

В.В. Фомин, Е.Г. Туринцева,
Т.В. Калугина
Уральская государственная
медицинская академия, Центр
лабораторной диагностики

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНДИДОЗА КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Удельный вес кандидозной инфекции среди инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных детей вырос в последнее десятилетие с 15,1 до 25,8 %, при этом заболеваемость кандидозом желудочно-кишечного тракта увеличилась в 9 раз. (Извекова И.Я., 1995; Буслаева Г.Н., 2004; Ахмадеева Э.Н., 2000; Самсыгина Г.А., 2004; Leibovitz E., 2002; Kicklighter S.D., 2002, и др.). Рост кандидозной инфекции обусловлен чаще интранатальным инфицированием, когда кожа и слизистые оболочки ребенка колонизируются микрофлорой родовых путей матери, и постнатальным инфицированием, особенно у детей, прошедших этап интенсивной терапии (Володин Н.Н. с соавт., 1999; Дегтярева М.В. с соавт., 1998; Leibovitz E., 2002; Chapman R.L., 2003).

Сохраняющийся рост заболеваемости кандидозом, особенно в периоде новорожденности, единичные и разноречивые данные по иммунологической перестройке при острой кандидозной инфекции у новорожденных детей – все это делает актуальным разработку клинической диагностики и оптимизацию подходов к терапии кандидоза в неонатальном периоде.

Цель работы: разработка оптимальных критериев диагностики, оценки эффективности иммунокорректирующей терапии, раскрытие особенностей иммунологической перестройки при кандидозе кишечника у новорожденных детей.

Методы и результаты исследования

В работе представлены материалы клинического и лабораторного обследования 141 новорожденных. Были выделены следующие группы новорожденных детей: первая группа (основная) – 43 (30,5 %) новорожденных ребенка с кандидозом кишечника, вызванного грибами рода *Candida*; вторая группа (контрольная) – 98 (69,5 %) детей с кандидозно-бактериальными энтероколитами.

Всем детям проводилось стандартное клинико-бактериологическое исследование, включающее 3-кратное бактериологическое обследование кала, 1-кратное обследование гнойных очагов. В разработку включены больные, у которых из копрокультуры были выделены условно-патогенные микроорганизмы в количестве 10^5 , не менее двух раз, и грибы рода *Candida* – в количестве 10^5 однократно и более. Иммунологические исследования проводили двукратно. Первое исследование назначали при поступлении ребенка в стационар, что соответствовало острому периоду болезни, второе – с интервалом 10–14 дней, в периоде ранней реконвалесценции.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета изучали методом проточной цитометрии на лазерном цитометре «FacsCan» с использованием моноклональных антител. Показатели гуморального иммунитета определялись по стандартным методикам.

В первой группе среднетяжелая форма заболевания наблюдалась у 10 (23,3 %), тяжелая форма – у 33 (76,6 %) новорожденных детей, у 24 (55,8 %) больных кандидоз желудочно-кишечного тракта сочетался с кандидозом мочевыделительной системы. Во второй группе среднетяжелая форма энтероколита отмечалась у 79 (80,6 %), тяжелая форма – у 19 (19,4 %) новорожденных, у всех новорожденных детей данной группы кандидозно-бактериальный энтероколит сопровождался поверхностным кандидозом кожи и слизистых.

Контрольными в отношении иммунологических показателей послужили исследования, проведенные у 40 новорожденных детей на базе неонатологических отделений родильных домов. Матерей всех обследованных новорожденных мы считали практически здоровыми. Новорожденные дети имели массу тела при рождении от 3000 до 4100 граммов, оценку по Апгар 7 баллов и выше. Состояние детей этой группы было удовлетворительным, течение периода адаптации – гладким, вскармливание – грудным. Исследования иммунного статуса новорожденных проводили на 6–10-й день жизни.

