

- Современные проблемы профилактической педиатрии. // Материалы VIII конгресса педиатров России Москва, 18-21 февраля 2003 г. – М.: Диалекти, - С.91
- Князев Ю.А., Баспалова В.А., Марвина Л.Н. и др. Полиморфные биохимические, гормональные и иммунологические показатели у детей. Справочник – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1998. – 71с.
 - Кобцева П.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. – Л.: Медицина, 1986. – С.10-26.
 - Козинаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. – Киев: Здоровья, 1973. – С.5-55.
 - Павличенко М.В., Чердынченко А.М. Показатели липидно-гормонального гомеостаза у крупных новорожденных и младшецев, родившихся крупными // Здоровый ребенок // Материалы V конгресса педиатров России. Москва 16-18 февраля 1999 г. – М.: Диалекти, 1999. – С.163.
 - Проскурнина И.А., Ромалова Т.И. Новые избирательные стимуляторы дофаминовых рецепторов в лечении пролактинемической о гипогонадизма // Международный журнал медицинской практики. – 2001 – № 1 – С.36-46.
 - Функции надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей. / Под ред. В.А.Таболкина – М.: Медицина, 1975. – С.100-121.
 - Dalkin A.C., Marshall J.C. Medical therapy of hyperlactaemia // Endocrinol. Metab. Clin North. Am. – 1989. – N 13. – P. 259-276.
 - Stahl F., Dörner J. Die chemische Bestimmung Von Nebenrenninsteroiden und ihre Bedeutung für die medizinische // Diagnostik Zschr. In Med. – 1968. – N 6. – P.161-165.

Т.В. Калугина, Е.Г. Турницева

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНДИДОЗА КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Уральская государственная медицинская академия

В последние годы наблюдается увеличение удельного веса кандидоза среди инфекционно-воспалительных заболеваний и в том числе, в структуре острых кишечных инфекций у новорожденных. (Г.А. Самсыгина, Г.Н. Бусласва, 2004). Рост кандидозной инфекции обусловлен как интранатальным инфицированием, связанным с высокой частотой кандидоносительства у матерей (Н.П. Шабалов, Ф.П. Романюк, 1995), так и постнатальным заражением, особенно у детей, прошедших этап интенсивной терапии (Н.Н. Володин и др., 1999). Все это определяет необходимость дальнейшего изучения данной инфекции для выделения наиболее достоверных факторов риска развития кандидоза в неонатальном периоде, клинико-иммунологических критериев поражения кишечника кандидомикозом и разработки рациональных схем антимикотической терапии с лечебной и профилактической целью.

За период с 1998 по 2003 гг. на базе отделения инфекционной патологии новорожденных МУ ДИБ было обследовано 189 новорожденных детей с инфекционными энтероколитами. В соответствии с полученными результатами бактериологического иссле-

дования были выделены три группы больных.

Первую (основную) группу составили 43 (22,8%) новорожденных ребенка, у которых при бактериологическом обследовании кала грибы *Candida* выделялись двукратно и более в концентрации 10^4 и отсутствовал рост бактериальных возбудителей.

Во вторую (контрольную) группу вошли 98 (51,8%) новорожденных детей, у которых при бактериологическом обследовании кала выделялся один из условно-патогенных возбудителей двукратно и более и одновременно определялся рост грибов *Candida* в концентрации 10^4 .

В третью (контрольную) группу вошли 48 (25,4%) новорожденных детей, у которых при бактериологическом обследовании кала выделялся один из условно-патогенных возбудителей двукратно и более в концентрации 10^4 и не определялся рост грибов *Candida*. Среди бактериальных возбудителей у больных во второй и третьей группах превалировала грамотрицательная флора, прежде всего клебсиелла и кишечная палочка с измененными свойствами.

Анализ течения пре- и постнатального периода у новорожденных первой группы позволил выделить ряд факторов, определяющих высокий риск развития системного кандидоза. К числу наиболее информативных факторов следует отнести: наличие у матерей хронической урогенитальной инфекции и дрожжевого кольпита, преждевременные роды, синдром задержки внутриутробного развития плода, низкую оценку по шкале Апгар, отсутствие с первых дней жизни грудного вскармливания, проведение ИВЛ, зондового кормления, назначение антибактериальной терапии.

