



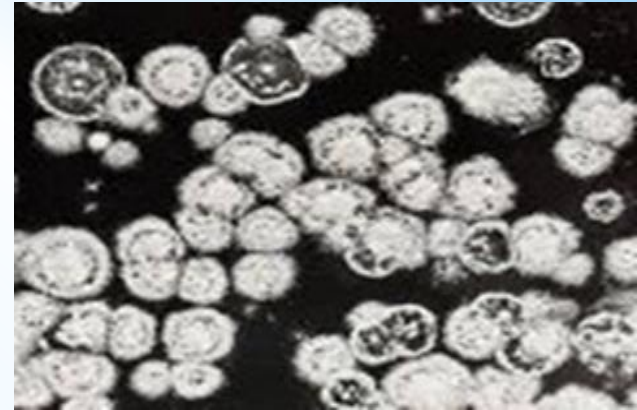
**ФГБОУ ВО «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО» МЗ РФ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф.И.В.Комиссарова

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ИНВАЗИВНЫМИ МИКОЗАМИ

**К. мед. н. доцент Конышева Н.В., д. мед. н. профессор Налетов С. В.,
к. мед. н. доцент Сидоренко И. А., д. мед. н. профессор Налетова О.С.**

ЭТИОЛОГИЯ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ



Известно более 80 тыс. видов микроскопических грибов (микросмицеты), из которых около 500 видов патогенны или условно патогенны для человека. Все грибы делятся на:

- нитчатые (мицелиальные или плесневые): дерматофиты (грибы родов *Microsporon*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), вызывающие дерматомикозы, возбудители эндемичных микозов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и другие), а также широко распространенные плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*.

- и дрожжевые. На территории России чаще других заболевания у детей вызывают дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы рода *Aspergillus*.

Грибы выходят на второе место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Дети могут заразиться грибковыми заболеваниями через контакт с зараженными предметами (игрушки, постельное белье, предметы личной гигиены), от зараженных людей через кашель, чихание или близкий контакт, а также при проживании в сырых или плесневых помещениях.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

- * - недоношенность, период новорожденности
- * - внутриутробные пороки или родовые травмы
- * - кандидоз половых органов у матери во время настоящей беременности и родов
- * - иммунодефицит любого происхождения
- * - ВИЧ-инфицированные и больные СПИД
- * - пролонгированная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), длительное парентеральное питание, пролонгированная катетеризация центральных вен
- * - агранулоцитоз (у 50% больных)
- * - хронические расстройства питания, малабсорбция
- * - повторные пневмонии и бронхиты, туберкулез легких
- * - массивная терапия антибиотиками, глюкокортикоидами и цитостатиками
- * - гемобластозы и злокачественные опухоли.

Грибковые инфекции у детей являются маркером иммунной недостаточности!

ПАТОГЕНЕЗ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

- * Неинвазивный кандидоз не сопровождается превращением грибка в нитчатую форму. Условно-патогенные грибы могут прилипнуть к поверхности эпителия (адгезия) и колонизировать слизистые оболочки и кожу (Первая стадия микотической инфекции)
- * Вторая стадия - Благодаря факторам агрессии (эндотоксинам, протеолитическим и липолитическим ферментам) происходит внедрение грибковой клетки в глубину покровных тканей (поверхностный инвазивный кандидоз).
- * Третья стадия — пенетрация покровных тканей и инвазия грибов в лимфатические и кровеносные сосуды с поражением глубоких тканей и органов (глубокий органный тканевой микоз).
- * Четвертая стадия — фунгемия и возникновение очагов микотической инфекции, отдаленных от места внедрения возбудителя (системная и генерализованная форма с летальностью без лечения до 80%).

ПАТОГЕНЕЗ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

- * Поражение органов дыхания дрожжевыми грибами может происходить:
- * А) в результате распространения возбудителя нисходящим путем со слизистых оболочек полости рта или
- * Б) гематогенно и лимфогенно из первичного очага.
- * Заселяя просветы бронхиол и альвеол, грибы начинают активно размножаться, вызывая миграцию лейкоцитов и скопление серозной жидкости. Течение заболевания вначале может быть малосимптомным и подострым.
- * Повреждения ткани легких в период обострения - зоны распада в виде полостей, иногда — абсцессы со скоплением гриба. В период выздоровления на их месте появляются участки плотной грануляционной ткани.
- * Массивное однократное заражение провоцирует острый процесс, в случае многократно повторяющихся поступлений небольших доз патогенов и у ослабленных пациентов микоз принимает хроническое течение с рецидивами. Микст-формы микозов протекают тяжелее, чем моноинфекция.



ПАТОГЕНЕЗ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ



- * Легкие наиболее часто поражаются дрожжеподобными грибами (кандидозная пневмония) и аспергиллами (аспергиллез легких), но системные микозы могут протекать с поражением ЦНС (грибковый менингоэнцефалит) и в виде грибкового сепсиса с пиемическими очагами.
- * При генерализованом бластомикозе помимо легких поражаются кожа (40-80% случаев), слизистая оболочка ротовой полости, глотки и гортани, кости (25-50% случаев внелегочной локализации) в виде остеомиелита длинных трубчатых костей, позвоночника, ребер, артрит, орхит, эпидидимит, простатит, абсцессы печени, головного мозга, перикардит.

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * антимикотические препараты системного действия (итраконазол, амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол и др.)
- * иммунокорректоры,
- * поливитамины,
- * детоксикационная терапия,
- * десенсибилизирующие средства.



ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * Макроциклический антибиотик, принадлежащий к полиеновому ряду, **Амфотерицин В** - наиболее эффективный антимикотик, эталонный по действию на грибковую клетку. Препарат выпускается во флаконах по 50 мг. Перед употреблением растворяется в 400 мл 5 % декстрозы. При внутривенном введении он попадает практически во все ткани, кроме головного и спинного мозга.
- * *Детям: в/венно, вначале 0,25 мг/кг (основание) в сутки в 5% растворе глюкозы в течение 6 часов; при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают на 0,125-0,25 мг/кг ежедневно или через день до максимальной дозы 1 мг/кг (или 30 мг/кв.метр) - всего 19-20 инъекций.*
- * В целях повышения эффективности при одновременном снижении побочных явлений получена липосомальная форма препарата (Амбизом). Липидная оболочка частиц препарата препятствует его немедленному использованию тканями и облегчает транспорт через тканевые барьеры. При микозе центральной нервной системы рекомендуют эндотекальное введение препарата. При тяжелом течении бластомикоза рекомендуют липидную композицию амфотерицина В в дозировке от 3 до 5 мг/кг один раз в день или дезоксихолата амфотерицина В от 0,7 до 1,0 мг/кг 1 р/день в течение 1-2 недель или до тех пор, пока не будет отмечено улучшение.
- * Побочные действия часты (80-100%): тошнота, рвота, повышение температуры, озноб, головные боли и другие симптомы интоксикации. Через 2—3 введения могут появиться признаки токсического поражения почек: белок и цилиндры в моче, повышение уровня креатинина и мочевины в крови. Хотя эти явления преходящи, лечение препаратом следует прекратить.

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * Наиболее безопасным у грудных детей является производное триазолов **Флуконазол (Дифлюкан)** в дозе 5-7 мг/кг, но не более 200 мг в сутки внутривенно или внутрь. При тяжелых формах доза может повышаться до 12-15 мг/кг в сутки. Выпускается в капсулах по 50, 100 и 150 мг, растворе по 50 и 100 мг во флаконе и суспензии для детей. Обладает высокой биодоступностью. Независимо от способа применения проникает во все ткани, хорошо переносится больными всех возрастов в разных состояниях.
- * Лечение острых форм у детей начинается с внутривенного введения препарата, в первые сутки вводится двойная доза. По мере улучшения общего состояния возможна ступенчатая терапия - переход с парентерального на энтеральный прием антибиотика.
- * Является препаратом выбора у наиболее тяжелых больных, поскольку при своей эффективности практически не оказывает побочных действий на органы и системы. В многоцентровых контролируемых исследованиях достоверно доказана эффективность только дифлюкана. Это позволяет рекомендовать при тяжелых формах, угрожающих жизни больного ребенка, применение именно этого препарата.
- * Срок лечения зависит от формы заболевания — от 2 нед. при острых до неопределенно длительного лечения при хронических и рецидивирующих формах; возможно назначение и профилактического лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * Препарат группы азолов – **Итраконазол (Орунгал)** обладает очень широким спектром действия, одинаково активен в отношении дрожжевых, мицелиальных грибов и дерматофитов. Широкий спектр действия, высокая биодоступность, хорошая переносимость больными выдвигают препарат в ряд наиболее перспективных антимикотиков. Выпускается в капсулах для приема внутрь по 100 мг. Суточная доза для взрослых при висцеральных микозах 200 мг, при легкой и средней степени тяжести бластомикоза - по 200 мг перорально 3 раза в день в течение 3 дней, затем по 200 мг перорально 1 раз в день или 2 раза в день в течение 6-12 месяцев, т.к. он хорошо переносится.
- * Вероятность побочных эффектов у 10-12% больных: сухость во рту, тошнота, боли в желудке или правом подреберье (исчезают после отмены препарата).
- * Коллективный опыт применения орунгала для лечения респираторных форм кандидоза у детей еще не накоплен. Он может быть применен при смешанных формах заболевания у детей старше 12 лет.

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * Препарат имидазольного ряда **Кетоконазол (Низорал)** широко применялся для лечения кандидоза до внедрения в практику флуконазола (дифлюкан). Учитывая умеренное гепатотоксическое, иммуносупрессивное, гипоандрогенное действие препарата, он не рекомендуется для лечения кандидозов у детей, если это не вызвано необходимостью (непереносимость других препаратов, резистентность возбудителей к другим средствам и пр.).
- * Общая длительность применения противогрибковых антибиотиков должна быть не менее 2 недель и не должна превышать 6 недель после ликвидации симптомов заболевания под контролем ферментов печени (АЛТ, АСТ), протеинурии и клиренса креатинина.

ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МИКОЗОВ У ДЕТЕЙ

- * В лечении аллергических форм респираторного кандидоза следует прежде всего купировать тягостные для больного явления бронхиальной обструкции или затруднения дыхания, связанные с отеком слизистых оболочек, **кортикостероидами системного действия**. Только после этого можно решать вопрос о применении этиотропной терапии. Первичное назначение антимикотиков у таких больных может ухудшить их состояние ввиду массивного поступления антигена в ткани из разрушенных клеток грибов.
- * Эффективность ингаляционных кортикостероидов (**Беклометазона, Будесонида, Флутиказона**) сомнительна из-за выраженного отека слизистых респираторного тракта.



БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

