

А. А. Ластовка

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ В У ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлена клинико-лабораторная характеристика менингитов / менингоэнцефалитов у детей до 1 года, вызванных стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*). Клиническая картина в начале заболевания характеризовалась преобладанием неспецифических симптомов, что в ряде случаев затрудняло раннюю диагностику. В течение заболевания менингеальные симптомы были положительными только у 74,5 % детей, у 3 пациентов (6,4 %) по результатам первого биохимического анализа ликвора отсутствовали воспалительные изменения. В общем анализе крови при поступлении в стационар наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (медиана незрелых форм нейтрофилов 10 %, интерквартильный размах 4–18 %) на фоне отсутствия лейкоцитоза (медиана $6,6 \cdot 10^9/\text{л}$, интерквартильный размах – $3,2\text{--}10,9 \cdot 10^9/\text{л}$) и невыраженного повышения С-реактивного белка (медиана 27,5 мг/л, интерквартильный размах – 10–73,5 мг/л).

Неблагоприятный исход заболевания наблюдался в 53,2 % случаев, при этом 3 детей (6,4 %) умерли в остром периоде заболевания, у 4 детей был летальный исход, связанный с неврологическими последствиями перенесенной нейроинфекции в течение последующих 3 лет после выписки из стационара, остальные 38,3 % пациентов с неблагоприятным исходом заболевания имели стойкие тяжелые неврологические нарушения.

Ключевые слова: стрептококк группы В, *Streptococcus agalactiae*, нейроинфекция, менингит, менингоэнцефалит, дети до 1 года.

А. А. Lastovka

CLINICO-LABORATORY FEATURES OF NEUROINFECTION CAUSED BY GROUP B STREPTOCOCCUS IN INFANTS

The article presents clinico-laboratory characteristics of meningitis / meningoencephalitis caused by Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*) in infants. Nonspecific symptoms were predominant at the onset of the disease and as a result it was hard to diagnose the neuroinfection in some cases. The meningeal symptoms were revealed in 74,5 % of cases during the course of the disease and only 3 patients (6,4 %) had cytosis according to the first cerebrospinal fluid analysis. On admission, blood test revealed increased level of immature neutrophils (Median 10 %, interquartile range 4–18 %) without elevation of leucocytes (Median $6,6 \cdot 10^9/\text{L}$, interquartile range – $3,2\text{--}10,9 \cdot 10^9/\text{L}$), a slight growth in C-reactive protein (Median 27,5 mg/L, interquartile range – 10–73,5 mg/L).

Unfavorable outcomes of the disease were observed in 53,2 % of cases, 6,4 % of them (3 patients) died during hospitalization and 8,5 % (4 children) died of neurological consequences because of neuroinfection during 3 years after discharge from the hospital. Other patients (38,3 %) had severe neurological consequences.

Keywords: Group B *Streptococcus*, *Streptococcus agalactiae*, neuroinfection, meningitis, meningoencephalitis, infant.

Стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*) является одним из возбудителей нейроинфекций и сепсиса у детей до 1 года [1, 2]. На его долю приходится 58 % неонатальных менингитов [3]. В зависимости от возраста ребенка на момент манифестации заболевания выделяют инфекцию, вызванную стрептококком группы В, с ранним и поздним началом [4, 5]. Инфекция с ранним началом реализуется в первую неделю жизни ребенка, поздняя – с 7 дней до трехмесячного возраста пациента. Развитие заболевания после 3 месяцев жизни ребенка расценивают как очень позднее начало инфекции [1]. Клиническая форма нейроинфекции больше характерна для позднего и очень позднего начала заболе-

вания и развивается в 25–30 % случаев инвазивной инфекции, вызванной стрептококком группы В. Инфекция с ранним началом чаще протекает в форме септицемии (60 % случаев) и пневмонии (30 %), реже менингита (10 %) [6].

Цель работы охарактеризовать клинико-лабораторную картину менингитов/ менингоэнцефалитов, вызванных стрептококком группы В, у детей до 1 года.

