

С.К. Зенькова

ГУО «Витебский государственный медицинский университет»,  
г. Витебск

*Статья посвящена оценке клинических особенностей гнойных менингитов различной этиологии у детей. Установлено, что для менингита пневмококковой этиологии характерным является более старший возраст больных, наличие предшествующей патологии центральной нервной системы, более тяжелое и бурное течение заболевания; высокая вероятность неблагоприятного исхода, выраженные изменения в ЦСЖ, включающие: цитоз, превышающий 1000 клеток в 1 мкл ( $70,0 \pm 15,28\%$  больных); удельный вес нейтрофилов, превышающий 80% ( $80,0 \pm 13,13\%$  больных); уровень белка, превышающий 1 г/л ( $80,0 \pm 13,13\%$  заболевших). Показано, что в развитии иммуно-патогенетических нарушений при гнойных менингитах имеют значение клеточно-опосредованные реакции иммунитета, сопровождающиеся увеличением IL2-рецепторнесущих лимфоцитов и усилением выброса миелопероксидазы гранулоцитами в ответ на действие антигенов. Установлено, что определение концентрации D-лактата в цереброспинальной жидкости может служить дифференциально-диагностическим критерием в диагностике бактериальных менингитов. Точкой диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии менингитов (концентрация D-лактата ликвора) является концентрация D-лактата 6,265 мг/л, чувствительность и специфичность при этом составляют 83,33% и 93,48% соответственно ( $p=0,0001$ ), 100% специфичность отмечена при концентрации D-лактата в СМЖ превышающей 8,62 мг/л.*

**Ключевые слова:** гнойный менингит, пневмококковый менингит, менингококковый менингит, IL2-рецепторнесущие лимфоциты, миелопероксидаза, D-лактат

#### Введение

Гнойные менингиты занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. Эта группа заболе-

## Клинико-патогенетические особенности гнойных менингитов у детей

ваний характеризуется тяжелым течением, высокими показателями летальности, серьезными поздними осложнениями [1]. Летальность при гнойных менингитах у детей достигает 30-70%, около 35-45% больных нуждаются в интенсивной терапии и проведении реанимационных мероприятий, более трети переболевших страдают от поздних осложнений и резидуальных явлений, таких, как гидроцефалия, глухота, атаксия, неврологические и психические дефициты различной степени и др. В связи с высокой опасностью нейроинфекций бактериальной природы, полиэтиологичностью возбудителей, требующих обязательного проведения лабораторной диагностики, необходимостью разработки эффективных мер профилактики, ВОЗ рекомендовала проводить регистрацию всех случаев бактериальных менингитов. Однако в нашей стране официально регистрируется только менингококковая инфекция.

Заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в последние годы (2003-2008) на территории Республики Беларусь остается невысокой и колеблется в пределах 1,43-2,65 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на относительно невысокие общие показатели заболеваемости, уровень заболеваемости у детей до 14 лет достигал 8,25-13,86 на 100 тыс. населения данной возрастной категории. Максимальные показатели заболеваемости регистрировались у детей первого года жизни и колебались в пределах 59,1-88,87 на 100 тыс. нас. Удельный вес детей дошкольного возраста стабильно превышал 60-65%. При этом следует обратить внимание на то, что доля детей до 2-х лет в общей структуре постоянно превышала 40% и колебалась от 41,4% до 63% [2, 3].

Принято считать, что для менингококковой инфекции характерно наличие четко выраженной зимне-весенней сезонности, что, как правило, совпадает с пиком заболеваемости гриппом [4]. Однако в последние 10 лет в Республике Беларусь какой-либо сезонности заболеваемости менингококковой инфекцией не отмечалось [2, 3], что, возможно, связано с изменением климатических условий

в умеренном климатическом поясе, с меньшей напряженностью эпидемиологической ситуации по гриппу и другим ОРВИ в последние годы. Аналогичная ситуация в последние годы отмечается и на территории Российской Федерации [5].

Несмотря на низкие уровни заболеваемости менингококковой инфекцией, летальность при ее генерализованных формах в нашей стране превышает 8%, что сопоставимо с показателями летальности в США (8%), Бразилии (8%), России (9,1-12,1%), Великобритании (8,9%) [6-9]. Однако средний показатель летальности у детей до 14 лет в последние 10 лет превышал аналогичный показатель у взрослых (10,2% vs 8,6%). Наибольший вклад в формирование высоких показателей летальности при менингококковой инфекции внесла менингококкемия, летальность при которой колебалась в пределах 9-23,1% (средняя – 15,6%), летальность комбинированных форм менингококковой инфекции составляла от 2,4% до 14,7%, в среднем 7,7% [2, 3].

