

ОСОБЕННОСТИ КАНДИДОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Петрова Н.В.¹, Романюк Ф.П.¹,
Васильева Н.В.², Игнатьева С.М.²,
Богомолова Т.С.², Фролова Е.В.².**

¹Кафедра педиатрии № 3 с курсом неонатологии и ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

Представлены клинические данные о кандидозе у новорожденных детей. Главными факторами риска возникновения и развития кандидоза были недоношенность, длительность периода реанимации свыше одной недели, катетеризация сосудов более 4 суток и др. Основной причиной кандидоза у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС была Candida albicans, высоко чувствительная к флуконазолу. Доказана высокая частота кандидурии при системном кандидозе.

Ключевые слова: Candida albicans, кандидоз, недоношенные новорожденные дети, ЦНС

PECULIARITIES OF CANDIDOSIS IN NEW-BORN CHILDREN WITH PERINATAL PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Petrova N.V.¹, Romaniuk F.P.¹,
Vasilieva N.V.², Ignatieva S.M.²,
Bogomolova T.S.², Frolova E.V.².**

¹Pediatrics chair # 3 with neonatology course & ²KRIMM, St. Petersburg, Medical Academy of Postgraduate Education, Russia

Clinical data about Candidosis of new-born children are presented. Main risk factors of Candidosis' arising and development were prematurely born children, the longitude of reanimation period more than 7 days and oths. A principal reason of new borns with perinatal CNS pathology has been Candida albicans highly sensitive to Fluconazole. The high frequency of candiduria in system Candidosis has been proved.

Key words: Candida albicans, candidosis, CNS, new-born children, premature

Тенденция роста числа заболеваний у новорожденных, вызванных условно — патогенными грибами, сохраняется. По данным отечественных [1,2] и зарубежных [3,4] авторов микозы у новорожденных увеличились в 7–11 раз. Данные о предрасполагающих факторах развития локальных и системных форм кандидоза, а также персистирующего носительства *Candida* у новорожденных с патологией ЦНС (гипоксически-ишемического, травматического и иного генеза) без наличия факторов высокого риска развития кандидоза, таких как тяжелые иммунодефициты или сепсис, немногочисленны и противоречивы. Поэтому комплексное изучение воздействия неблагоприятных факторов риска и соматической патологии на частоту кандидоносительства и кандидоза у новорожденных, а также исходы микопатологии, перенесенной в неонатальном периоде, представляет особую актуальность.

В последние годы уделяют особое внимание значимости кандидурии в структуре микопатологии у новорожденных [5–7]. Однако остаются малоизученными вопросы интерпретации наличия *Candida* spp. в моче у новорожденных с патологией ЦНС, диагностики и лечения, а также прогностической значимости кандидурии. Несмотря на достаточное количество различных методов диагностики микопатологии, нет единых критериев кандидоносительства из биосубстратов (кишечное содержимое, моча) и кандидоинфекции у новорожденных.

С целью изучения клинико-иммунологических особенностей кандидоза у новорожденных в неврологическом отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ДГБ №4 Святой Ольги г. Санкт-Петербурга было обследовано 168 детей с подозрением на микопатологию. Все обследованные дети были условно разделены на 3 группы: 1 группа — 99 (58,9%) новорожденных детей с кандидоинфекцией; 2 группа — 19 (11,3%) новорожденных детей с кандидоносительством и 3 группа — 50 (29,8%) новорожденных детей без микопатологии, являющихся группой сравнения.

На основании изучения особенностей кандидоза у новорожденных детей с поражениями ЦНС различной степени тяжести выявлено, что у большего числа больных без кандидоза основной патологией были только легкие формы перинатальных поражений ЦНС, а у больных с кандидоинфекцией преимущественно отмечали гипоксически-ишемические поражения ЦНС II–III степени (таблица 1).

Таким образом, тяжесть ведущей патологии определяла объем лечебных мероприятий, необходимость проводимой интенсивной терапии с увеличением негативного влияния ятрогенных факторов.

Согласно данным литературы [8–11], возникновению микопатологии у новорожденных способствуют определенные факторы, среди которых наиболее значимы кандидозные кольпиты, вульвовагиниты во время беременности (в сроки >32 недель), применение антибактериальных препаратов, исполь-

Таблица 1.

