© Самсыгина Г.А., 2007

Г.А. Самсыгина

КАНДИДОЗ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Кандидоз или инфекционный процесс, обусловленный грибами рода *Candida*, известен давно. Однако в течение последних трех десятилетий регистрируется увеличение частоты микозов в патологии детского возраста и кандидоза, в частности, в том числе у новорожденных детей. Так, клинические проявления грибкового поражения кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных детей, заболевших в первые часы или дни жизни, были отмечены нами у 30–33% поступивших в стационар детей, а среди внешне здоровых новорожденных, находящихся в домашних условиях, кандидоз был зарегистрирован в 13–16% случаев.

Особенности кожных покровов новорожденного ребенка такие, как тонкие дерма и эпидермис из-за меньшего, чем у взрослых, количества клеточных слоев, рыхлость расположения основных структурных компонентов кожи и слизистых оболочек, способствуют более слабой механической защите кожи и слизистых оболочек. Несовершенство секреторной функции кожи сопровождается недостаточностью ее бактерицидной активности и более высоким уровнем pH. Слизистые оболочки полости рта у новорожденных детей характеризуются низкой способностью к слюноотделению и сниженной активностью в слюне лизоцима и аполактоферрина, обладающих противогрибковой активностью. Особенности строения слизистой оболочки ЖКТ, его секреторной и защитной функций, наличие «физиологического» дисбиоза кишечника способствуют большей уязвимости ЖКТ у новорожденных детей по отношению к любой условно-патогенной инфекции и грибковой, в частности.

Также определенные особенности реактивности организма новорожденного ребенка способствуют развитию у него кандидоза. Это низкая опсонизирующая и фагоцитарная активность клеток крови, функциональная недостаточность Т-и В-клеточного звеньев иммунитета, более низкий уровень белков острой фазы воспаления и неспецифических микотических ингибиторов, а также ряда других медиаторов иммунного ответа (γ-интерферон, интерлейкина 1α, фактор некроза опухоли α), что повышает угрозу развития грибковой инфекции.

Очевидно, что в периоде новорожденности в результате физиологических особенностей строения кожи и слизистых оболочек у детей и несовершенства защитных реакций их организма создаются благоприятные условия для грибкового инфекционного процесса, который включает колонизацию эпителия слизистой оболочки и/или эпидермиса кожи грибами и создания условий для развития инвазии грибов внутрь тканей.

У новорожденных выделяют два пути инфицирования грибами рода *Candida*: внутриутробный и постнатальный. Внутриутробный путь инфицирования предполагает развитие врожденного кандидоза, который является результатом трансплацентарного или восходящяго инфицирования плода. В работе Калашниковой Е.П. и Башмаковой М.А. [1] было показано, что грибы рода *Candida* в 11 случаях из 34 определялись в околоплодных водах, а в 6 случаях – в мекониии и слизи из носоглотки новорожденных сразу после рождения. Аналогичные данные получили и мы в своих работах. По нашим данным, первичный мекоиий 4,6% новорожденных был обсеменен грибами рода *Candida* [2]. По данным Буслаевой Г.Н. [3], при исследовании полимеразной цепной реакции на грибы рода *Candida*, проведенного во время родов у больных кандидозом рожениц и их плодов, выявлялась положительная реакция при исследовании околоплодных вод, плаценты, венозной и артериальной крови пуповины плода, что говорило о возможности развития врожденного кандидоза, если достигалась колонизация грибами.

Постнатальный путь инфицирования чаще развивается на фоне применения антибактериальной терапии у новорожденного, но может развиться и «спонтанно», вследствие инфицирования новорожденного через руки медицинского персонала или матери или при реализации кандидоносительства в ЖКТ у самого ребенка. Клинически также отмечается поражение кожи и/или слизистых оболочек, и/или ЖКТ, которое обычно появляется на 6–11-й день жизни.

Таким образом, очевидно, что самым частым грибковым поражением у новорожденных является поражение кожи (кандидоз кожи), поражение

видимых слизистых оболочек (кандидоз видимых слизистых оболочек) и поражение ЖКТ (кандидоз ЖКТ). Висцеральные формы кандидоза, кроме кандидоза ЖКТ, сравнительная редкость в периоде новорожденности.

