

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОКОККОВЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Н.У. Таджиева, Б.А. Кадыров, Д.Ф. Раимкулова, З.П. Улимбекова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in children

T.A. Daminov, L.N. Tuychiev, N.U. Tadjiev, B.A. Kadyrov, D.F. Raimkulova, Z.P. Ulimbekova
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Резюме. Дана клинико-эпидемиологическая характеристика 108 больным с пневмококковым гнойным менингитом в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Анализ данных показал, что пневмококковый менингит характеризуется крайне тяжелым течением с отягощающими последствиями и исходами. В последние годы отмечается повышение роли *S. pneumoniae* в этиологической структуре острых гнойных менингитов у детей. Использование современных тест-систем (иммунохроматографический тест *BiaxNOW S.pneumoniae тест*), наряду с бактериологическим методом, существенно улучшает этиологическую расшифровку гнойных менингитов у детей.

Ключевые слова: гнойные менингиты у детей, пневмококковая инфекция, латекс-агглютинация, иммунохроматографический тест.

Введение

Пневмококковые менингиты (ПМ) представляют собой тяжелую, угрожающую жизни инфекцию, отдаленными последствиями которой являются поражение головного мозга и глухота. В Республике Узбекистан исследования, посвященные изучению острых бактериальных гнойных менингитов (ОБГМ), показали, что ПМ по частоте встречаемости занимают второе место после менингококковых [1, 2]. Частота летальных исходов и осложнений ПМ, приводящих к инвалидизации, значительно превышает аналогичные показатели по менингитам другой этиологии [3]. Так, по данным Р.И. Касимовой [1], тяжелое течение ПМ в 43,2% сопровождалось вовлечением в патологический процесс вещества головного мозга, тогда как при менингококковом менингите это составило 28,6%, при менингите, обусловленном гемофильной палочкой типа b, — 30%. Такие исходы при пневмококковых менингитах объясняются свойствами возбудителя и патогенезом заболевания [3, 5, 6].

Трудности идентификации *S. pneumoniae* в спинномозговой жидкости (СМЖ) бактериологическим методом связаны с особенностями возбудителя и положительный результат достигается лишь в 10–30% случаях [3, 6, 7]. Микроскопический метод при окраске по Граму мазков СМЖ является самым доступным, но не может удовлетворить современные требования в связи с небольшой чувствитель-

Abstract. Authors present clinical and epidemiological characterization of the 108 patients with pneumococcal meningitis of the age from 6 months to 14 years old. The data analysis showed that pneumococcal meningitis is characterized with severity and complications. It was also observed that the role of *S. pneumoniae* in etiology of the acute bacterial meningitis has increased for the children in the last years. The use of rapid immunochromatographic test along with cultural methods increases the detection of the etiology of bacterial meningitis in children.

Key words: purulent meningitis in children, pneumococcal infections, latex agglutination test, immunochromatographic test.

ностью и специфичностью, не позволяющими достоверно идентифицировать грам-вариабельные и плеоморфные бактерии [5]. Данный метод рекомендуется использовать в качестве экспресс-метода, наряду с другими методами при этиологической диагностике менингитов. Бактериологический метод остается «золотым стандартом» диагностики бактериальной инфекции и позволяет идентифицировать возбудителей менингита при условии присутствия живых бактерий и правильной доставки проб ликвора в лабораторию, но не всегда возможен вследствие применения антибиотиков на догоспитальном этапе [3–5]. Несмотря на низкую информативность, бактериологический метод до сих пор не потерял своей значимости и является одним из самых трудоемких методов подтверждения природы бактериальных заболеваний. В последние годы для идентификации *S. pneumoniae* широкое распространение получают более чувствительные лабораторные методы, такие как реакция латекс-агглютинации (РЛА), полимеразно-цепная реакция (ПЦР), иммунохроматографический тест (*Biax Now-Streptococcus pneumoniae test*). Самой высокой специфичностью и чувствительностью характеризуются молекулярно-генетические методы, в частности, ПЦР. Преимуществом указанных методов идентификации перед бактериологическим является быстрота получения результата (в течение

нескольких минут и часов), высокая специфичность и чувствительность [3, 4].