В клинической картине заболевания были выделены общие инфекционные симптомы, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, поражения кожи и слизистых. Клинические проявления кандидоза желудочно-кишечного тракта наблюдались в конце первой – начале второй недели жизни у 35 (81,4 %) и после

второй недели жизни – у 8 (18,6 %) детей. Острое начало сопровождалось развитием общеинфекционных симптомов, гемодинамических нарушений, нарастанием вялости, снижением реакции на осмотр. Одновременно регистрировались симптомы кандидозного поражения кожи и кишечный синдром. Последний характеризовался появлением диспепсических явлений в виде срыгиваний у 20 (46,5 %), изменением характера сосания у 40 (93,0 %), появлением беспокойства, болезненного крика у 23 (53,5 %) новорожденных. Развитие метеоризма отмечалось у 42 (97,7 %), болезненность живота при пальпации – у 41 (95,3 %) больного. Частота стула не превышала 10 раз в день у 40 (93,0 %) детей, более 10 раз стул отмечен только у 3 (7 %) больных. Стул имел желтовато-зеленоватую окраску, был со значительным количеством слизи и зоной увлажнения (энтероколитный) (табл. 1). При поступлении в отделение у всех детей первой группы были проявления кандидоза кожи. Локализованный «сухой» дерматит отмечен у 17 (39,5 %) и распространенный кандидозный дерматит – у 26 (60,5 %) новорожденных, у 24 (55,8 %) детей кандидоз кожи сопровождался кандидозом слизистых. Длительность общеинфекционных симптомов у детей первой группы составляла в среднем $7,76 \pm 0,88$ дней, кандидоза кожи – $11,24 \pm 1,79$, кандидоза слизистых – $8,11 \pm 0,87$, кишечного синдрома – $16,7 \pm 1,48$ дней. Выздоровление было отмечено у всех новорожденных первой группы. Для тяжелой формы кандидоза кишечника, которая была преобладающей (76,6 %), характерно развитие токсикоза, гемодинамических нарушений в виде бледности (48,8 %), серой окраски кожных покровов (27,9 %), акроцианоза (13,9 %). Появление рвоты застойным содержимым (34,9 %), геморрагического синдрома в виде желудочно-кишечного кровотечения (32,6 %), пареза кишечника (27,9 %), гепатомегалии (13,9 %) и полисистемность кандидоза: поражение кожи, слизистых, мочевыделительных путей. При поражении мочевыделительной системы у новорожденных отмечалось беспокойство при мочеиспускании или в моменты, предшествующие ему. Анализ мочи у данной группы новорожденных характеризовался: отсутствием протеинурии, умеренной эпителие- и лейкоцитурией (до 10–20), минимальной эритроцитурией, а также нахождением дрожжевых клеток при микроскопии мочевого осадка.

У всех больных отмечен энтероколитный характер стула, частота которого не превышала 6–7 раз в сутки у подавляющего числа детей (96,9 %).

Таблица 1

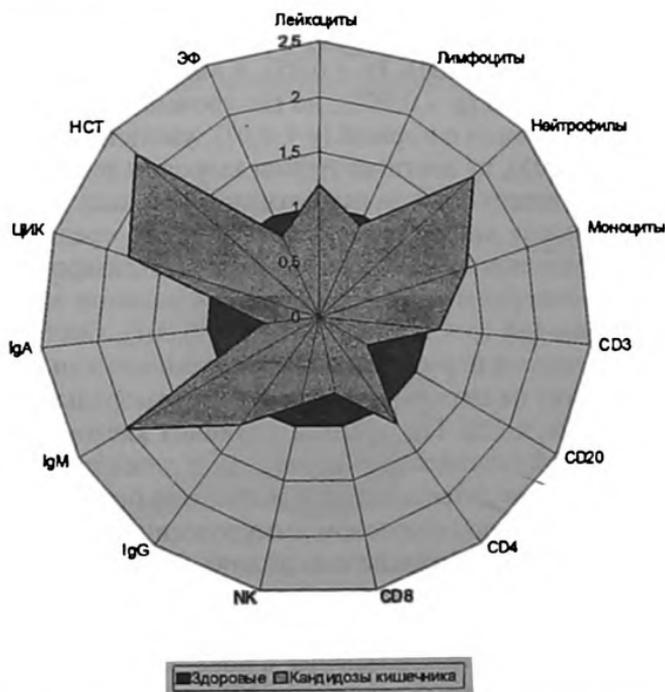
Частота клинических симптомов в изучаемых группах, %

