно 0,08 (т. е. <1,0), однако различия не были значимыми ($p>0,05$). При ретроспективном анализе не было статистически достоверной разницы между частотой развития кандидемии и длительностью парентерального питания, длительностью эндотрахеальной интубации, а также с использованием у новорожденных теофиллина, фуросемида и дексаметазона ($p>0,05$). Также не отмечено разницы в частоте развития кандидемии при использовании у недоношенных новорожденных следующих антибактериальных препаратов: аминогликозидов, цефалоспоринов, аминопенициллинов, фторхинолонов и нитроимидазолов. Несмотря на то что отношение шансов (OR) при оценке влияния колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта на возникновение кандидемии было <1,0, однако различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Успехи в неонатологии, особенно выживание глубоко недоношенных новорожденных, к сожалению, сопровождаются ростом частоты инвазивных микозов именно за счет этой группы. По данным литературы, частота кандидемии у этой группы пациентов составляет от 2,5% до 9% [4–7]. В настоящем ретроспективном исследовании частота кандидемии составляла 5%, при этом во всех эпизодах – в составе острого диссеминированного кандидоза с поражением внутренних органов. Согласно данным метаанализа 34 исследований, посвященных кандидемии у новорожденных, основными повреждаемыми органами при кандидемии были головной мозг (частота от 3 до 23%), глаза (до 17%), почки (до 14%) и сердце (до 13%) [12]. В нашем ретроспективном исследовании «органами-мишенями» чаще всего были легкие (54%) и толстая кишка, затем (по частоте поражения) – головной мозг, сердце, печень и почки (по 45% соответственно). По данным ряда авторов, в группе недоношенных новорожденных соотношение возбудителей инвазивного кандидоза следующее: *C. albicans* – от 61 до 75% и *C. parapsilosis* – от 7 до 29%. Реже встречаются *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii* [5, 7, 13]. В проведенном нами исследовании во всех посевах крови определялась *C. albicans*.

В настоящее время выделяется несколько причин отнесения недоношенных детей к группе высокого риска развития инвазивного кандидоза. Прежде всего это обусловлено физиологическими особенностями этих детей, в частности: отсутствием секреторного IgA, сниженным уровнем фракции компонентов комплемента, угнетением хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов-моноцитов [1–3, 5]. Именно отсутствие или неполноценность этих факторов и приводят к высокому риску инвазивных микозов. В настоящем исследовании доказанный инвазивный кандидоз достоверно чаще возникал у новорожденных с массой тела менее 1000 г и в гестационном возрасте менее 29 нед.

С середины 70-х годов прошлого столетия к факторам риска развития инвазивного кандидоза у новорожденных с низкой массой тела и недоношенных некоторые авторы стали относить колонизацию *Candida* spp. слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. В настоящее время Cochrane Neonatal Review Group и Cochrane Controlled Trials Register на первое место по важности риска развития инвазивного кандидоза выделяют колонизацию желудочно-кишечного тракта *Candida* spp., а именно толстой кишки [14]. При проведении настоящего исследования нами не была выявлена статистически достовер-

ная зависимость развития кандидемии от степени колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. К такому же заключению пришли L.Saiman и соавт. [5] при проведении когортного исследования у 2847 новорожденных.

Одной из главных причин высокой частоты инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных является воздействие на них целого ряда ятрогенных факторов. Так, согласно данным Е.В. Прошиной (1996) и Ф.П. Романюка (1998), ведущими факторами риска в этой группе больных являются: катетеризация сосудов более 5 дней; реанимационные и хирургические мероприятия; антибиотикотерапия более 5 дней. Роль антибиотиков в возникновении кандидоза, по крайней мере колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, начала активно обсуждаться с середины 80-х годов и продолжается по настоящее время. Нами ретроспективно анализировались все противоинфекционные средства, получаемые недоношенными новорожденными на этапе интенсивной терапии основного заболевания. Было обнаружено, что значимыми постнатальными факторами риска развития кандидемии и острого диссеминированного кандидоза являются только антибиотики группы карбапенемов. Все остальные антибактериальные препараты статистически достоверно самостоятельного значения в возникновении кандидемии не имеют.

Нами анализировалось также влияние применения у матери наркоза при проведении кесаревого сечения. Достоверного различия в частоте развития инвазивного кандидоза обнаружено не было.

Роль длительного парентерального питания и интубации, гормональной терапии и эндокринных нарушений безусловно важна, но окончательно не определена. При настоящем ретроспективном исследовании нами не было отмечено статистически достоверного влияния длительности парентерального питания и эндотрахеальной интубации на возникновение кандидемии.

Проведенный анализ не выявил достоверной разницы в частоте возникновения кандидемии в результате применения у недоношенных новорожденных ксантинов (в 90% – теофиллина). Дополнительно мы проанализировали влияние на частоту развития кандидемии и ОДК использования у новорожденных мочегонных препаратов (фуросемида). Какой-либо зависимости обнаружено не было. Такая же особенность отмечена и при использовании у недоношенных детей глюкокортикоидов (дексаметазона).

Нельзя забывать о важности наличия кандидозного кольпита и вульвовагинита у матери во время беременности как фактора риска развития у ново-

рожденного грибковой инфекции. Однако данные факторы риска при настоящем исследовании не анализировались в виду неполных данных в меди-

цинской документации недоношенных новорожденных.

Литература

1. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Пособие для врачей. М.: Изд-во Минздрава РФ; 1996. – 76 с.
2. Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:253-9.
3. Романиук Ф.П., Шабалов Н.П. Неонатальный кандидоз. *Педиатрия* 1995; (3):77-81.
4. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
5. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24.
6. Roilides E., Farmaki E., Evdorida J., et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:745-50.
7. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:69-73.
8. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
9. McQuay H.J., Moore R.A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126:712-20.
10. Ascioğlu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an International consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1979. – 296 с.
12. Benjamin D.K., Poole C., Steinbach W.J., Rowen J.L., Walsh T.J. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Ped* 2003; 112:634-40.
13. Chapman R.L., Faix R.G. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Ped Infect Dis J* 2000; 19:822-7.
14. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., Hulsey T.C., Turner R.B. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293-8.