При врожденном кандидозе кожи наиболее часто процесс обусловлен *C. albicans*, хотя описаны, в том числе и нами, единичные случаи, вызванные *C. parapsilosis, C. glabrata* и *C. tropicalis* [4–6]. Чаще он проявляется на 1-е или 2-е сутки жизни, хотя ребенок может и родиться с поражением кожи. Характерны распространенные множественные пустулы с подрытыми краями. Лихорадочной реакции не бывает. Поскольку обычно имеет место головное предлежание плода, поэтому кожные проявления захватывают обычно верхнюю часть туловища ребенка – голову, лицо, верхние конечности, спину. Кожа живота практически не захватывается. Слизистые оболочки остаются интактными. В анализе периферической крови может определяться лейкоцитоз и нейтрофилез.

Приобретенный кандидоз кожи у новорожденных лишь в 60–65% случаев вызывается *C. albicans*, о чем свидетельствуют и наши исследования [6, 7]. В остальных случаях кандидоз кожи, особенно складок на туловище детей, вызывается в основном *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* [8, 9]. Приобретенный кандидоз кожи, как правило, протекает совместно с кандидозом полости рта. Вначале поражается кожа в подмышечных и пахово-бедренных складках. Далее, при отсутствии терапии, в процесс вовлекаются кожные покровы внутренней и задней поверхности бедер, вплоть до голеней, складки шеи. Кандидоз может захватывать и половые органы ребенка. В запущенных случаях в процесс вовлекаются кожные покровы живота и спины. В редких случаях вовлеченным оказывается весь кожный покров ребенка. Это так называемый интертригинозный дерматит, который характеризуется наличием сливающихся, эритематозных, отечных участков с мелкими пузырьками и пустулами. Они быстро вскрываются с образованием эрозий. Эрозивные поверхности сливаются в крупные очаги с четко контурированными, фестончатыми краями и подрытым эпидермальным венчиком. Поверхность эрозий темно-красного цвета, гладкая, блестящая, лаковая, напряженная. Местами имеются участки мацерации кожи с наличием белесоватых, крошковатых наслоений. По периферии эрозий рассеяны точечные пузырьки, небольшие пустулы и эритематозные шелушащиеся пятна.

Другим вариантом поражения кожи является кандидозный пеленочный дерматит [9]. Обычно он развивается у детей, которые являются носителями грибов *Candida* в кишечнике. Способствует развитию пеленочного дерматита влажная кожа, непроницаемые для воздуха пеленки или памперсы, которые создают оптимальную среду для роста грибов. Заболевание проявляется появлением многочисленных папул и везикул, которые затем сливаются с образованием эритематозных бляшек с бахромчатой границей и четко выраженным краем. Обычно в процесс вовлекается кожа перианальной, межягодичной областей, паховых складок, промежности и нижней части брюшной стенки. У мальчиков может быть поражена кожа мошонки и полового члена с развитием эрозивного баланита, у девочек – половые губы и влагалище. Воспалительные изменения в виде отечности и гиперемии слизистой оболочки с четкими фестончатыми краями сочетаются с наличием серовато-белых пленок или творожистых наслоений. Возможны зуд, затруднение и болезненность при мочеиспускании, появление дизурии.

Таким образом, особенностью приобретенного кандидоза кожи является темно-красный цвет и лаковый блеск поражений, влажная, а не мокнущая поверхность кожи, отчетливые границы и фестончатые очертания; наличие вокруг основных больших эрозий свежих пузырьков, пустул и мелких эрозий. Степень поражения кожных покровов у детей колеблется от единичных элементов (по нашим данным, у 86% детей) до почти тотального поражения всей поверхности тела (у 14% детей). В первом случае состояние ребенка не страдает, нет температурной реакции, не отмечается изменений в анализах периферической крови. Во втором – отмечается нарушение общего состояния в виде беспокойства, плача, снижения аппетита. Температурной реакции, как правило, нет, но в анализах крови появляется тенденция к лейкоцитозу и нейтрофилезу. В случае присоединения бактериальной инфекции состояние ухудшается, появляются признаки инфекционного токсикоза.