Клинические симптомы начального периода	1-я группа	2-я группа	p [*]
Острое начало	86,1	83,7	> 0,05
Подострое начало	13,9	16,3	> 0,05
Сформировали гипотрофию	0	10,2	> 0,05
Патологическая убыль массы тела	39,5	13,3	< 0,05
Вялость, сниженная реакция	88,4	75,5	< 0,05
Субфебрилитет	20,9	18,4	> 0,05
Изменение характера сосания	95,3	94,9	> 0,05
Срыгивания	46,5	43,8	> 0,05
Рвота застойным содержимым	34,9	8,2	< 0,01
Желудочно-кишечное кровотечение	32,6	5,1	< 0,01
Беспокойство, болезненный крик	53,5	86,7	< 0,01
Нарушение окраски кожи: бледность мраморность цианоз акроцианоз серость	48,8	29,6	< 0,05
	95,3	73,5	< 0,05
	97,7	68,4	< 0,05
	13,9	5,1	> 0,05
	27,9	0	< 0,05
Кандидоз кожи, всего: локализованный интертригинозный локализованный «сухой» распространенный	100	87,8	< 0,05
	0	13,3	< 0,05
	39,5	28,6	> 0,05
	60,5	46,9	> 0,05
Кандидоз слизистых, всего	55,8	67,4	> 0,05
Появление повторной кандидозной сыпи	20,9	13,3	> 0,05
Гипербилирубинемия	51,2	51,0	> 0,05
Гипербилирубинемия более 200 мкм/л	16,2	10,2	> 0,05
Гепатомегалия	13,9	10,2	> 0,05
Парез кишечника	27,9	6,1	< 0,05
Метеоризм	97,7	92,9	> 0,05
Болезненность живота при пальпации	95,3	88,8	> 0,05
Усиление венозного рисунка на животе	16,2	6,1	> 0,05
Подтекание стула	0	13,3	< 0,05
Частота стула: менее 10 раз в день более 10 раз в день	93	34,7	< 0,01
	7	62,2	< 0,01
Гемоколит	0	2,0	> 0,05
Характер стула: энтеритный энтероколитный	0	20,4	< 0,01
	100	79,6	< 0,01
Нормализация стула в стационаре	100	67,4	< 0,01

* p₁ – достоверность отличий в первой и второй группах.

Достоверных различий в клинической картине кандидозно-бактериальных и монобактериальных энтероколитов не отмечено. Кишечный синдром у больных проявлялся учащением стула до 10–12 раз в сутки, который имел энтеритный и энтероколитный характер. Нормализация стула в стационаре отмечена во второй группе у 66 (67,4 %). Наслоение грибов рода *Candida* приводило к удлинению сроков течения энтероколита, средняя продолжительность которого составила $20,95 \pm 1,9$ дней. Отсутствие быстрой положительной динамики по кишечному синдрому при кандидозно-бактериальных энтероколитах связано, вероятно, с отрицательным влиянием грибов рода *Candida* на специфическое антителообразование и переваривающую способность фагоцитирующих клеток в отношении бактериального агента (Реброва Р.Н., 1979).

Иммунологическое обследование проведено 43 новорожденным с кандидозом кишечника (рис. 1).