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. Кишечный синдром характеризовался появлением срыгиваний (46,5%), изменением характера сосания (93,0%), появлением беспокойства и болезненного крика (53,5%), развитием метеоризма (97,7%), болезненностью живота при пальпации (95,3%). У большинства детей (93,0%) частота стула не превышала 10 раз в день. Стул имел желтовато-зеленоватую окраску, был со значительным количеством слизи и тоной увлажненности (энтероколитный). Кишечный кандидоз у всех детей первой группы сочетался с кандидозом кожи и более чем у половины больных - с кандидозом слизистой ротовой полости.

Тяжелую форму кандидоза кишечника, которая была преобладающей (76,6%), отличало развитие гемодинамических нарушений в виде бледности (48,8%), серой окраски кожного покрова (27,9%), акроцианоза (13,9%), появления рвоты с зстойным содержанием (34,9%), геморрагического синдрома в виде желудочно-кишечного кровотечения (32,6%), пареза кишечника (27,9%), гепатомегалии (13,9%) и полисистемность кандидоза: поражение кожи, слизистых и мочевыделительных путей. Независимо от формы тяжести у всех больных с кандидозом кишечника наблюдалось клиническое выздоровление, купирование очагов кандидоза на коже и слизистой ротовой полости.

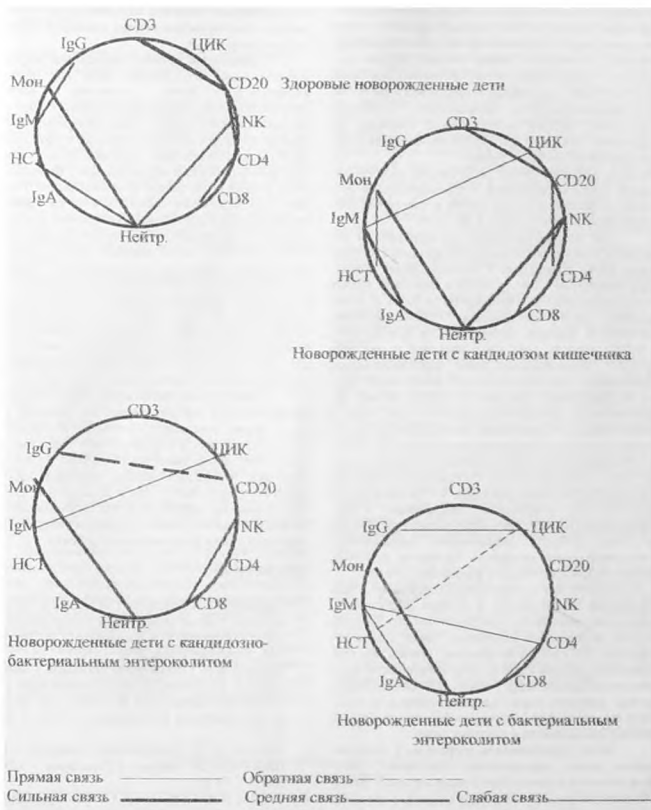


Рис. 1. Корреляционные связи между иммунологическими показателями у здоровых детей в периоде новорожденности и у новорожденных при кандидозе кишечника, кандидозно-бактериальных и бактериальных энтероколитах

Достоверных различий в клинической картине кандидозно-бактериальных и монобактериальных энтероколитов не получено. Кишечный синдром у больных проявлялся учащением стула до 10-12 раз в сутки, который имел экстеритный или энтероколитный характер. Нормализация стула в стационаре отмечена во второй группе у 67,4%, в третьей группе – у 70,8% новорожденных. Наслоение грибов рода *Candida* приводило к удлинению сроков течения энтероколита, средняя продолжительность которого составила 20,95±1,9 дней (при кандидозе кишечника – 16,7±1,48, при монобактериальном энтероколите – 16,9±1,45). Отсутствие быстрой положительной динамики по кишечному синдрому при кандидозно-бактериальных энтероколитах связано с отрицательным влиянием грибов рода *Candida* на специфическое антителообразование и переваривающую способность фагоцитирующих клеток в отношении бактериального агента (Реброва Р.Н., 1979).