Материалы и методы. Нами были проанализированы 47 медицинских карт стационарного пациента (форма №003/у) детей, перенесших стрептококк группы В нейроинфекции в возрасте до 1 года за период с 2000 по 2016 гг. Этиология заболевания подтверждалась выделением стрептококка из крови

и/или ликвора пациентов. Работа проводилась на базе архивов УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», УЗ «3-я городская детская клиническая больница», УЗ «Городской родильный дом №2», РНПЦ «Мать и дитя». Статистический анализ данных проводился с использованием Microsoft Excel (Microsoft®, США), статистических пакетов STATISTICA v.10.0 (StatSoft, США) и SPSS v.19.0 (IBM Company, США).

Результаты и обсуждение. По половой принадлежности в исследованной группе было 25 мальчиков (53,2 %) и 22 девочки (46,8 %). Медиана (Me) возраста составила 23 дня (интерквартильный размах (ИКР) – 16,5–30 дней). Медиана длительности госпитализации была 35 дней (ИКР – 28–47 дней), длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии – 18 дней (ИКР – 8–27 дней). У 18 детей (38,3 %) заболевание протекало в форме менингита, у 8 пациентов (17 %) – в форме менингоэнцефалита, у остальных наблюдалось сочетание сепсиса с менингитом (6 человек) или менингоэнцефалитом (15 детей). В большинстве случаев (85,1 %) наблюдалась поздняя манифестация заболевания, раннее начало инфекции было у 5 пациентов (10,6 %), у 2 детей (4,3 %) инфекция реализовалась в возрасте 4 и 8 месяцев соответственно. Средами выделения *Streptococcus agalactiae* из организма пациентов были ликвор (61,7 %), кровь (10,6 %), в 27,7 % случаев микроорганизм одновременно выделялся из крови и ликвора.

В первые сутки заболевания в стационар поступило 34 пациента (72,3 %), во вторые – 7 детей (15 %), в остальных случаях (12,7 %) дети поступали на 4–6 сутки заболевания. Повышение температуры выше 37 °С в дебюте заболевания было зарегистрировано у 43 детей (91,5 %), при этом медиана температуры тела в начале болезни у лихорадящих пациентов составила 38,6 °С (ИКР – 38,3–39,0 °С); у 2 детей (4,3 %), поступивших в крайне тяжелом состоянии, наблюдалась гипотермия, в 2 случаях температура тела в дебюте заболевания не повышалась. Другими жалобами родителей на момент госпитализации были снижение аппетита ребенка вплоть до отказа от еды (55,3 %), сонливость (42,6 %), беспокойство (32 %), стонущее дыхание (21,3 %), рвота и срыгивание (19,1 %), у 2 пациентов до госпитализации в стационар были судороги (4,3 %), у 1 ребенка наблюдалась очаговая симптоматика в виде аннотокории (2,1 %).

Большинство пациентов (83 %) поступили в стационар в тяжелом состоянии, у 2 детей (4,2 %) состояние было расценено как терминальное. Менингеальные симптомы при поступлении были положительными только у 64 % детей, у 11 % пациентов они были расценены как сомнительные, в 25 % случаев не выявлялись. В динамике заболевания симптомы раздражения мозговых оболочек наблюдались лишь у 74,5 % детей, причем у большинства из них (68,5 %) они были зарегистрированы уже в 1 день заболевания, у 22,8 % пациентов – на 2 день, у остальных детей (8,7 %) были выявлены на 3–5 день болезни.

Судорожный синдром в процессе развития заболевания был зарегистрирован у 21 ребенка (44,7 %), у 3 детей (6,4 %) отмечалась судорожная готовность.

Другие клинические проявления инфекции при поступлении в стационар отражены на рисунке.

Как можно отметить на рисунке, в клинической картине заболевания на первый план выходили неспецифические симптомы. Это обусловлено возрастом пациентов, преобладанием у детей в данный возрастной период общего реагирования организма на инфекцию над местным в силу незрелости иммунной системы. Данная особенность очень коварна в случае развития тяжелых заболеваний.