Структура первичных заболеваний у больных новорожденных детей (n=168)

Первичные заболевания	Обследуемые группы новорожденных					
	Кандидоинфекция n=99		Кандидоносительство n=19		Без микопатологии n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС I степени n=120	64	53,4	13	10,8	43	35,8
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II степени n=38	26	68,4	5	13,2	7	18,4
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС III степени n=5	5	100	-	-	-	-
Токсико-метаболическое поражение ЦНС I-II степени n=2	2	100	-	-	-	-

зование гормональных противозачаточных средств до беременности, а также наличие у беременных эндокринологической, онкогематологической патологии и др. В собственных наблюдениях при анализе частоты инфекционной патологии у беременных женщин выявлены различия в частоте урогенитальных инфекций у матерей в исследуемых группах новорожденных. Примечательно, что в группе детей с кандидоносительством, кандидозный кольпит у матерей во время беременности выявляли у половины из всех женщин, и это значительно чаще, чем в других группах, что является значимым фактором риска для инфицирования новорожденных. Физиологичное течение беременности чаще отмечено среди женщин, дети которых были без кандидоза. У 42 (42,4%) женщин (применительно к группе детей с микопатологией) отмечали угрозу прерывания беременности. Следовательно, наличие заболеваний и угрозы прерывания беременности, а также довольно низкий процент физиологичного течения беременности являлись значимыми факторами риска для рождения больных новорожденных, нуждающихся в проведении реанимационной помощи.

За последние годы значительно усовершенствована неонатологическая реанимационная служба, позволившая добиться положительных результатов в выхаживании недоношенных новорожденных, но в связи с применением «агрессивных» методов лечения, увеличилась частота неонатального кандидоза [1,8,12].

При оценке реанимационной помощи в изучаемых группах, при достоверно значимом ($p<0,001$) различии в продолжительности реанимационного периода у больных без микопатологии и с кандидоносительством, кандидозом, установлены достоверные различия ($p<0,01$) в продолжительности ИВЛ, длительности полного парентерального питания и катетеризации центральных сосудов (таблица 2).

Таблица 2.

Длительность применения реанимационных пособий в сравниваемых группах больных новорожденных (n=130)

Вид оказанной реанимационной помощи	Сравниваемые группы		
	С кандидозом n=83	С кандидоносит. n=18	Без кандидоза n=29
Длительность ИВЛ (в сутках)	2,17±0,2	3,05±0,3	1,32±0,2**
Длительность катетеризации сосудов (в сутках)	5,62±0,4	5,05±0,7	2,88±0,4**
Длительность парентерального питания (в сутках)	2,59±0,2	2,52±0,3	1,42±0,2**

** — $p<0,01$

На основании полученных результатов можно утверждать, что данные виды реанимационной помощи являются факторами риска по развитию микопатологии у новорожденных детей.

При анализе результатов использования антибиотиков широкого спектра действия выявлены достоверные различия в группах: дети без кандидоза гораздо реже получали по 3–4 курса антибиотиков, и значительно чаще обходились без антибактериальной терапии по сравнению с другими группами (таблица 3).

Таблица 3.

Частота использования антибактериальной терапии в изучаемых группах (n=168)

Курсы антибактериальной терапии	Группы новорожденных					
	С кандидоинфекцией n=99		С кандидоносительством n=19		Без кандидоза n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не получали n=10	1	10	1	10	8	80***
1 курс n=51	24	47,1	4	7,8	23	45,1
2 курса n=69	43	62,3*	8	11,6	18	26,1
3 и более курсов n=38	31	81,6***	6	15,8	1	2,6

* — $p<0,05$

*** — $p<0,001$

С учетом того, что адаптационные возможности новорожденных к внеутробной жизни, степень зрелости органов и систем определяются гестационным

возрастом к моменту рождения [13], в изучаемых нами группах проведен анализ распределения больных по сроку их гестации. Установлены достоверно значимые различия по степени зрелости новорожденных в изучаемых группах (*- $p < 0,05$): дети с кандидозом были менее зрелыми ($35,5 \pm 0,4^*$) по сроку гестации, чем новорожденные без микопатологии ($38,2 \pm 0,3$). Следовательно, степень недоношенности является фактором риска по развитию микопатологии у новорожденных детей с поражениями ЦНС.