При иммунологическом обследовании в начальном периоде кандидозного энтероколита на фоне нормального содержания CD3-лимфоцитов отмечалось повышение CD4- ($p<0,02$) и снижение уровня цитотоксических CD8-лимфоцитов ($p<0,02$). В гуморальном звене наблюдалась CD20-лимфопения ($p<0,001$) и высокий уровень IgG и IgM ($p<0,05$, $p<0,001$), уровень ЦИК был повышен в два раза ($p<0,01$). Нейтрофилюоз звено характеризовалось повышением окислительно-восстановительных процессов фагоцитов в два раза ($p<0,001$) и низкой эффективностью фагоцитоза ($p<0,001$). При тяжелой форме кандидоза кишечника регистрировался более низкий уровень иммунокомпетентных клеток – CD3- и CD4-лимфоцитов на фоне высокого содержания IgA ($p<0,01$) и ЦИК ($p<0,001$). В стадии реконвалесценции в клеточном звене сохранялась CD8-лимфопения ($p>0,05$), в гуморальном сохранялись CD20-лимфопения ($p>0,05$), снижался уровень IgG ($p<0,02$) и ЦИК ($p>0,05$). Уменьшалась окислительно-восстановительная активность фагоцитов ($p<0,001$), но нарастала эффективность фагоцитоза ($p<0,05$).

У детей при кандидозно-бактериальном и бактериальном энтероколитах, 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.

Расчет коэффициентов корреляции у новорожденных детей с инфекционным поражением кишечника позволил выявить общие закономерности развития кооперативных связей между иммунологическими показателями (рис. 1), которые заключались в активации фагоцитарного звена (нейтрофилов и моноцитов) в ответ на антигенную нагрузку (при кандидозе кишечника: $r_1 = 0,46$, $p < 0,01$; при кандидозно-бактериальных энтероколитах: $r_2 = 0,46$, $p < 0,001$; при бактериальных энтероколитах: $r_3 = 0,55$, $p < 0,001$). При инфекционном процессе, вызванном *Candida*,

дополнительно выявлялась 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 свидетельствует об определяющей роли клеточных механизмов защиты, обеспечивающих санацию макроорганизма от возбудителя и благоприятное течение кандидоза кишечника у новорожденных.

Оптимизация лечения кандидозной инфекции остается одной из сложных задач для педиатра-неонатолога. Нами проведена клинико-иммунологическая оценка эффективности трех схем антимикотической терапии. Первый вариант ($n=12$) – терапия флуконазолом парентерально, второй вариант ($n=12$) – последовательная терапия с использованием на старте флуконазола парентерально с переходом на 5-6-й день на пероральный присм нистатина. Показанием для назначения первого и второго вариантов являлись риск генерализации системного кандидоза, нестрелость, недоношенность, высокий уровень гипербилирубинемии. Третий вариант ($n=19$) – терапия нистатином, проводилась новорожденным с кандидозом кишечника без отягощенного преморбидного фона и риска генерализации кандидоинфекции. Клинических различий в зависимости от схем антимикотической терапии не получено, кроме удлинения сроков гипербилирубинемии при терапии нистатином. Влияние различных схем антимикотической терапии на иммунологические показатели не зафиксировано.

Таким образом, развитие кандидоза кишечника, протекающего у новорожденных, как правило, в тяжелой форме, определяется наличием неблагоприятных факторов пре- и постнатального периодов. Благоприятный исход заболевания связан с активацией клеточных механизмов защиты, развитием кооперации фагоцитирующих клеток и повышением клеточной активности нейтрофилов. Выбор схемы антимикотической терапии зависит от формы тяжести и преморбидного фона новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни: Метод пособие для врачей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева. – М.: Печатьный город, 2004. – 65с.
2. Володин Н.Н. Особенности кандидоза у новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, К.К. Бахтияр // Педиатрия. – 1999. – №5. – С.16-23.
3. Шабанов Н.П. Неонатальный кандидоз / Н.П. Шабанов, Ф.П. Романюк // Педиатрия. – 1995. – №3. – С.77-81.
4. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях / Р.Н. Реброва. – М.: Медицина, 1979. – 256с.