

ПНЕВМОКОККОВЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Астапов А.А., Вареник В.М., Пенязь Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Резюме. Проведен анализ 51 истории болезни детей с пневмококковыми нейроинфекциями, находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 1990 по 2010 гг. На основании исследования выявлено, что в 21-м веке произошла селекция пневмококков, устойчивых к пенициллину и амикацину, что должно учитываться в клинических рекомендациях по терапии. По данным антибиотикограмм, для лечения пневмококковых нейроинфекций нужно использовать цефтриаксон или левомецетин сукцинат для парентерального введения.

Ключевые слова: пневмококк, менингит, менингоэнцефалит, чувствительность к антибиотикам.

Введение. Пневмококковая инфекция, согласно оценкам ВОЗ, продолжает оставаться «одной из основных причин смертности и заболеваемости людей во всем мире». Ежегодно от пневмококковой инфекции в мире умирает более миллиона человек [1].

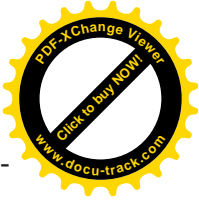
Пневмококковый менингит характеризуется сверхострым началом, тяжелым инфекционным токсикозом с развитием отека головного мозга, гнойного васкулита, воспалительного процесса в оболочках и веществе мозга, что проявляется быстрым нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. Успех лечения гнойных бактериальных менингитов во многом зависит от своевременной диагностики заболевания и адекватного назначения антибактериальных препаратов, при этом этиологическая диагностика менингитов является определяющим фактором успешной антибактериальной терапии [2]. В настоящее время повсеместной проблемой является возрастающая устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам [1]. Основными причинами постоянно возрастающей устойчивости пневмококков исследователи называют неоправданное применение мощных антибиотиков в амбулаторной практике, назначение препаратов без учета спектра антимикробной активности и биологических свойств возбудителя, ошибки в выборе дозировки и продолжительности курса лечения, использование антибиотиков широкого спектра действия для профилактики осложнений при вирусных инфекциях [3].

Источником инфекции являются больные и носители (от 25 до 50% детей дошкольного возраста и 20–25% взрослых лиц). Основной путь передачи — воздушно-капельный, но может быть и контактный. Входными воротами для пневмококка является слизистая оболочка носоглотки [4]. Пневмококки проникают в оболочки мозга в основном гематогенным путем [5]. Развитие пневмококкового менингита мало чем отличается от развития первичных менингитов. Пневмококковый менингит может возникать и как следствие пневмонии, отита, синуситов, бактериального эндокардита и других воспалительных процессов, вызванных пневмококком. В отличие от менингококкового менингита и других гнойных менингитов для пневмококковой инфекции характерно значительное разнообразие путей проникновения возбудителя в мозговые оболочки [6].

В зависимости от механизма развития вторичных пневмококковых гнойных менингитов их можно разделить на три группы: а) контактные, б) метастатические, в) посттравматические. Вторичные пневмококковые менингиты часто возникают повторно. Если причину развития пневмококкового менингита не находят, то тогда говорят о первичном пневмококковом менингите.

Пневмококковый менингит по распространенности стоит на втором месте после менингококкового, и частота его составляет 12–33% от таковой всех гнойных менингитов [6].

Наблюдаются следующие клинические формы пневмококкового поражения оболочек и вещества головного мозга: гнойный менингит с острым и затяжным течением, менингоэнцефалит, пнев-



мококцемия и менингит с лимфоцитарным плеоцитозом [7]. Пневмококковый менингит следует включать при наличии у пациентов в анамнезе пневмоний.

Клиническая картина пневмококкового менингита сходна с клиникой менингококкового, но отличается более тяжелым течением с ранним присоединением энцефалитической симптоматики и развитием менингоэнцефалита. Уже в первые дни заболевания отмечается нарушение сознания, очаговые симптомы, патологические рефлексы. Возникают парезы, параличи, поражения черепных нервов (чаще глазодвигательных — III пара). Раннее появление очаговых симптомов, иногда на 1–2-й день заболевания, отличает пневмококковый менингит от менингококкового.