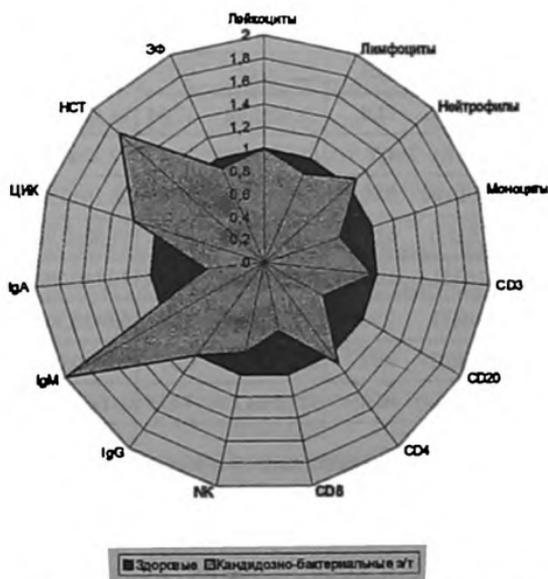
Р и с. 1. Стартовые иммунологические показатели у здоровых новорожденных и больных новорожденных детей при кандидозе кишечника

В дебюте кандидоза кишечника у новорожденных детей зарегистрирован лейкоцитоз ($p < 0,001$), нейтрофилез ($p < 0,001$), моноцитоз ($p < 0,02$). В клеточном звене при нормальных показателях CD3-лимфоцитов определялось повышение числа CD4-лимфоцитов ($p < 0,02$) и понижение CD8-лимфоцитов ($p < 0,02$). Уровень NK-лимфоцитов соответствовал возрастной норме. В гуморальном звене наблюдалась CD 20-лимфопения ($p < 0,001$), дисиммуноглобулинемия: высокий уровень IgG ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,001$) и пониженный уровень IgA ($p < 0,001$). В начальном периоде кандидоза кишечника отмечалось повышение показателей ЦИК ($p < 0,01$), нормальный уровень комплемента ($p > 0,05$), показатель НСТ-теста был повышен ($p < 0,001$).

В периоде ранней реконвалесценции все показатели гемограммы соответствовали возрастной норме. В клеточном звене наблюдалась нормализация CD4-лимфоцитов ($p > 0,05$), оставалось сниженным число CD8-лимфоцитов ($p < 0,01$). В гуморальном звене наблюдалась тенденция к нарастанию уровня CD20-лимфоцитов, уровни IgG, CH_{50} существенно не менялись. Нормализовался уровень ЦИК ($p > 0,05$), в динамике снижался показатель НСТ-теста ($p < 0,001$), но его уровень оставался повышенным в сравнении с нормой ($p < 0,01$), увеличивался показатель ЭФ ($p < 0,05$), не достигая уровня здоровых детей ($p < 0,02$). В иммунологических показателях начального периода при тяжелой форме кандидоза кишечника, в сравнении со среднетяжелой формой, определялась более выраженная CD3-лимфопения ($p < 0,01$) и CD4-лимфопения ($p < 0,010$), в гуморальном звене – высокий уровень IgA ($p < 0,01$) и ЦИК ($p < 0,001$). Особенностью иммунологической перестройки полисистемного кандидоза является развитие на антигенное воздействие гуморального ответа с повышением, числа Th2, фагоцитирующих клеток и нарастанием киллерной активности лимфоцитов. У детей при кандидозно-бактериальном энтероколите, в отличие от больных с кандидозом кишечника, при стартовом иммунологическом исследовании отмечалось более низкое содержание CD3- и CD4-лимфоцитов, причем при бактериальном энтероколите их абсолютное число было ниже контрольных цифр. Уровень IgG соответствовал уровню здоровых новорожденных, показатель НСТ-теста был ниже, а эффективность фагоцитоза (ЭФ) не превышала показатели у здоровых детей (рис. 2). При кандидозно-бактериальном иммунологическая перестройка больше отражала реакцию иммунной системы, наблюдаемую при острой кишечной инфекции.