Несмотря на имеющиеся данные о свойствах пневмококка, диагностике и патогенезе ПМ, клинико-эпидемиологические особенности различных форм ПМ у детей в Центрально-Азиатском регионе изучены недостаточно.

Цель исследования – дать клинико-эпидемиологическую характеристику гнойных менингитов пневмококковой этиологии у детей.

Материалы и методы

С января 2008 г. по декабрь 2012 г. обследовано 210 детей с гнойным менингитом в возрасте от 6 мес. до 14 лет, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу № 1 г. Ташкента. Для идентификации *S. pneumoniae* из ликвора использовали микроскопический метод, бактериологический посев ликвора на специальные среды, РЛА (Pastorex meningitis, Bio-Rad, Франция) и иммунохроматографический тест (BinaxNOW – Streptococcus pneumoniae Test, США).

Образцы ликвора брали двукратно: в первые часы поступления больного в стационар, затем на 10–11-й дни после первичного забора. Микроскопию ликвора проводили путем окраски метиленовым синим и по Граму. Бактериологический посев ликвора проводили площадкой на чашки Петри с 5% кровяным колумбийским агаром и шоколадным агаром. Идентификацию микробов проводили на основании морфологии колоний, результатов окраски по Граму, чувствительности к оптохину и пробирочного теста лизиса в присутствии 10% дезоксиолатата натрия (Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции и других бактериальных менингитов. Методические указания № 012-3/0069, 2006). Определение чувствительности выделенных возбудителей методом микроразведений в бульоне Мюллера – Хинтона проводилось к следующим препаратам: пенициллину, амоксициллину, ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону, цефазолину, азитромицину, хлорамфениколу, ванкомицину, эритромицину, сульфаметаксозолу, ципрофлоксацину.

РЛА применяли с целью идентификации растворимого антигена *S. pneumoniae* (чувствительность 90–100%, специфичность 100%). Антиген, содержащийся в исследуемом образце ликвора, идентифицировался с использованием латексных частиц, которые покрыты специфичными гомологичными антителами. В присутствии гомологичного антигена латексные частицы агглютинируют, в отсутствие антигена они остаются в виде гомогенной суспензии.

С помощью иммунохроматографического теста BinaxNOW определяли растворимый антиген *S. pneumoniae* в ликворе (чувствительность теста

70–90% и специфичность 80–100%) (Dowell S.F. et al., 2001, Ishida T. et al., 2004). BinaxNOW, в отличие от конкурентных тестов, где обнаруживают капсульный антиген, определяет полисахарид С на стенке клетки-антигена 4 наиболее распространенных серогрупп (6, 14, 19 и 23) [7]. Содержащийся в исследуемом образце антиген *S. pneumoniae* связывается с находящимися на подложке антителами окрашенного конъюгата, и окрашенный комплекс антиген-конъюгат связывается за счет наличия антигена с иммобилизованными на мембране кроличьими антителами к антигену *S. pneumoniae*, формируя окрашенную линию. Иммобилизованные на полоске козы антитела против IgG кролика также связывают окрашенный конъюгат, формируя контрольную линию. Окрашивание развивается в течение 15 мин.