В 36,2 % случаев у детей были показания к интубации с последующим проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Медиана длительности нахождения на ИВЛ у них составила 7 дней (ИКР – 4–11 дней).

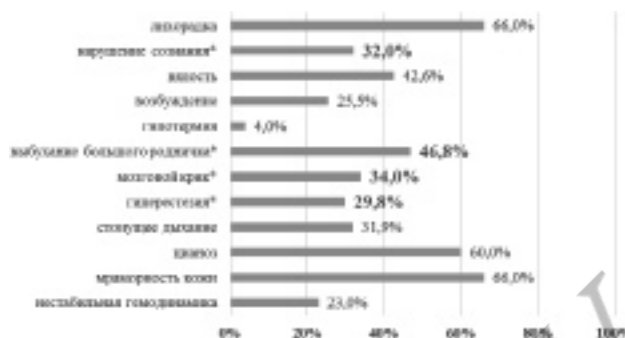


Рисунок. Клинические проявления стрептококка группы В нейроинфекций у детей до 1 года при поступлении в стационар

Показатели гемограммы и результаты биохимического исследования ликвора при поступлении в стационар указаны в табл. 1 и 2. При оценке нормальности показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. Закону нормального распределения отвечали такие показатели, как уровень эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов и моноцитов; их данные представлены в виде $M \pm s$. Для остальных показателей с отличным от нормального распределением указаны Me (интерквартильный размах).

Таблица 1. Показатели гемограммы детей с нейроинфекциями, вызванными стрептококком группы В, при поступлении в стационар

Показатель	Число обследованных детей	Me (ИКР)	$M \pm s$
Эритроциты, $10^{12}/л$	47	–	$4,4 \pm 1,0$
Гемоглобин, г/л	47	–	$143,1 \pm 36,3$
Лейкоциты, $10^9/л$	47	6,6 (3,2–10,9)	–
Тромбоциты $10^9/л$	46	279 (216–380)	–
Незрелые нейтрофилы, %	47	10 (4–18)	–
Зрелые нейтрофилы, %	47	31 (20–46)	–
Лимфоциты, %	47	–	$46,4 \pm 19,5$
Моноциты, %	47	–	$6,0 \pm 3,2$
СОЭ, мм/ч	42	6,5 (3–13)	–
Лактат, ммоль/л	22	4,5 (3,2–5,5)	–
СРБ, мг/л	34	27,5 (10,0–73,5)	–

Таблица 2. Показатели ликворограммы детей с нейроинфекциями, вызванными стрептококком группы В, при поступлении в стационар

Показатель	Число обследованных детей*	Me (ИКР)
Цитоз, $10^6/л$	44	1963 (793–7224)
Белок, г/л	41	1,65 (1,32–1,82)
Глюкоза, ммоль/л	39	1,3 (0,5–2,0)

* У троих пациентов при поступлении в стационар наблюдалось нормальное количество лейкоцитов в спинномозговой жидкости.

В общем анализе крови детей наблюдался относительный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (Me незрелых форм нейтрофилов 10 %, ИКР 4–18 %), в сочетании с нормальным уровнем лейкоцитов (Me $6,6 \cdot 10^9/л$, ИКР – 3,2–10,9 $\cdot 10^9/л$); при исследовании кислотно-основного состояния крови выявлялось повышение уровня лактата (Me 4,5 ммоль/л, ИКР – 3,2–5,5 ммоль/л), а в биохимическом анализе крови был повышен С-реактивный белок (СРБ)

(Ме 27,5 мг/л, ИКР – 10–73,5 мг/л). Характер ликвора был гнойным, цитоз колебался от двух- до трехзначных цифр (Ме $1963 \cdot 10^6$ /л, ИКР – $793-7224 \cdot 10^6$ /л), уровень глюкозы был снижен, а белка – повышен, что характерно для бактериальных менингитов. У 3 детей (6,4 %) при поступлении в стационар ликвор был без воспалительных изменений.