В классификации кандидоза предусмотрено определение возможного периода инфицирования новорожденных [14–16]. В собственных наблюдениях частота интранатального кандидоза составила 28 % и была обусловлена неблагоприятным течением беременности, наличием урогенитальной патологии у матерей, выявляемой на поздних сроках беременности, что не противоречит ранее проведенным исследованиям [1]. У 70 % больных клинические проявления развились в постнатальный период, что не исключает фактор ятрогении в возникновении кандидоза у большей части обследованных больных.

По данным литературы кандидоинфекция у новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в 56 %–95 % представлена *C. albicans*, 25 % — 50 % — другими видами *Candida: non-albicans* (*C. krusei* и пр.) [17–20]. Также имеются данные отечественных авторов, подтверждающие уменьшение значимости *C. albicans* в этиологической структуре кандидоносительства (20 %) и кандидоза (54 %), вероятно это подтверждает значение других штаммов в возникновении нозокомиальных грибковых инфекций в стационарах для новорожденных [21,22].

Для установления этиологической природы кандидоинфекции в собственных наблюдениях использовали микологические методы с идентификацией возбудителей в патологических материалах (смывы с кожных покровов, мазки со слизистых оболочек, кишечное содержимое, моча) от больных детей. Основным лабораторным критерием кандидоинфекции и кандидоносительства, являлось выявление псевдомицелиальных элементов грибов рода *Candida* в патологических биосубстратах и повторная идентификация возбудителей с определением их видовой и родовой принадлежности. В наших наблюдениях этиология кандидоинфекции представлена у 98 больных (98,9 %) видом *C. albicans*, у 1 больного (1,1 %) видом *C. parapsilosis*; причиной кандидоносительства у 18 больных (94,7 %) была *C. albicans*, у 1 новорожденного (5,3 %) — *C. parapsilosis*.

При диагностике кандидоинфекции производили и количественную оценку роста *Candida* spp. в биосубстратах (кишечном содержимом, моче, мазках со слизистых оболочек, смывах с кожных покровов). При культуральном исследовании крови у 18 больных грибы рода *Candida* не были выделены, равно как и при исследовании ликвора у 8 больных.

Таким образом, культуральное исследование помогло определиться с патогеном кандидоинфекции

у новорожденных детей. Результатами исследования крови и ликвора исключено подозрение на диссеминированный кандидоз (кандидосепсис) у 18 больных новорожденных с проявлениями системной кандидоинфекции тяжелой степени.

Исходя из данных литературы о клинико-лабораторном различии между системными и локальными формами кандидоза, мы условно разделили детей с кандидо-инфекцией на две соответствующие группы, причем среди детей с системными формами, в зависимости от вовлеченного органа, выделили несколько подгрупп (таблица 4).

Таблица 4.

Структура микопатологии у новорожденных (n=99)

Форма кандидоза		Количество детей n=99	
		абс	%
Локальный кандидоз n=19	ККС (дерматит, стоматит, вульвит, баланит)	19	19,2
	ККС (энтерит, колит, кандидурия)	42	42,4
Системный кандидоз n=80	ККС, кандидурия	24	24,2
	ККС (энтерит, колит)	10	10,1
	кандидурия	4	4,1

Локальные формы кандидоза, представленные ККС (дерматитом, стоматитом, вульвитом, баланитом), составляли 19,2 %. Системный кандидоз, наряду с поражением кожи и слизистых оболочек, поражал кишечник и мочевыделительную системы, и составил 80,8 %. Примечательно, что в наших наблюдениях частота выявления кандидурии достигала 70,7 %.

На кандидоз желудочно-кишечного тракта в структуре микопатологии приходилось 52,5 % от других форм кандидоинфекции. Из научной литературы следует, что наиболее распространенной формой кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных является кандидоз желудочно-кишечного тракта, так как грибы являются комменсалами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт [5,14]. Но, по нашим наблюдениям, наибольший процент в структуре микопатологии принадлежит больным с наличием кандидурии.