В общем анализе крови (ОАК) выявляются лейкоцитоз, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов со сдвигом влево, анэозинофилия, увеличение СОЭ. В то время как нормоцитоз и тем более лейкопения — прогностически неблагоприятные признаки течения заболевания [6].

При люмбальной пункции ликвор вытекает под повышенным давлением и часто с зеленоватым оттенком. В ликворе пропорционально цитозу увеличено содержание белка, цитоз — более $1000 \cdot 10^6/\text{л}$, в основном за счет нейтрофильных гранулоцитов. В первые дни заболевания может быть снижено содержание глюкозы в ликворе.

Характерной особенностью пневмококкового менингита является склонность к затяжному, рецидивирующему течению. При затяжной форме часто наблюдается подострое начало, длительное волнообразное течение. В значительной мере это связано с поздней диагностикой и вследствие этого дефектами терапии.

У 30% больных проникновение пневмококка в ЦНС вызывает менингоэнцефалит, что в значительной мере определяет тяжесть заболевания и увеличивает частоту летальных исходов.

У некоторых больных пневмококковый менингит имеет отклонения от типичного течения. Так, Н.В. Бондарева с соавторами (1985) наблюдали больных пневмококковым менингитом с преобладанием лимфоцитов в ликворе [7]. У всех больных менингит возникал первично и протекал в среднетяжелой форме, но из ликвора был выделен пневмококк.

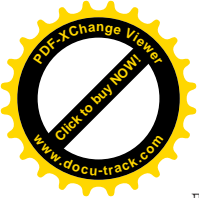
При пневмококковых нейроинфекциях наблюдается самая высокая летальность в группе гнойных менингитов — 51–64% [3].

Таким образом, для менингита пневмококковой этиологии более характерным является: более старший возраст больных; наличие предшествующей патологии ЦНС; более тяжелое и бурное течение заболевания; высокая вероятность неблагоприятного исхода; изменения ЦСЖ, включающие: цитоз, превышающий 1000 клеток в 1 мкл (70,0% больных); удельный вес нейтрофилов, превышающий 80% (80,0% больных); уровень белка, превышающий 1 г/л (80,0% заболевших) [8].

Резистентность пневмококков к пенициллину в настоящее время возрастает, в странах Европы частота выделения пенициллинорезистентных пневмококков колеблется от 4 до 62% [9, 10]. Часто такие штаммы устойчивы и к другим антибактериальным препаратам — макролидам, тетрациклину, хлорамфениколу, сульфаниламидам, — однако сохраняют высокую чувствительность к цефалоспорином 3-го поколения [10]. Поэтому препаратами выбора при пневмококковом менингите являются цефалоспорины 3-го поколения и левомецетин. Длительность антибактериальной терапии обычно составляет 10–14 дней, а при гладком течении — 7–10 дней [6].

Целью настоящего исследования являлось изучение уровня чувствительности *Str. pneumoniae* к антибиотикам различных групп за 10 лет в конце XX и в начале XXI века (1991–2000 и 2001–2010 гг.) и оценка эффективности лечения в зависимости от стартовых антибиотиков.

Материалы и методы. Проведен анализ 51 истории болезни детей с нейроинфекциями пневмококковой этиологии, находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска, за 20 лет (1991–2010 гг.). У всех больных диагноз был подтвержден выделением *Str. pneumoniae* из ликвора или крови. В 1991–2000 гг. (1-я группа) пневмококковая этиология острого бактериального менингита выявлена у 19 больных, а в 2001–2010 гг. (2-я группа) — у 32 больных. Наиболее достоверным лабораторным методом подтверждения этиологии заболевания остается бактериологический. В наблюдениях также проводили бактериоскопическое исследование мазков ликвора и «толстой капли» крови, окрашенных по Граму, выделение и идентификацию культур возбудителя из ликвора и крови общепринятыми методами, определяли чувствительность выделенных штаммов *Str. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, осуществляли общепринятые лабораторные исследования. Полученные результаты обработаны статистически.