Целью исследования явилось установление клинико-патогенетических особенностей гнойных менингитов у детей в современных условиях, усовершенствование методов дифференциальной диагностики гнойных менингитов и других поражений центральной нервной системы (ЦНС).

Материалы и методы: Анализ клинического течения гнойного менингита проведен у 124 больных в возрасте от 2-х месяцев до 18 лет, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу в период с 2003 г. по 2008 г. Менингококковый менингит был диагностирован у 51 больного, пневмококковый - у 10 больных, менингит, вызванный *H. influenzae*, - у 2 больных, у 61 больного этиология заболевания не была установлена.

Этиология заболевания устанавливалась на основании характерных клинических симптомов менингококковой инфекции, эпидемиологических данных, выделения менингококка и других бактериальных патогенов в посевах крови и спинно-мозговой жидкости (СМЖ), определении бактериальных антигенов в реакции латекс-агглютинации и методом ПЦР.

Содержание D-лактата в спинно-мозговой жидкости и крови определяли спектрофотометрическим методом, основанном на ферментативной конверсии D-лактата в пирувиноградную кислоту с образованием НАДН<sup>+</sup>.

Уровень выброса миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие менингококкового антигена, а также удельный вес IL2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов в периферической крови определяли с использованием диагностикумов на основе моноклональных антител [10, 11].

### Результаты и обсуждение

Анализ клинического течения менингитов различной этиологии у детей показал, что в большинстве случаев (70,16±4,13%) заболевание начиналось остро. У 25,00±3,9% больных гнойным менингитом появлению менингеальных симптомов в течение 1-3 дней предшествовали другие симптомы, преимущественно катаральные.

Наличие очагов гнойной инфекции (пневмония, гайморит, отит) было достоверно выше в группе больных гнойным менингитом пневмококковой этиологии ( $p < 0,05$ ), так, они были зарегистрированы в 30,0% случаев при пневмококковом менингите и в 9,8% случаев при менингококковой этиологии заболевания. Предшествующие поражения ЦНС (черепно-мозговые травмы, перенесенный в анамнезе менингит) были отмечены у 16,13±3,32% больных гной-

ным менингитом, при этом при пневмококковом менингите предшествующие поражения ЦНС встречались чаще, чем при менингококковой этиологии заболевания (30,0% vs 7,84%).

Из общемозговых и собственно менингеальных симптомов наиболее часто встречались менингеальные знаки (97,58±1,39%) и головная боль (90,32±2,67%). Необходимо отметить, что при поступлении менингеальные симптомы были выявлены только у 66,13±4,27% больных, у 33,87±4,27% больных они появились позже, как правило, на вторые сутки госпитализации, что значительно затрудняет диагностику и раннее начало эффективной терапии.

У 75,81±3,86% больных начало заболевания сопровождалось рвотой. Чаще рвота повторялась не более 2-3 раз в сутки (67,74±4,21%), многократная рвота наблюдалась у 23,39±3,82% больных. Гиперестезия регистрировалась в 37,10±4,36% случаев гнойного менингита и была более характерна для пневмококкового менингита.

У 45,97±4,49% больных гнойным менингитом поражение ЦНС сопровождалось сыпью, при этом в 70,97±4,09% случаев она носила геморрагический характер, локализовалась чаще на конечностях, грудной клетке, шее, пояснице. Сыпь была более характерной для менингококкового менингита и регистрировалась при менингите данной этиологии у 92,16±3,80% больных. При менингитах пневмококковой этиологии сыпь наблюдалась у 20,0±13,33% больных. Необходимо отметить, что сыпь при пневмококковом и менингококковом менингитах по локализации и характеру не всегда отличалась. При менингококковом менингите геморрагическая сыпь в 87,23±4,92% случаев имела, как это классически описывается, неправильные очертания, однако у 12,77±4,92% больных было выявлено наличие геморрагической сыпи округлой формы или петехий.

Те или иные нарушения сознания были отмечены у 80,0±13,33% больных с установленной пневмококковой этиологией заболевания и у 21,31±5,29% больных гнойным менингитом неустановленной этиологии. При этом в коматозном состоянии в стационар поступили 20,0±13,33% и 6,56±3,2% больных соответственно. В остальных случаях нарушение сознания проявлялось в виде сопора, ступора, оглушения, выраженной сонливости. При менингитах установленной менингококковой этиологии нарушения сознания были отмечены лишь в 21,57±5,82% случаев, при этом не наблюдалось ни одного случая коматозного состояния.