По другим данным частота кандидурии достигает 20 % в отделениях интенсивной терапии [6, 7]. Кандидурия в структуре микопатологии составила 70 % больных (71 % из числа детей с кандидозом). Наличие кандидурии достоверно ($p < 0,001$) значимо влияло на продолжительность клинических проявлений кандидоза и определяло частоту и длительность использования противогрибковых препаратов: 54 % больных без кандидурии не получали антимикотическую терапию, тогда как при наличии кандидурии только 20 % не получали противогрибковые препараты ($p < 0,001$). Выраженность кандидурии по количеству КОЕ/ мл мочи коррелировала с тяжестью системного кандидоза, в частности, больные с количеством > 10000 КОЕ/ мл мочи были с проявлениями системного кандидоза тяжелой степени. В то же

время, больные с количеством <10000 КОЕ/ мл мочи, были с легкими и среднетяжелыми проявлениями системного кандидоза. У недоношенных новорожденных при аномалиях мочевых путей описаны случаи обструкции мочевыделительной системы скоплениями дрожжевых клеток и развитием гидронефроза [23, 24]. При УЗИ-диагностике мочевыделительной системы в наших наблюдениях подобных изменений не выявлено.

В последние десятилетия для лечения всех форм кандидоза у новорожденных чаще используют флуконазол (дифлюкан), что обусловлено его высокой антикандидозной активностью и практическим отсутствием побочных эффектов [18, 19, 25]. В собственных наблюдениях для лечения кандидоинфекции мы также использовали дифлюкан.

С целью изучения особенностей патогенеза кандидоинфекции 40 новорожденным проведено комплексное иммунологическое обследование. При изучении показателей гемограмм и иммунограмм в сравниваемых группах установлены достоверные различия, заключающиеся в относительном увеличении числа лимфоцитов ($67,3 \pm 2,11^*$) у новорожденных с кандидоинфекцией (в группе без кандидоза — $60,45 \pm 1,65$) (*-р ≤ 0,04). Однако относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в группах с кандидоинфекцией и без таковой не отличалось. В то же время имело место достоверное отличие по содержанию естественных клеток киллеров (CD16), уровень которых снижен ($10,58 \pm 0,51^*$) у больных новорожденных с кандидоинфекцией (в группе без кандидоза — $13 \pm 1,21$) (*-р ≤ 0,04).

Серологическое исследование крови методом ИФА помогло выявить достоверные различия между сравниваемыми группами по диагностически значимому титру антител (>=1:400) (таблица 5).

Таблица 5.

Показатели IgG к *Candida* у новорожденных в сравниваемых группах n=40

Группы новорожденных	Показатели IgG к <i>Candida</i>			
	титр антител <1:400 n=20		титр антител >=1:400 n=20	
	абс.	%	абс.	%
С кандидоинфекцией n=29	13	65	16*	80
Без кандидоза n=11	7	35	4*	20

* — p ≤ 0,05

В результате определения антигена *Candida* в сыроворотке крови методом ИФА выявлены достоверно значимые различия (p ≤ 0,05) в сравниваемых группах (таблица 6).

Таблица 6.

Показатели АГ *Candida* у новорожденных в сравниваемых группах n=35

Группы новорожденных		Показатели АГ <i>Candida</i>			
		антиген — положит. n=16		антиген — отрицат. n=19	
		абс.	%	абс.	%
С кандидоинфекцией n=22	системные формы n=19	12	63,1*	7	36,9
	локальные формы n=3	-	-	3	100
Без кандидоза n=13		4	30,8*	9	69,2

* — p ≤ 0,05

ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами риска для реализации кандидоза у новорожденных являются недоношенность II–III–IV степени, длительность реанимационного периода более 7 дней, катетеризация центральных сосудов более 4-х суток, а также назначение массивной антибактериальной терапии на фоне тяжелых перинатальных поражений ЦНС (II–III степени).

2. Кандидозы у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС у 98 больных (98,9%) обусловлены *C. albicans*, высокочувствительной к дифлюкану.

3. Достоверных иммунологических отклонений в группе новорожденных с кандидоинфекцией, за исключением снижения уровня CD16, не выявлено.

4. Установлена высокая частота (87,5%) кандидурии при системных формах кандидоза. Длительность и тяжесть клинических проявлений у больных новорожденных с системным кандидозом коррелируют с высоким процентом наличия кандидурии. Определение количества колониеобразующих клеток (КОЕ/ мл) грибов *Candida* при культуральном исследовании мочи >10000 КОЕ/ мл коррелировало с проявлениями системного кандидоза тяжелой степени. Наличие кандидурии у новорожденных диктует необходимость дифференцированного подхода к назначению антифунгальной терапии с лечебно-профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Корнюшин М.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза. Методические рекомендации в приложении журнала «Педиатрия». Москва, 1996 г.
2. Пронина Е.В. Висцеральные и системные кандидозы у детей раннего возраста. Автореф. ...дисс. Докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1996.
3. Ng P. C. Systemic fungal infections in neonates.// Arch. Disease in Childhood.-1994.- Vol.71.-P. F130 — F135.
4. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options.// J. Antimicrob Chemother. 2002 Feb; 49 Suppl. 1:69–73.
5. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтияев К.К. и др. Особенности кандидозов у новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.// Педиатрия 1999 г. №5.