Результаты и обсуждение

Анализ этиологической диагностики гнойных бактериальных менингитов у детей показал, что положительные результаты зависели от методов, применяемых для исследования СМЖ, качества питательных сред, получения антибактериальной терапии на догоспитальном этапе и организации доставки материалов от больных. Так, бактериологическим методом *S. pneumoniae* идентифицирован у 98 (46,6%) из 210 (100%) больных с гнойным менингитом. В РЛА результат был положительным у 102 (85,7%) из 119 (100%) больных, иммунохроматографический тест был положительным у 20 (90,9%) из 22 (100%) детей с гнойным менингитом. Из 210 госпитализированных детей с гнойным менингитом пневмококковая этиология лабораторно подтверждена у 108 (51,4%) больных. РЛА и иммунохроматографический тест были использованы в 2011–2012 гг., что повысило этиологическую расшифровку гнойных менингитов в эти годы. Особый рост заболеваемости пневмококковым менингитом по сравнению с менингококковым отмечался в 2012 г. Так, если пневмококк был идентифицирован у 32 больных, то *N. meningitidis* выделен лишь в одном случае, и не было ни одного случая гнойного менингита, вызванного *Hib*-инфекцией. Снижение заболеваемости детей с гнойными менингитами менингококковой и гемофильной этиологии в последние годы мы связываем с введением в плановую вакцинацию республики иммунизации детей против *Hib*-инфекции, вакцинацией контактных по менингококковой инфекции лиц и плановой иммунизацией военного контингента республики.

Повозрастной анализ больных показал, что дети в возрасте от 6 мес. до 1 года составили 1,8%, от 1 года до 5 лет – 29,7%, от 5 до 14 лет – 68,5%, что является, вероятно, отражением возрастной структуры детей, лечившихся в данном стационаре. У 57,2% больных выявлены заболевания, ставшие первичным очагом пневмококковой инфекции. Так, пневмония отмеча-

лась у 35,1%, сепсис – у 1,8%, средний отит – у 12,0%, синусит – у 8,3% пациентов. Доля пациентов, имеющих неблагоприятный анамнез (черепно-мозговые травмы, многочисленные респираторные заболевания, перенесенный ранее менингит) составила 24,3%. Подавляющее большинство (83,6%) больных поступало на 2-е сутки от начала болезни в отделение реанимации и интенсивной терапии, где лечение продолжалось в среднем $5,2 \pm 1,76$ дней. Сроки госпитализации больных зависели от клинической формы предшествующей очаговой пневмококковой инфекции. Так, острое, бурное начало болезни отмечалось у больных с первичным ПМ и оториногенным менингитом.

Клиника ПМ характеризовалась тяжелым течением: у 83,3% детей ПМ протекал в тяжелой и у 16,7% детей – в крайне тяжелой форме. В 76,3% случаях ПМ начинался остро, с повышения температуры тела, сильных головных болей, рвоты и резкой слабости на фоне ОРВИ (83,2%). Как показано на рисунке, тяжесть была обусловлена выраженным синдромом интоксикации (гипертермия – 98,7%, многократная рвота – 66,2%, сыпь – 2,7%), неврологической симптоматикой (менингеальные симптомы – 100%, патологические рефлексы – 29,6%, очаговая неврологическая симптоматика – 18,6%, судорожный синдром – 37%). Осложнения, которые наблюдались у больных, были представлены в большинстве случаев (72,2%) отеком головного мозга и инфекционно-токсическим шоком. Менингоэнцефалит выявлен у 29,6% больных и преобладал у детей в возрасте до 5 лет. Заболевание отличалось значительной тяжестью – выраженным менингеальным синдромом, стволовой и очаговой симптоматикой, поражением II, VI, VII, XII пар черепно-мозговых нервов, судорожным синдромом. Вторичный менингит/менингоэнцефалит отличался от первичного более тяжелым течением с развитием таких осложнений, как отек головного мозга II–III степени, инфекционно-токсический шок I–II степени, парезы, миокардиты, бурситы.