Очаговая симптоматика, в виде горизонтального, вертикального нистагма, анизокории, пареза конвергенции, гемипареза, асимметрии сухожильных рефлексов, асимметрии лица, девиации языка, имела место у 50 больных (40,32±4,42%) гнойным менингитом. У 40,0±16,33% больных пневмококковым менингитом, 19,61±5,61% больных менингококковым менингитом и у 15,32±3,25% пациентов гнойным менингитом неустановленной этиологии были отмечены судороги.

При проведении люмбальной пункции у больных бактериальными менингитами в большинстве случаев была получена мутная жидкость, вытекающая под давлением (79,03±3,67%). Жидкость была мутной у 90,0±10,0% больных пневмококковым менингитом и 90,16±3,84% больных менингитом с неустановленной этиологией заболевания, при менингите менингококковой этиологии жидкость была мутной лишь у 62,75±6,84% больных. Следует отме-

титель, что цитоз, превышающий 1000 клеток в 1 мкл, регистрировался лишь у 58,06±4,45% больных гнойным менингитом, чаще пневмококковой этиологии (70,0±15,28%), реже – менингококковой (43,14±7,0%). В то же время у 1/3 больных менингококковым менингитом (35,29±6,76%) цитоз в СМЖ был менее 100 кл/мкл, при пневмококковом менингите цитоз менее 100 кл/мкл встречался значительно реже (10,0±10,0%).

У 80,0±13,33% больных пневмококковым менингитом в СМЖ наблюдался нейтрофильный цитоз, превышающий 80%, в двух других группах больных гнойным менингитом удельный вес нейтрофилов, превышающий 80%, был зарегистрирован только у 75,41±5,56% больных менингитами неустановленной этиологии и у 56,86±7,0% больных менингококковым менингитом.

У 90,0±10,0% больных пневмококковым менингитом было отмечено повышение белка в ЦСЖ, при этом белок более 1 г/л был обнаружен в 80,0±13,33% случаев. У больных же менингитом неустановленной этиологии и у больных менингококковым менингитом повышение уровня белка ЦСЖ отмечалось значительно реже, в 78,69±5,29% и 50,98±7,07% случаев соответственно. Причем, уровень белка в ЦСЖ, превышающий 1 г/л, зарегистрирован только у 47,54±6,45% больных менингитом неустановленной этиологии и у 39,22±6,9% больных менингитами менингококковой этиологии.

Исследования некоторых иммунологических параметров показали, что удельный вес CD25 (IL2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов) был достоверно выше у больных гнойными менингитами по сравнению с контрольными группами больных. Высокий уровень CD25 ассоциировался с более высокой (>390 °C) и продолжительной лихорадкой; более продолжительным лейкоцитозом крови и цитозом СМЖ (более 1000 кл/мкл). Положительная реакция выброса миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие менингококкового антигена наблюдалась преимущественно у больных гнойными менингитами с более тяжелым течением заболевания, сопровождающимся нарушениями сознания (80%), и была отрицательной у всех больных с гладким течением (100%).

С целью разработки и внедрения новых методов диагностики, дифференциальной диагностики, оценки эффективности антибактериальной терапии нами была проведена оценка возможности использования измерения концентрации D-лактата в СМЖ. Проведенный анализ показал, что концентрация D-лактата в СМЖ при бактериальных менингитах в начале заболевания была достоверно выше, чем у больных из группы контроля, которую составили 69 больных вирусным менингитом и 21 больной ОРВИ ( $p < 0,00001$ ). Так при бактериальных менингитах медиана концентрации D-лактата в СМЖ на 1-4 сутки госпитализации составила 10,5 мг/л (верхний и нижний квартиль: 7,24-13,18 мг/л); при вирусных поражениях центральной нервной системы она находилась на отметке 1,58 мг/л (верхний и нижний квартиль: 0,31-3,88 мг/л) и была сопоставима с уровнем D-лактата в СМЖ у больных острыми респираторными вирусными инфекциями с симптомами менингизма (медиана 1,67 мг/л; верхний и нижний квартиль: 0,73-2,78 мг/л).

С целью определения диагностической ценности концентрации D-лактата в спинно-мозговой жидкости в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного

менингитов нами был выполнен ROC-анализ (рисунок 1). Проведенный ROC-анализ позволил установить точку (значение лактата ликвора) диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии патологического процесса. В результате анализа достоверно ( $p=0,0001$ ) установлено, что таковой является значение D-лактата 6,265 мг/л, чувствительность и специфичность при этом составляют 83,33% и 93,48% соответственно. При этом уровень D-лактата 8,62 мг/л обладает 100% специфичностью, что позволяет при концентрации D-лактата в церебро-спинальной жидкости выше этого значения со 100% вероятностью отнести менингит к бактериальному. Обращает на себя внимание, что площадь поля под кривой ROC-анализа концентрации D-лактата в спинно-мозговой жидкости для диагностики бактериального менингита была 0,932, что позволяет считать определение уровня D-лактата в спинно-мозговой жидкости достоверным методом диагностики бактериальной этиологии менингита [12].