Расчет коэффициентов корреляции у здоровых и больных новорожденных детей с инфекционным поражением кишечника позволил выявить общие закономерности развития корреляционных связей между иммунологическими показателями. В ответ на антигенную нагрузку происходит активация фагоцитарного звена: нейтрофилов и моноцитов. Наблюдались корреляционные связи между нейтрофилами и моноцитами (у здоровых новорожденных: $r = 0,54$, $p < 0,01$; при кандидозе кишечника: $r_1 = 0,46$, $p < 0,01$; при кандидозно-бактериальных энтероколитах: $r_2 = 0,46$, $p < 0,001$). При инфекционном процессе, вызванном *Candida*, имеет место кооперация между нейтрофилами и натуральными киллерами ($r_1 = 0,46$, $p < 0,01$), цитотоксическими клетками и натуральными киллерами ($r_1 = 0,34$, $p < 0,05$), что, возможно, обуславливает благоприятное течение кандидоза кишечника у новорожденных и свидетельствует об отсутствии иммуносупрессии.

В начальные сроки при кандидозе кишечника, при высокой антигенной нагрузке, развитие нейтрофилеза, лейкоцитоза, кооперации фагоцитирующих клеток и повышение киллерной активности лимфоцитов определяет острое и благоприятное течение болезни.



Р и с. 2. Стартовые иммунологические показатели у здоровых новорожденных и больных новорожденных детей при кандидозно-бактериальных энтероколитах

Таблица 2

**Показатели иммунограммы начального периода при кандидозе
кишечника, кандидозно-бактериальных энтероколитах
у новорожденных детей**

Показатели гемо- и иммуно- граммы	Здоровые новорожденные дети, n = 40		Кандидозы кишечника, n = 43		Кандидозно- бактериальные энтероколиты, n = 84		p ₁ *
	M ± m	σ	M ± m	σ	M ± m	σ	
Лейкоциты, 10 ⁹	10,9±0,4	1,9	13,1±0,52	3,10	10,06±0,23	2,05	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹	7,02±0,35	1,3	6,48±0,30	1,79	6,02±0,16	1,43	>0,05
Нейтрофилы, 10 ⁹	3,2±0,21	0,8	6,13±0,41	2,45	3,44±0,13	1,18	<0,001
Моноциты, 10 ⁹	0,61±0,06	0,25	0,86±0,08	0,49	0,54±0,03	0,34	<0,01
CD3, 10 ⁹	4,08±0,17	0,65	4,39±0,20	1,16	4,01±0,12	1,05	>0,05
CD20, 10 ⁹	1,59±0,16	0,62	0,86±0,10	0,61	0,93±0,06	0,52	>0,05
CD4, 10 ⁹	2,7±0,12	0,45	3,24±0,18	1,07	2,91±0,09	0,78	>0,05
CD8, 10 ⁹	1,3±0,10	0,38	0,92±0,06	0,35	0,84±0,03	0,28	>0,05
НК, 10 ⁹	0,61±0,09	0,36	0,49±0,06	0,33	0,50±0,03	0,30	>0,05
IgG, г/л	6,05±0,24	0,92	7,15±0,49	2,87	6,08±0,24	2,21	<0,05
IgM, г/л	0,14±0,01	0,01	0,69±0,07	0,45	0,60±0,04	0,35	>0,05
IgA, г/л	0,12±0,01	0,05	0,05±0,01	0,09	0,04±0,01	0,07	>0,05
ЦИК, ед.	11,6±1,4	11,0	21,40±2,98	17,64	14,42±1,28	11,45	<0,01
СН ₅₀ , ед.	53,6±1,1	4,0	53,16±2,14	12,6	57,32±0,74	6,65	>0,05
НСТ, %	11,0±0,98	0,98	24,45±1,81	10,69	20,19±0,98	8,74	<0,01
АФ	91,0±1,0	4,0	89,85±1,44	8,50	91,80±0,70	6,22	>0,05
ФЧ	9,2±0,51	1,78	6,48±0,34	2,02	7,11±0,29	2,62	>0,05
ФИ	9,0±0,52	1,96	5,71±0,40	2,39	6,64±0,30	2,72	>0,05
ЗФ	0,32±0,05	0,02	0,33±0,01	0,05	0,36±0,01	0,07	>0,05
ЭФ	264±17	66,0	177,27±13,04	77,15	211,40±8,69	77,75	<0,05

* p₁ – достоверность различий между первой и второй группами.