Результаты. В ходе исследования был проведен анализ клинического течения, лабораторной диагностики, чувствительности пневмококков к антибиотикам и эффективности стартового лечения. Также сравнивали заболеваемость и летальность за последние 10 лет прошлого века и 10 лет нынешнего века.

Под наблюдением находился 51 ребенок, из них 19, которые заболели в прошлом веке и 32 — в нынешнем. Распределение пациентов по возрасту и годам наблюдения представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика обследованных пациентов

Годы	Распределение по возрасту					Всего
	до года	1–3 года	3,1–7 лет	7,1–14 лет	>14 лет	
1991–2000	4 21,1 ± 9,6%	4 21,1 ± 9,6%	3 15,8 ± 8,6%	7 36,8 ± 11,4%	1 5,2 ± 5,2%	19 100%
2001–2010	6 18,8 ± 6,9%	13 40,5 ± 8,7%	6 18,8 ± 6,9%	1 3,1 ± 3,1%	6 18,8 ± 6,9%	32 100%
Всего	10 19,6 ± 5,6%	17 33,4 ± 6,6%	9 17,6 ± 5,3%	8 15,7 ± 5,1%	7 13,7 ± 4,8%	51 100%

Как можно отметить из полученных данных, в 1991–2000 гг. достоверно чаще болели дети в возрасте от 7,1 до 14 лет ($p < 0,01$) по сравнению с детьми в 2001–2010 гг. Наибольшая заболеваемость пневмококковой нейроинфекцией наблюдается у детей до 3-х лет — в первой группе 42,2% и во второй — 59,3%, т.е. практически половина наблюдавшихся больных. Заболеваемость в первом десятилетии 21 века практически в 2 раза превышала заболеваемость в конце 20 века, что может быть связано с улучшением лабораторной диагностики или истинным ростом заболеваемости. При анализе половой принадлежности больных установлено, что достоверно чаще болели мальчики ($66,7 \pm 6,6\%$) по сравнению с девочками ($33,3 \pm 6,6\%$). Также выявлено, что летом дети реже болели пневмококковыми нейроинфекциями.

При анализе сроков поступления в стационар выявлено, что каждый третий больной ребенок был госпитализирован в 1 сутки от начала заболевания, что свидетельствует об остроте развития патологического процесса и наличии клинических показаний для госпитализации в стационар. Однако в инфекционную больницу на 3–5 сутки поступало практически такое же количество больных с запущенным патологическим процессом (32,7%).

Нами проведен анализ гематологических сдвигов при пневмококковых инфекциях в зависимости от возрастных показателей.

Таблица 2 — Показатели общего анализа крови при пневмококковых нейроинфекциях

	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Палочкоядерные	Сегментоядерные	СОЭ, мм/ч
Норма	8 15,7 ± 5,1%	4 7,8 ± 3,8%	40 78,4 ± 5,8%	16 31,4 ± 6,5%
< нормы	1 2,0 ± 2,0%	—	8 15,7 ± 5,1%	—
> нормы	42 82,3 ± 5,3%	47* 92,2 ± 3,8%	3 5,9 ± 3,3%	35 68,6 ± 6,5%
Всего	51 100%	51 100%	51 100%	51 100%

Примечание — * — у 4 детей наблюдались юные формы лейкоцитов

Изменения со стороны общего ОАК были разнонаправленные, но следует выделить лейкоцитоз ($82,3 \pm 5,3\%$), палочкоядерный сдвиг ($92,2 \pm 3,8\%$) и увеличенное СОЭ ($68,6 \pm 6,5\%$). Однако содержание лейкоцитов у каждого 7-го больного было в пределах нормы, а у каждого 3-го были нормальные показатели СОЭ.