Дифференцировать приобретенный кандидоз кожи приходится в основном в запущенных случаях. Дифференциальный диагноз проводят со стрептококковой и стафилококковой опрелостью, для которой характерно мокнутие, столь не характерное для кандидоза кожи, импетигонозные элементы с образованием корок, незначительная или полностью отсутствующая периферическая мацерация кожи. В ряде случаев, главным образом в запущенных случаях приобретенного кандидоза, необходимо проводить лабораторное подтверждение диагноза кандидоза. Необходимость его также диктуется у детей первых дней жизни тем, что клиническая картина врожденного кандидоза кожи обладает сходством с другими дерматозами у новорожденных. С этой целью делается соскоб и цитологические мазки из очага поражения на коже. Подтверждается диагноз или обнаружением псевдомицелия гриба, или почкующегося гриба в препарате, или выделением культуры возбудителя из очага на коже. Кроме того, делают соскоб слизистой оболочки полости рта и микроскопию каловых масс для выявления грибов рода *Candida* и кандидоносительства.

Кандидоз видимых слизистых оболочек, как уже говорилось, встречается у новорожденных детей довольно часто. В большинстве случаев он вызывается *C. albicans*. Этот вид грибов обнаруживается в полости рта, по крайней мере, у 25–40% новорожденных уже в 1-е сутки жизни. Это связано с тем, что новорожденный в процессе родов как бы облизывает родовые пути матери, по которым он проходит. Но у женщин носительство грибов в гениталиях – обычное явление. Дети, родившиеся от женщин, страдающих урогенитальным кандидозом, заболевают кандидозом полости рта в 20 раз чаще, чем родившиеся от матерей здоровых носителей грибов в гениталиях [10].

В последующем инфицирование *C. albicans* происходит путем передачи через руки матери и медперсонала. В случае, когда обычное носительство переходит в воспалительный процесс, развивается кандидоз полости рта. Это отмечается у 5–10% новорожденных. Способствуют развитию кандидоза полости рта антисанитарные условия выхаживания новорожденных; заболевания, снижающие резистентность организма ребенка; наличие пороков развития полости рта; сосание пальцев новорожденным ребенком; массивная антибиотикотерапия [10].

У новорожденных преобладает псевдомембранозная форма кандидоза полости рта, известная как молочница. Она может поражать слизистую оболочку щек, языка, более редко нёбо и остальных отделов полости рта. Клинические признаки молочницы чаще всего проявляются на 5–14-й день жизни. Вначале появляются точечные налеты, затем появляются большие налеты, безболезненные, напоминающие свернувшееся молоко, имеющие творожистый вид, легко снимающиеся при поскабливании. Чаще отмечаются отдельные очаги поражения слизистой оболочки полости рта, но возможно и тотальное поражение. В первом случае состояние ребенка не страдает, во втором – отмечаются беспокойство, нарушение сна, отказ от еды, срыгивания. При эрозиях появляется болезненность, обусловленная присоединением бактериальной флоры. При кандидозе полости рта, особенно массивном, возможно поражение ЖКТ и дыхательной системы новорожденного ребенка.

Кандидоз ЖКТ занимает, по нашим наблюдениям, 3-е место по частоте после кандидоза кожи и кандидоза видимых слизистых оболочек у новорожденных детей. Главным возбудителем кандидоза ЖКТ является *Candida albicans*. Необходимо отметить, что грибы рода *Candida* в ЖКТ встречаются довольно часто в качестве транзиторных микроорганизмов, не вызывающих сколько-нибудь серьезных воспалительных изменений. Нередко отмечается довольно длительное носительство этих микроорганизмов. Мы наблюдали, например, кандидоносительство в ЖКТ у 10–14% здоровых детей на протяжении всего первого года жизни [11]. Наряду с этим грибы рода *Candida* могут вызывать в ЖКТ патологический процесс и играть определенную роль при развитии такой гастроэнтерологической патологии, как эзофагит, гастродуоденит, эрозивный гастрит, энтерит, энтероколит [12].