Более детальный анализ показал, что практически у всех больных бактериальными менингитами концентрация D-лактата в церебро-спинальной жидкости на 1-4 сутки заболевания была выше 6,26 мг/л, исключение составили трое больных. У двух из них был диагностирован вторичный характер гнойного процесса, у одного – менингококковая этиология заболевания. У всех трех больных концентрацию D-лактата определили в первые сутки заболевания до начала антибактериальной терапии. Низкие уровни D-лактата у этих больных, на наш взгляд, можно объяснить более постепенным развитием менингита при вторичном характере и отсутствием выхода D-лактата из бактериальной клетки вследствие сохранения ее целостности. Все вышесказанное подчеркивает важность определения концентрации D-лактата в СМЖ, особенно во 2-4 сутки заболевания и после начала антибактериальной терапии, когда другие методы этиологической диагностики становятся менее информативными.

Достоверных различий в уровне D-лактата в СМЖ при различной этиологии бактериального менингита выявлено не было ( $p=0,83$ ), однако при менингококковой этиологии заболевания концентрация D-лактата в СМЖ была несколько выше, чем при менингитах другой этиологии ( $Me=10,96$ ; 7,02-17 vs  $Me=9,27$ ; 7,39-13,18). Более высокий уровень D-лактата в СМЖ у ряда больных менингококковым менингитом может быть объяснен более быстрым и массивным распадом *N.meningitidis* после приема антибактериального препарата в сравнении с такими возбудителями, как *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

Анализ зависимости течения заболевания от концентрации D-лактата в СМЖ в начале заболевания показал, что при неблагоприятном течении заболевания, выражающемся в наличии очаговой симптоматики со стороны ЦНС, уровень D-лактата в СМЖ был достоверно выше ( $p=0,036$ ), чем у больных с гладким течением без сопутствующего энцефалита. Так у больных бактериальным менингитом, осложненным развитием сопутствующего энцефалита, уровень D-лактата в СМЖ в 1-4 сутки заболевания составил 13,09 мг/л (верхний и нижний квартиль: 8,37-22 мг/л); у больных же без симптомов энцефалита концентрация D-лактата составила 7,78 мг/л (верхний и нижний квартиль: 4,63-10,5 мг/л). Выявленный факт, с одной стороны, говорит о возможности использования высоких значений концентрации D-лактата в СМЖ как маркера неблагоприятного течения заболевания.

гоприятного течения заболевания, а с другой, указывает на влияние массивного поступления и разрушения бактерий в пределах спинно-мозгового канала в развитии сопутствующих воспалительных изменений в веществе головного мозга.

В процессе лечения больных бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводи-

мой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в СМЖ в течение 2-4 дней снижалась в 1,28-4,197 раза, а при отрицательной динамике, напротив, повышалась в 4,62-9,22 раз. При этом к концу лечения у всех больных было достигнуто снижение концентрации D-лактата в СМЖ до уровня менее 3,5 мг/л.