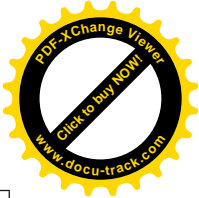
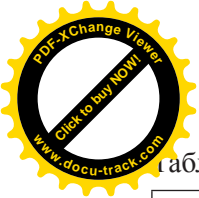


Таблица 3 — Показатели ликвора при пневмококковых нейроинфекциях

Цитоз, 10 ⁶ /л		Нейтрофилы, %		Белок, г/л		Глюкоза, ммоль/л/час	
Норма	1 2,1 ± 2,1%	Норма	—	< 0,3	7 14,3 ± 5,0%	< 2,5	19 39,6 ± 7,1%
11-1000	16 33,3 ± 6,8%	< 50	2 4,2 ± 2,9%	0,3-1,0	18 36,7 ± 6,9%	2,5-3,5	13 27,1 ± 6,4%
>1000	31 64,6 ± 6,9%	>50	46 95,8 ± 2,9%	>1,0	24 49,0 ± 7,1%	>3,5	16 33,3 ± 6,8%
Всего	48* 100%	Всего	48* 100%	Всего	49 100%	Всего	48 100%**

Примечания:

* — получен детрит и клетки не дифференцируются;

** — у 1 ребенка глюкоза не определялась

Цитоз в ликворе превышал 1000*10⁶/л у 64,6 ± 6,9% больных и в 95,8 ± 2,9% случаев преобладали нейтрофильные клетки.

При исследовании ликвора у 33,3 ± 6,8%, т.е. практически у каждого 3-го больного, клеток в ликворе было меньше 1000*10⁶/л, что не представляло возможности во время пункции определить характер гнойного или серозного ликвора и у 2 больных (4,2 ± 2,9%) содержание сегментоядерных клеток в ликворе было меньше 50%, что не позволяло даже после люмбальной пункции определять характер менингита и только после бактериологического исследования уточнялась этиология менингита.

Содержание белка больше 0,3 г/л было у 85,7 ± 5,0% больных, но у 7 (14,3 ± 5,0%) было в пределах нормы. Разнонаправленные изменения отмечались и в содержании глюкозы в спинномозговой жидкости: у 13 (27,1 ± 6,4%) уровень глюкозы в пределах нормы, у 16 (33,3 ± 6,8%) — повышен и у 19 (39,6 ± 7,1%) — снижен. Снижение глюкозы в ликворе создает определенные трудности в дифференциальной диагностике с менингитом туберкулезной этиологии, особенно при лимфоцитарном цитозе.

Таким образом, общеклиническое исследование ликвора подтверждает диагноз гнойного менингита, но не может уточнить этиологию заболевания.

Микробиологическое обследование больных проводилось по программе диагностики генерализованных форм менингококковой инфекции с исследованием «толстой капли» крови для обнаружения диплококков в ликворе и/или крови с помощью бактериоскопии и бактериологического исследования больных детей.

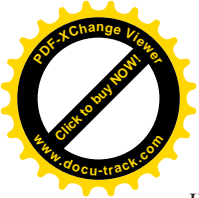
При бактериоскопии обнаруживались грамположительные диплококки, в отличие от грамотрицательных менингококков. Данные микробиологического обследования больных детей с пневмококковой нейроинфекцией приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Диагностика пневмококковой нейроинфекции у детей

Годы	Ликвор				Кровь			
	Бактериологически		Бактериоскопически		Бактериологически		«Толстая капля» крови на менингококк	
	Иссл-но образцов	+	Иссл-но образцов	+	Иссл-но образцов	+	Иссл-но образцов	+
1991–2000	19	15 78,9 ± 9,6%	19	11 57,9 ± 11,6%	19	11 57,9 ± 11,6%	19	7 36,8 ± 11,4%
2001–2010	30	22 73,3 ± 8,1%	30	22 73,3 ± 8,1%	32	22 68,8 ± 8,2%	32	18 56,3 ± 8,8%
Всего	49*	37 75,5 ± 6,1%	49*	33 67,3 ± 6,7%	51	33 64,7 ± 6,7%	51	25 49 ± 7,0%

Примечание — * — 2 ребенка не пунктировано

Как можно отметить из приведенных данных, при бактериоскопии ликвора у 67,3 ± 6,7% больных детей обнаруживались диплококки и несколько реже возбудители обнаруживались в «толстой капли» крови — 49,0 ± 7,0%.