За время госпитализации дети получили 5 (ИКР 4–7) антибактериальных препаратов, медиана общей длительности антибактериальной терапии составила 33 дня (ИКР 25–48 дней). 30 детей (63,8 %) получили первую дозу антибиотика в 1 сутки заболевания. Стартовой схемой лечения в 16 случаях (34 %) была комбинация меропенема с ванкомицином, у 7 детей использовались цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон), у 8 – сочетание цефалоспоринов 3 поколения с ванкомицином. Другими антибактериальными препаратами были защищенные пенициллины и цефалоспорины, аминогликозиды.

Из 47 детей у 23,4 % заболевание закончилось выздоровлением, 23,4 % пациентов имели минимальные неврологические изменения на момент выписки, которые впоследствии купировались. Неблагоприятный исход заболевания наблюдался в 53,2 % случаев, при этом 3 детей (6,4 %) умерли в остром периоде на 1, 3 и 18 сутки от начала заболевания (госпитализация в 1, 2 и 1 день болезни соответственно), у 4 детей был летальный исход, связанный с неврологическими последствиями перенесенной нейроинфекции в течение последующих 3 лет после выписки из стационара, остальные 38,3 % пациентов с неблагоприятным исходом заболевания имели стойкие тяжелые неврологические нарушения.

Таким образом, нейроинфекции, вызванные стрептококком группы В у детей до года характеризуются тяжелым течением. На это указывает длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (медиана 18 дней, ИКР 8–27 дней), необходимость проведения ИВЛ (36,2 % случаев), длительность антибактериальной терапии (медиана 33 дня, ИКР 25–48 дней), длительность госпитализации (медиана 35 дней, ИКР – 28–47 дней) и частота неблагоприятных исходов заболевания (53,2 % случаев; летальность в остром периоде – 6,4 % случаев, летальность, связанная с тяжелыми неврологическими последствиями заболевания в последующие 3 года после выписки из стационара – 8,5 % случаев).

Клиническая картина инфекции характеризуется преобладанием неспецифических проявлений над специфически-

ми для нейроинфекции симптомами, что затрудняет диагностику и приводит к поздней госпитализации и отсроченному старту антибактериальной терапии. Так, в 1 сутки от начала заболевания было госпитализировано 34 (72,3 %) ребенка, и только 63,8 % детей получали антибактериальные препараты с 1 дня болезни.

В общем анализе крови детей в дебюте заболевания был характерен относительный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (Ме незрелых форм нейтрофилов 10 %, ИКР 4–18 %). В биохимическом анализе крови выявлялось повышение уровня С-реактивного белка (Ме 27,5 мг/л, ИКР – 10–73,5 мг/л). При исследовании кислотно-основного состояния наблюдалось повышение лактата (Ме 4,5 ммоль/л, ИКР – 3,2–5,5 ммоль/л). Отличительной особенностью являлось отсутствие лейкоцитоза в общем анализе крови при поступлении в стационар (Ме $6,6 \cdot 10^9$ /л, ИКР – $3,2-10,9 \cdot 10^9$ /л). Характер ликвора был гнойным, с выраженным цитозом (Ме $1963 \cdot 10^6$ /л, ИКР – $793-7224 \cdot 10^6$ /л).

Литература

1. Guilbert, J. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France / J. Guilbert [et al.] // Acta Pædiatrica. – 2010. – № 99. – P. 47–51.
2. Park, K.H. Current status and clinical presentations of invasive neonatal Group B streptococcal infections in Korea / K. H. Park [et al.] // Pediatr Int. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 236–239.
3. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2016. – P. 1–26.
4. Verani, J. R., McGee L., Schrag S. J. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010.
5. Заплатников, А. Л. Инфекция Streptococcus agalactiae: современные возможности диагностики, профилактики и лечения / А. Л. Заплатников [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 90–93.
6. Mandell, G. L. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases: in 2 vol. / G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. – 7th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010. – Vol. 2.