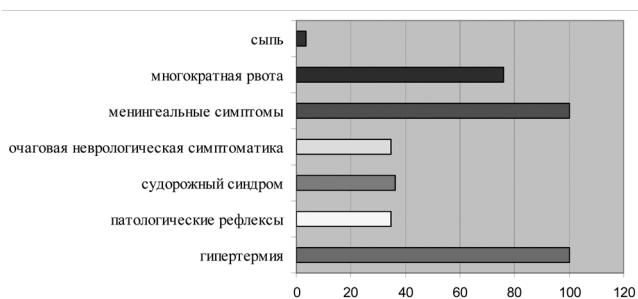


Рис. Клинические проявления пневмококкового менингита в разгар болезни (n = 108)

Известно, что важным фактором развития ПМ является присутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, операционных вмешательств,

наличие ликвореи. Из числа наблюдаемых нами больных лишь у одного больного (0,9%) отмечался рецидивирующий ПМ, который был связан с посттравматической ликвореей. В анамнезе данного больного в течение 5 лет ежегодно, порой дважды в год, отмечались случаи гнойных менингитов, пневмококковой этиологии, обусловленные проникновением возбудителя из верхних дыхательных путей в субарахноидальное пространство.

Изменения в гемограмме, особенно показатели лейкоцитарной формулы, имели прямую зависимость от тяжести болезни и наличия осложнений. Так, уровень лейкоцитов в 91,5% случаев колебался от $14,5$ до $40 \times 10^9/\text{л}$. СОЭ у 53,2% больных повышалось до 25–30 мм/ч, в основном, у детей в возрасте старше 5 лет.

Анализ показателей ликвора показал, что при первичной спинномозговой пункции ликвор вытекал быстрыми каплями, был мутным, имел зеленовато-желтую окраску. Плеоцитоз достигал 5000 и выше в 1 мкл, в 90–100% носил нейтрофильный характер. Показатели уровня белка достигали в среднем $1,49 \pm 0,34$ г/л. При бактериоскопическом исследовании ликвора определялись попарно расположенные диплококки в виде ланцетов. Показатели ликвора при вторичной спинномозговой пункции (через 10–11 дней после первичной пункции) у 93,5% больных указывали на значительную положительную динамику: ликвор был прозрачным, безцветным, цитоз снижался до 20–40 клеток в 1 мкл, в 100% случаев носил лимфоцитарный характер.

Результаты бакпосева мазка из носоглотки 108 больных показали: *S. pneumoniae* выделен в 38,8% случаев, *Staph. aureus* – в 22,8%, *S. pyogenes* – в 2,7% случаев, в 36,3% случаев микрофлора не обнаружена.

Анализ чувствительности выделенных пневмококков из носоглотки и ликвора детей с ПМ к антибиотикам показал, что в 100% случаев высокая чувствительность сохранена к цефотаксиму, клорамфениколу, ванкомицину, цефтриаксону, эритромицину. В 41,6% случаев выявлена умеренная чувствительность к ципрофлоксацину, рифампицину, амоксицилину/клавуланату, цефеперазону и низкая чувствительность к ампициллину, амоксициллину, пенициллину, азитромицину, сульфаметаксозолу в 38,3% случаев.

В комплексной терапии ПМ важнейшее значение имеет антибактериальная терапия. Препаратами выбора были пенициллин, цефотаксим, цефтриаксон, препаратами резерва – ванкомицин, рифампицин, клорамфеникол. Ограничиться одним курсом монотерапии удалось в 11,7% случаев, двумя – в 70,5% случаев, в остальных 17,8% случаев больным проведен повторный курс со сменой антибиотиков.

Как показано в таблице, исходы ПМ зависели от возраста больных. Так, 76,0% больных были выписаны с выздоровлением, гипертензионно-гидроцефальный синдром отмечался в основном у детей в возрасте до 5 лет (2,7%), лобно-мозжечковая атаксия — у 1,8%, астеноневрологический синдром — у 13,1%, симптоматическая эпилепсия — у 1,8%, нейросенсорная тугоухость — у 3,8%, летальный исход наблюдался в 0,8% случаев и был обусловлен гнойным менингоэнцефалитом, осложненным мозговой комой, пневмонией, сепсисом.