6. *Skiskandan S.* Management of candiduria in the intensive care unit. In: Armstrong D., Cohen J., Armstrong D., eds. Infectious Diseases. London: Harcourt Publishers; 1999. p.3.14.1–2.
7. *Gubbins P.O., McConnell S.A., Penzak S.R.* Current management of funguria.// *Am J Health-Syst. Pharm* 1999; 56:1929–38.
8. *Амирова В.Р.* Характеристика кандидозной инфекции у новорожденных групп высокого перинатального риска.// *Российский Педиатрич. Журнал.* 2002 № 1, стр 12–14.
9. *Караев З.О.* Проблемы микозов, вызванных условно-патогенными грибами. Международный симпозиум «Актуальные вопросы медицинской микологии: заболевания, вызванные условно-патогенными грибами».// Тезисы докладов. Ленинград 1987 стр. 3–6.
10. *Коноплева В.И.* Некоторые аспекты изучения свойств грибов рода *Candida*. Первый съезд микологов. «Современная микология в России».// Тезисы докладов. Москва 2002 г стр. 361–362.
11. *Saiman L, Ludington E, Pfaller M.* and others. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group.// *Pediatr Infect Dis J* 2000 Apr; 19 (4): 319–24.
12. *Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтиян К.К.* Этиотропная и патогенетическая терапия неонатального кандидоза.// *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2002, № 1, стр.19–22.
13. *Ахмадеева Э.Н., Амирова В.Р., Габидуллин З.Г., Малиевская Т.А.* Особенности колонизации новорожденных грибами *Candida* в условиях перинатального центра.// *Педиатрия* 2000 г. №3 стр.17–19.
14. *Matthew C Lambiase, Thomas K Vaughan.* Candidiasis (Cutaneous)// *Medicine Journal*, September 12, 2001, Volume 2, Number 9.
15. *Hostetter M. C.* Candidal Infections: New Insights Advances in Pediatrics, Volume 43, Mosby 1996.
16. *Романюк Ф.П.* Клинико-иммунологическая характеристика кандидоза у детей. Ленинград. 1990. Диссертация на соиск. учен. степени кандидата медицинских наук.
17. *Амирова В.Р., Ахмадеева Э.Н., Малиевская Т.А., Корюкова Т.С.* Характер колонизации грибами *Candida* и их лекарственная устойчивость у новорожденных в акушерском стационаре.// *Российский Педиатрический Журнал.* 2001 г. № 6, стр. 8–10.
18. *Шабалов Н.П., Романюк Ф.П.* Сравнительная эффективность антимикотического лечения неонатального кандидоза.// *Педиатрия* 1996 г. № 5 стр. 62–64.
19. *Шабалов Н.П., Романюк Ф.П.* Неонатальный кандидоз.// *Педиатрия* 1995 г. № 3 стр.77–81.
20. *Carvalho M., Guimaraes CM., Mayer JR.* and others. Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome.// *Braz J Infect Dis.* 2001 Dec; 5 (6): 313–8.
21. *Буслаева Г.Н.* Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. Автореф. дис... доктор мед. наук. Москва 2000.
22. *Huang YC, Lin TY, Leu HS.* and others. Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis.// *Infection*, 1999 Mar-Apr; 27 (2): 97–102.
23. *Шабалов Н.П.* Неонатология т. II 1997 г. стр. 26–42.
24. *Noyola, Daniel E., Fernandez.* and others. Ophthalmologic, Visceral, and Cardiac Involvement in Neonates with Candidemia.// *Clinical Infectious Diseases*, 04/01/2001, Vol.32 Issue7, p1018, 6p.
25. *Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K.* and others. Candida fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis.// *Pediatr Infect Dis J* 1998 Nov; 17 (11): 1012–5.

Поступила в редакцию журнала 22.12.2003

Рецензент: Т. Н. Лебедева