Однако «золотым» стандартом диагностики пневмококковой нейроинфекции является выделение пневмококка из ликвора и/или крови, что позволяет не только достоверно подтвердить диагноз, но и определить чувствительность возбудителя для последующей коррекции этиотропного лечения.

Как можно отметить из приведенных данных, бактериологическое исследование было более информативным, чем бактериоскопия. Это и понятно, так как не всегда количество возбудителей в крови или ликворе может достаточным для проведения и получения успешного результата бактериоскопии. Так, при бактериологическом исследовании ликвора пневмококк выделен у 37 (75,5 ± 6,1%) больных из 49, а крови — у 33 (64,7 ± 6,7%) из 51 обследованного больного ребенка. Полученные данные подтверждают гипотезу, что в патогенезе пневмококковых нейроинфекций играет роль гематогенное распространение пневмококка.

В двух средах (ликворе и крови) бактериоскопически возбудитель обнаруживался у 16 (31,4%) больных детей, а выделился одновременно из ликвора и крови у 21 (41,2%) больного ребенка.

Диагноз пневмококковой нейроинфекции был подтвержден бактериологически у всех больных, что позволило с учетом клинических данных выделить следующие клинические формы болезни (таблица 5).

Таблица 5 — Клинические формы пневмококковых нейроинфекций (1991–2010)

Клинические формы заболеваний	Возраст					всего
	до года	1–3 года	3,1–7 лет	7,1–14 лет	старше 14 лет	
Менингит	1 2,0 ± 2,0%	6 11,8 ± 4,5%	4 7,8 ± 3,8%	2 3,9 ± 2,7%	4 7,8 ± 3,8%	17 33,3 ± 6,6%
Менингоэнцефалит	7 13,7 ± 4,8%	9 17,6 ± 5,3%	5 9,8 ± 4,2%	6 11,8 ± 4,5%	3 5,9 ± 3,3%	30 58,9 ± 6,9%
Септицемия	2 3,9 ± 2,7%	2 3,9 ± 2,7%	—	—	—	4 7,8 ± 3,8%

Как можно отметить из приведенных данных, пневмококковые нейроинфекции достоверно чаще протекали в виде менингоэнцефалита ($p < 0,05$) у детей до 3 лет, а также в общей выборке обследованных больных ($p < 0,01$). Следует отметить, что у 2 больных была только сыпь на кожных покровах без изменений со стороны ликвора.

При анализе эффективности лечения установлено, что за 1991–2000 гг. умерло 4 больных, что составило 21,1 ± 9,4%, в то время как за 2001–2010 гг. не было ни одного летального исхода.

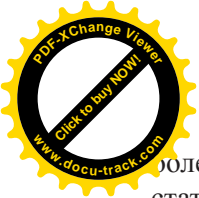
Для выяснения причины таких неблагоприятных исходов нами проанализирована чувствительность пневмококков к антибиотикам. В 1991–2000 гг. из 15 выделенных пневмококков из ликвора и/или крови 11 (73,3%) были чувствительны к пенициллину, а 4 (26,7%) уже в 1999–2000 гг. были устойчивы к данному антибиотику, 90% культур были чувствительны к цефтриаксону и ампициллину. Установлено, что в 2000–2010 гг. к левомецетину были чувствительны 100% выделенных культур, 93,3% — к цефтриаксону, 91,7% — к цефуроксиму, 93,3% — к меронему, 91,8% — к цефотаксиму, к пенициллину — только 12,5%, амикацину — 6,2%.

При анализе стартового этиотропного лечения в последнее десятилетие 20-го века было выявлено, что в 81,3% случаев назначался пенициллин самостоятельно или в комбинации с другими антибиотиками, при этом более чем в 50% случаев приходилось проводить смену антибактериальной терапии.

В 21-м веке перешли на схему лечения с использованием цефалоспоринов, так как прогрессивно нарастала резистентность к пенициллину (87,5% устойчивых штаммов).