Таблица

Исходы пневмококкового менингита у детей в зависимости от возраста

Исходы	Всего (n = 108)		Возраст больных					
			6 мес. — 1 год (n = 2)		1–5 лет (n = 32)		5–14 лет (n = 74)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выздоровление	82	76,0	1		24	75,1	57	77,1
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	3	2,7	1		2	6,2	—	—
Лобно-мозжечковая атаксия	2	1,8	—	—	—	—	2	2,7
Астеноневрологический синдром	14	13,1	—	—	2	6,2	12	16,2
Симптоматическая эпилепсия	2	1,8	—	—	—	—	2	2,7
Нейросенсорная тугоухость	4	3,8	—	—	3	9,3	1	1,3
Летальный исход	1	0,8	—	—	1	3,2	—	—

Таким образом, проведенные исследования указывают, что ПМ на современном этапе остаются наиболее тяжелыми формами ОБГМ. Несмотря на своевременно начатую интенсивную терапию, значительные успехи в совершенствовании этиотропной и патогенетической терапии, отмечался летальный исход, более чем у 20% больных наблюдались остаточные нарушения в психоневрологическом статусе.

Выводы

1. Клиническая картина пневмококкового менингита у детей характеризуется крайне тяжелым течением с отеком головного мозга, инфекционно-токсическим шоком и остается одной из основных инфекционных патологий детского возраста с тяжелыми последствиями и частыми неблагоприятными исходами.

2. Внедрение в клиническую практику современных тест-систем (иммунохроматографический тест — **BinaxNOW S. pneumoniae тест**), наряду с бактериологическим методом, снижает количество этиологически неидентифицированных менингитов и выявляет существенное повышение доли *S. pneumoniae* в этиологической структуре острых гнойных менингитов у детей.

3. Снизить риск возникновения заболевания, частоту развития остаточных явлений и летальность от пневмококкового менингита возможно только с помощью профилактических мер, включающих специфическую вакцинацию детей против пневмококковой инфекции.

Литература

1. Касимова, Р.И. Течение пневмококковых менингитов у детей / Р.И. Касимова // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. — Ташкент, 2008. — № 1. — С. 22–23.
2. Шадманова, Н.А. Возбудители бактериальных менингитов, их носоглоточное носительство, биологические свойства и антибиотикорезистентность: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Шадманова. — Ташкент, 2007. — 21 с.
3. Макинтош, Э.Д. Стратегия лечения и профилактики пневмококкового менингита у детей / Э.Д. Макинтош, О.В. Шамшева, А.Ю. Ртищев // Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 21–28.
4. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II / Р.С. Козлов. — КМАХ. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 24–29.
5. Харит, С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / С.М. Харит. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.
6. Baraff, L.J. Outcomes of bacterial meningitis in children a meta-analysis / L.J. Baraff, S.I. Lee, D.L. Schriger // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — № 12. — P. 389–394.
7. Cetron, N. Chapter 9: Pneumococcal Disease. Meningitis Foundation of America / N. Cetron [et al.]. — www.musa.org/pneumococc.htm

Авторский коллектив:

Даминов Тургунпулат Абидович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор, академик АН РУз; тел.: (99871)232-19-46; e-mail: dr.daminov@mail.ru

Туйчиев Лазиз Нодирович — профессор кафедры инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии, директор УзНИИЭМИЗ МЗ РУз, д.м.н.; тел.: (99871)2433605; e-mail: l.tuychiev@mail.ru

Тажиева Нигора Убайдуллаевна — доцент кафедры инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел. +998911654943, e-mail: nigora1973@list.ru

Кадыров Бахтияр Асадуллаевич — главный врач ГКИБ № 1 г.Ташкента, д.м.н., профессор; тел.: (99871)240-32-66

Раимкулова Дилноза Фархатдиновна — стажер-соискатель кафедры инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии; тел.: (99893)1861869; e-mail: dr.dilnosa@mail.ru

Улимбекова Зухра Пулатовна — заведующая бак. лабораторией ГКИБ № 1; тел.: (99894)6284894