Поскольку носительство грибов в кишечнике новорожденных отмечается у большого числа здоровых детей, в патогенезе кандидозного поражения кишечника основную роль играет равновесие между колонизацией грибов и защитными факторами, противостоящими колонизации и инвазии. Фактором, способствующим инвазии грибов в слизистую оболочку, является определенная степень колонизации грибов. А факторами, способствующими колонизации грибов в кишечнике новорожденного, являются массивность обсеменения кишечного содержимого грибами и терапия антибиотиками, когда исчезновение кишечных бактерий с поверхности слизистой оболочки кишечника открывает грибам рецепторы адгезии, что, в свою очередь, способствует колонизации и возникновению воспалительного процесса [9].

Для кандидозного эзофагита характерно начало заболевания на 2-е сутки жизни ребенка. У матери, как правило, выявляется вагинальный кандидоз. У ребенка характерны резкое снижение аппетита, вплоть до отказа от груди, обильные срыгивания беловатым или слизисто-беловатым содержимым, незначительный токсикоз при быстро нарастающем обезвоживании, рвота. Помогают диагностике эзофагогастроскопия и посевы рвотных масс на среду Сабуро для выявления *Candida spp*.

Типичных клинических проявлений кандидозного гастрита, энтерита, энтероколита выявить практически не удается. Можно лишь отметить, что во всех случаях кишечного кандидоза характерно отсутствие выраженного инфекционного токсикоза, несмотря на нарушение аппетита вплоть до полного отказа ребенка от еды, появление срыгиваний и рвоты, вздутия живота, «урчания» по ходу кишечника, диареи, беспокойства во время еды из-за болевого синдрома. Рвотные массы, как правило, имеют примесь слизи, могут быть беловатого или зеленоватого цвета. Стул слизистый, желтовато-зеленоватой окраски, с белыми комочками, учащенный, преимущественно имеет колитический характер со значительной примесью слизи и умеренной смачиваемостью, обычным запахом.

При микроскопическом исследовании рвотных масс и кала обнаруживаются дрожжеподобные грибы или мицелий гриба. Грибы рода *Candida* выделяются из фекалий при посевах в количествах, превышающих 10^{4-5} КОЕ/мл.

У большинства новорожденных детей (у 73% по нашим данным) кандидоз ЖКТ сочетается с кандидозом кожи ягодиц и кожи вокруг анального отверстия и молочницей полости рта.

Для лечения кандидоза кожи, видимых слизистых оболочек ЖКТ используют препараты местного и системного действия. Местные препараты представлены в неонатологии значительно бóльшим числом классов химических веществ, чем системные антимикотики. Это связано с тем, что токсичность, свойственная многим из них, при наружном применении минимальна, и их можно использовать для лечения новорожденных.

Надо сказать, что долгое время местная терапия кандидоза у новорожденных детей включала лишь обработку зон поражения антисептиками. Использовали обработку видимых слизистых оболочек растворами буры в глицерине, кожи – растворами анилиновых красителей, кожи и слизистых оболочек – растворами натрия гидрокарбоната и калия перманганата. В настоящее время для обработки видимых слизистых оболочек широко используют 0,1% раствор гексетидина (гексорал). При поражении кожи в настоящее время анилиновые красители, натрия гидрокарбонат и калия перманганат практически не используют. В настоящее время существует большое количество противогрибковых мазей и кремов, используемых при кандидозе кожи. Все эти препараты можно разделить на 2 группы. К 1-й группе относятся мази и кремы на основе полиеновых макролидов, включающие нистатиновую, левориновую и амфотерициновую мази и крем натамицина. Ко 2-й группе относятся производные азолов. Среди них для наружного применения используют крем бифоназола (микоспор), крем изоконазола (травоген), крем кетоконазола (низорал), крем клотримазола, крем эконазола (певарил, экалин, экодакс), крем сертаконазол. Надо сказать, что 1-ю группу мазей и кремов в последние годы используют все реже и реже в связи с их низкой эффективностью. Широко используют крем клотримазола, изокеназола. Хорошим действием обладает недавно появившийся крем сертаконазола.