При тяжелой форме болезни, на фоне развития системного воспаления (токсико́за, гемодинамических нарушений, желудочно-кишечного кровотечения, лейкоцитоза, нейтрофи́леза, моноцитоза, Т-лимфопении), сохраняется кооперация между нейтрофилами и натуральными киллерами, при

среднетяжелой форме число Т-лимфоцитов соответствует показателям здоровых детей и также сохраняется кооперация нейтрофилов и моноцитов. Установлено, что кооперация фагоцитирующих клеток (моноцитов и нейтрофилов) в ответ на чужеродный агент представляет общую закономерность иммунологической адаптации здоровых и больных новорожденных детей. В комплексную терапию всех групп был включен препарат виферон, который назначался с 3–5-го дня госпитализации, что способствовало сокращению длительности кишечного процесса в среднем на 2–3 дня, нормализации показателей гемограммы, числа CD3- и CD4-лимфоцитов, повышению уровня IgG.

Выводы

1. Развитие токсикоза и гемодинамических нарушений, наличие рвоты застойным содержимым, пареза кишечника и полисистемность кандидоза (поражение кожи, слизистых и мочевыводящих путей) служат критериями тяжелой формы кандидоза кишечника у новорожденных детей.

2. Кандидоз кишечника на фоне бактериального энтероколита не изменяет клиническую картину заболевания, но приводит к удлинению сроков купирования кишечного синдрома.

3. Иммунная перестройка при кандидозе кишечника сопровождается активацией фагоцитарного звена и высокой активностью цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, что обеспечивает санацию макроорганизма от грибов рода *Candida*.

4. Включение в комплексную терапию энтероколитов у новорожденных детей препарата виферон приводит к уменьшению длительности кишечного синдрома, восстанавливает гемограмму, уровень CD3- и CD4-лимфоцитов, IgG.

Список литературы

1. Романюк Ф.П. Кандидоз центральной нервной системы у детей: Учебное пособие / Ф.П. Романюк. – СПб., 1996. – 25 с.
2. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни (пособие для врачей): Методическое пособие для врачей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева. – М.: Печатный город, 2004. – 65 с.
3. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева, М.А. Корнюшин // Педиатрия (Приложение). – 1996. – 40 с.

4. Самсыгина Г.А. Эпидемиология инфекционно-воспалительных заболеваний и роль грибов рода *Candida* у новорожденных детей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 8. – С. 23–27.

5. Шабалов Н.П. Неонатальный кандидоз / Н.П. Шабалов, Ф.П. Романюк // Педиатрия. – 1995. – № 3. – С. 77–81.

В.В. Фомин, О.Л. Ксенофонтова
*Уральская государственная
медицинская академия,
ДГБ № 11, Центр лабораторной
диагностики*

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АЦИКЛОВИРОМ

Ветряная оспа является одной из самых распространенных инфекций детского возраста. В странах, где не проводится вакцинация, 95 % детей к десятилетнему возрасту становятся серопозитивными к ветряной оспе (М.Н. Sawyer, С.Д. 1994). Если принять во внимание, что возбудителем ветряной оспы является VZV – типичный представитель семейства герпесвирусов, то ее можно рассматривать как наиболее частую острую форму герпесвирусных инфекций у детей. Поэтому изучение клинико-иммунологических характеристик течения инфекционного процесса при ветряной оспе в какой-то мере может помочь в понимании общих закономерностей иммунологического ответа при герпесвирусных инфекциях у детей.

Клиническая картина ветряной оспы достаточно изучена и остается неизменной уже на протяжении нескольких столетий (впервые заболевание описано в 1767 г. Heberden). Это существенно облегчает исследование иммунологических реакций, четко ограничивая их во времени, позволяет сопоставить их выраженность с клиническим течением заболевания, чтобы выявить достоверные лабораторные критерии разграничения степеней тяжести болезни и, следовательно, определить объем