В 21-м веке только одному (3,2%) больному был назначен пенициллин и, скорее всего, по инерции, а в 90,4% случаев в виде моно- или комбинированной терапии назначались цефалоспорины 3-го поколения. Чаще всего использовали монотерапию с использованием цефтриаксона (56,3%), т.е. каждому второму ребенку.

Заключение. Проведенное исследование показало, что пневмококковые нейроинфекции продолжают оставаться наиболее тяжелыми формами бактериальных гнойных менингитов. Несмотря на своевременную диагностику, значительные успехи в этиотропной и патогенетической терапии



более чем у трети переболевших наблюдаются остаточные нарушения в психо-неврологическом статусе. Снизить риск возникновения заболевания способны профилактические меры, включающие специфическую вакцинацию от пневмококковой инфекции детей из группы риска.

Выводы:

1. В последние 10 лет количество больных с пневмококковыми нейроинфекциями увеличилось практически в 2 раза, что может быть связано с улучшением лабораторной диагностики или истинным ростом заболеваемости.
2. Половина (50,3%) случаев заболеваний приходится на возраст до 3 лет, чаще у мальчиков.
3. Пневмококковые нейроинфекции протекают достоверно чаще в виде менингоэнцефалита ($58,9 \pm 6,9\%$).
4. Для диагностики пневмококковой нейроинфекции микробиологическое исследование высокоинформативно, но должно быть комплексным с исследованием ликвора и крови.
5. В последние годы произошла селекция пневмококков, устойчивых к пенициллину (87,5%) и амикацину (93,8%), что должно учитываться в клинических рекомендациях по лечению больных с пневмококковыми нейроинфекциями.
6. Своевременная смена стартовой антибактериальной терапии с учетом чувствительности и других возбудителей гнойных менингитов привели к ликвидации летальности от пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов в 21-м веке.

Литература

1. Пневмококковая инфекция и её профилактика: пособие для практич. врачей / С.М. Харит [и др.]. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.
2. Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней / И.А. Карпов [и др.]. // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2006. — № 3. — С. 217–242.
3. Белошицкий, Г.В. Лекарственная устойчивость пневмококков, выделенных из спинномозговой жидкости и крови больных менингитами / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2006. — №3. — С. 32–35.
4. Богадельников, И.В. Первичные гнойные менингиты у детей: Клінічні лекції / И.В. Богадельников // Здоровье ребенка. — 2009. — № 2. — С. 1–4.
5. Покровский, В.И. Гнойные менингиты (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Покровский. — М., 1966. — 32 с.
6. Кудин, А.П. Бактериальные менингиты у детей: учеб. пособие / А.П. Кудин, А.А. Астапов, Г.В. Барановская. — Минск: БГМУ, 2003. — 48 с.
7. Некоторые особенности пневмококкового менингита / Н.В. Бондарева [и др.] // Сов. мед. — 1985. — № 6. — С. 104–107.
8. Носительство *Strep. pneumoniae* у детей / В.В. Скворцова [и др.] // Журн. охраны материнства и детства. — 2006. — № 1. — С. 115–118.
9. The prevalence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta / J. Hoffman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 481–486.
10. Resistance to penicillin and cephalosporin and mostly from server pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain / R. Pillars [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 474–480.

Поступила 03.08.2011

CHILDREN PNEUMOCOCCAL NEUROINFECTION: PROSPECTS FOR TREATMENT

Astapov A.A., Varenik V.M., Peniaz T.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

An analysis of 51 case histories of children with pneumococcal neuroinfection treated in Municipal Children Infectious Diseases Hospital in Minsk from 1990 to 2010 has been conducted. Based on the research it was revealed that in the 21st century there was a selection of pneumococci resistant to penicillin and amikacin, which should be considered in clinical recommendations for therapy. According to antibiotics ceftriaxone or chloramphenicol succinat should be applied for the treatment of pneumococcal neuroinfections in parenteral administration.

Keywords: pneumococcus, meningitis, meningoencephalitis, sensitivity to antibiotics.