Антимикотиков, которые используют при кандидозе новорожденных, всего три. Это полиеновые макролиды – нистатин и амфотерицин В и триазольный препарат – флуконазол. Причем нистатин, обладающий малой биодоступностью (3–5%) и сравнительно низкой эффективностью, применяют в настоящее время очень ограниченно при поражении кишечника и у новорожденных, у которых нет риска развития тяжелых форм висцерального кандидоза. Это доношенные новорожденные, родившиеся от матерей, не страдающих вагинальным кандидозом, не получающие антибактериальную или иммуносупрессивную терапию, не находящиеся в ургентном состоянии и не получающие искусственной вентиляции легких, парентерального питания и др., не страдающие нейтропенией. Амфотерицин В используется редко, так как вводится только внутривенно и обладает высокой токсичностью, поэтому его используют крайне редко при поражении кожи и ЖКТ у новорожденных.

Наиболее широко используют системный антимикотик флуконазол. Во-первых, потому что он наиболее безопасный и безвредный из всех известных сейчас антимикотиков. Во-вторых, он вводится как внутрь, так и внутривенно, всего 1 раз в сутки. В-третьих, он обладает высокой биодоступностью, составляющей 90%. Единственным слабым местом в терапии флуконазолом является то, что он активен, главным образом, против *Candida albicans* и *C. tropicalis, C. parapsilosis*, но малоэффективен против *Candida crusei* и *Candida glabrata*, отмечается также высокая активность в отношении *Crypticoccus neoformans, Microsporum spp., Trichophyton spp.*

При локализованном кандидозе слизистой оболочки полости рта показано только местное лечение: обработка пораженных участков слизистой оболочки 0,1% раствором гексетидина (гексорала) или 2% раствором натрия гидрокарбоната. Но при рецидивировании даже локализованного кандидоза слизистой оболочки показано назначение внутрь нистатина по 50 000–100 000 ЕД в сутки в 3 приема или флуконазола из расчета 5–8 мг/кг массы тела однократно в сутки. Длительность курса лечения определяется клинической картиной поражения полости рта, но не менее 1 недели.

При распространенном кандидозе полости рта целесообразно начинать с назначения системного антимикотика – флуконазола из расчета 5–8 мг/кг массы тела однократно в сутки внутрь или, если новорожденный находится дома и у него отсутствуют факторы риска развития тяжелых форм кандидоза, возможно назначение нистатина из расчета 100 000 ЕД на кг массы тела в сутки в 3 приема.

При врожденном кандидозе кожи лечение также преимущественно местное. С этой целью назначают мази или кремы с антимикотиками. Но при сочетании врожденного кандидоза кожи с тяжелым состоянием новорожденного, обусловленным гипоксическим поражением ЦНС, респираторным дистресс-синдромом и другими патологическими состояниями, показано назначение флуконазола из расчета 8–10 мг/кг массы тела однократно в сутки. Длительность курса терапии определяется состоянием новорожденного, в частности выраженностью кожного поражения.

Лечение локализованного приобретенного кандидоза кожи также, главным образом, местное. Наиболее часто применяют мази и кремы. Мази и кремы используют и для обработки кожного покрова полового члена и мошонки у мальчиков и вульвы у девочек при кандидозе половых органов.

Детям с локализованным кандидозом кожи, находящимся в стационаре и имеющим факторы риска развития тяжелых форм висцерального кандидоза, назначают флуконазол внутрь из расчета 5–8 мг/кг массы тела однократно. Длитель-

ность курса антимикотика определяется клинической картиной заболевания. Препарат отменяют через 1–2 дня после исчезновения клинических проявлений кандидоза кожи.

При распространенном кандидозе кожи показано сразу назначение системного антимикотика флуконазола в дозе 8–10 мг/кг массы тела ребенка однократно в сутки. Препарат назначают внутрь, но при нарушении функции ЖКТ возможно внутривенное его использование в той же дозе. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, о чем можно судить по сохраняющимся изменениям на коже и в кожных складках в течение 6–7 дней терапии, показано назначение амфотерицина В в возрастающих дозировках внутривенно 1 раз в 3 дня, так как отсутствие эффекта может быть связано с тем фактом, что приобретенный кандидоз кожи у новорожденных лишь в 60–65% случаев вызывается *C. albicans*, которая чувствительна к флуконазолу. Длительность курса системных антимикотиков, так же как и при локализованном кандидозе кожи, определяется клинической картиной заболевания, но обычно составляет 7–14 дней. Параллельно назначается местная терапия мазями или кремами.

При кандидозном эзофагите назначают флуконазол в дозе 5–8 мг/кг массы тела ребенка однократно. Длительность курса обычно составляет 7 дней, но может быть и более длительной при тяжелом процессе. При тяжелом поражении возможно внутривенное назначение флуконазола в первые 2–3 дня терапии с последующим переходом на пероральный прием препарата.

При нетяжелом кишечном кандидозе возможно использование флуконазола или нистатина. Флуконазол назначают внутрь в суточной дозе 5–8 мг/кг массы однократно в сутки, нистатин – 75 000 –100 000 ЕД/кг в сутки в 3–4 приема. Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но обычно составляет 7–14 дней. У детей группы риска развития тяжелого кандидоза, при кандидозе ЖКТ в сочетании с распространенным кандидозом кожи и/или слизистых оболочек показано назначение флуконазола внутрь в дозе 8–10 мг/кг/сут или внутривенно (первые 3–5 дней). Длительность терапии составляет обычно не менее 2 недель. При неэффективности терапии в течение 7–10 дней, особенно если речь идет о детях, находящихся в стационаре и в первую очередь в отделении реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется перевод на амфотерицин В (или его липосомальную форму), который назначают внутривенно капельно однократно 1 раз в 3–4 дня. Начальная доза препарата составляет 100 Ед/кг, при необходимости доза увеличивается на 50–100 Ед/кг до 250–500 Ед/кг. Одновременно проводят коррекцию нарушений микрофлоры кишечника назначением пробиотиков (примадофилюс, бифидумбактерин, линекс и др.), по показаниям назначают иммунокорригирующую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Калашникова Е.П., Башмакова М.А.* Морфология и микробиология кандидоза новорожденных. Актуальные вопросы медицинской микологии: заболевания, вызванные условно-патогенными грибами. Л., 1987: 111–112.

2. *Самсыгина Г.А., Черкасская Р.С., Джамали Н.* Клостридии диффициле и диарея у детей первого года жизни. Педиатрия. 1991; 6: 15–17.

3. *Буслаева Г.Н.* Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000.

4. *Bruner JP, Elliott JP, Kilbrider HW, et al. Candida* chorioamnionitis diagnosed by amniocentesis with subsequent fetal infection. Am. J. Perinatol. 1986; 3(3): 213–218.

5. *Nichols A, Khong TY, Crowther CA. Candida tropicalis* chorioamnionitis. Am. J. Obstet.Gynecol. 1995; 172(3): 1045–1047.

6. *Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Чечкова О.Б. и др.* Перинатальный кандидоз. Современные подходы к лечению перинатальных инфекций. Матер. симпозиума. М., 1998: 12–15.

7. *Самсыгина Г.А.* Грибы рода *Candida* в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных. Вест. дерматологии. 1997; 4: 46–-50.

8. *Lopez Martinez R, Ruiz-Maldonado R.* Candidias in children with diaper rash. Med. Cutan. Ibero. Lat. Amm. 1982; 10(4): 225–230.

9. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии, диагностика, клиника и лечение. М.: ТРИАДА-Х, 2000: 470.

10. *Rossie K, Guggenheimer J.* Oral candidiases: clinical manifestation, diagnosis and treatment. Pract. Periodontics Aesthet. Dent. 1997; 9 (6): 635–641.

11. *Самсыгина Г.А., Бони Е.Г.* Характеристика биоценоза кишечника у детей первого года жизни, перенесших заболевания в неонатальном периоде. Развитие детей 1-го года жизни в зависимости от характера ранней адаптации в периоде новорожденности. М., 1992: 146–150.

12. *Bonacini M, Young T, Laine L.* The causes of esofhageal symptoms in hyman immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. Arch. intern. med. 1991; 151 (8): 1567–1572.