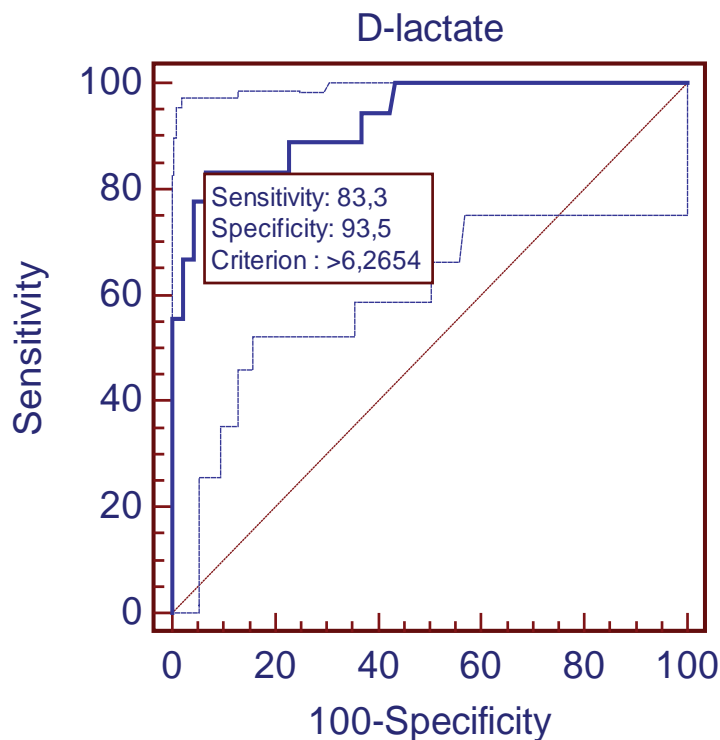


Рисунок 1

Кривая ROC-анализа концентрации D-лактата в СМЖ для диагностики бактериального менингита в наблюдаемой группе больных (Area under the ROC curve= 0,932; Standard error= 0,042; 95% Confidence interval= 0,868 to 0,971; P= 0,0001).

Достоверной корреляции между уровнем цитоза СМЖ ( $R=0,18$ ;  $p=0,14$ ), содержанием глюкозы в СМЖ ( $R=0,10$ ;  $p=0,43$ ) и концентрацией D-лактата в СМЖ выявлено не было. Однако концентрация D-лактата в СМЖ у больных бактериальными менингитами достоверно коррелировала с уровнем белка в цереброспинальной жидкости ( $R=0,28$ ;  $p=0,024$ ), процентным содержанием нейтрофилов в спинно-мозговой жидкости ( $R=0,41$ ;  $p=0,0016$ ) и лейкоцитозом крови ( $R=0,25$ ;  $p=0,048$ ).

#### Выводы

1. Течение гнойного менингита у детей в современных условиях часто не соответствует классической клинической картине: отсутствие рвоты наблюдается у  $24,19 \pm 3,86\%$  больных; головной боли – у  $9,68 \pm 2,67\%$  пациентов; у  $33,87 \pm 4,27\%$  больных гнойными менингитами отсутствуют менингеальные симптомы в первые дни заболевания; цитоз, не превышающий 1000 клеток в 1 мкл, регистрировался у  $58,06 \pm 4,45\%$  больных, что затрудняет дифференциальную диагностику.

2. 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).

3. При менингитах менингококковой этиологии достоверно чаще встречается экзантема ( $t=7,53$ ;  $p<0,001$ ), однако типичная геморрагическая сыпь неправильной формы, локализующаяся на нижних конечностях, наблюдается только у  $64,71 \pm 6,76\%$  пациентов с гнойными менингитами менингококковой этиологии.

4. В развитии иммуно-патогенетических нарушений при гнойных менингитах имеют значение клеточно-опосредованные реакции иммунитета - повышение IL2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов и усиление выброса миелопероксидазы гранулоцитами в ответ на действие антигенов, что проявляется более тяжелым течением заболевания, более высокой и продолжительной лихорадкой; сопровождается более продолжительным лейкоцитозом в общем анализе крови и цитозом (более 1000 кл/мкл) СМЖ, более частым развитием осложнений.

5. Концентрация D-лактата в цереброспинальной жидкости при бактериальных менингитах в начале заболевания достоверно выше, чем при менингитах вирусной

этиологии и других поражениях ЦНС ( $p < 0,00001$ ). Имеет место прямая корреляция концентрации D-лактата в ЦСЖ с уровнем белка ( $R=0,28$ ;  $p=0,024$ ), процентным содержанием нейтрофилов ( $R=0,41$ ;  $p=0,0016$ ) в СМЖ и лейкоцитозом крови ( $R=0,25$ ;  $p=0,048$ ) на момент исследования. Точкой диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии менингитов (концентрация D-лактата ликвора) является концентрация D-лактата 6,265 мг/л, чувствительность и специфичность при этом составляют 83,33% и 93,48% соответственно ( $p=0,0001$ ), 100% специфичность отмечена при концентрации D-лактата в СМЖ, превышающей 8,62 мг/л.

### Литература

1. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Чистяков Г.Г. Эпидемиологические особенности менингитов, обусловленных *S.pneumoniae* / Эпидемиология и инфекционные болезни, №3, 2005. – С. 28-30.
2. Зенькова С.К., Семенов В.М., Радишевич С.М., Дмитраченко Т.И. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Витебской области / Совершенствование осуществления государственного санитарного надзора в Республике Беларусь. Материалы XI съезда гигиенистов и эпидемиологов Республики Беларусь. – Минск, 2007. – С. 211-217.
3. Семенов В.М., Зенькова С.К., Себут Н.С., Жук Р.И., Дмитраченко Т.И. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Республике Беларусь. / Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. Витебск, 2008. – С. 66.
4. Дранкин Д.И., Иванов Н.Р., Годлевская М.В. Менингококковая инфекция. - Издательство Саратовского университета, 1975. – 343 с.
5. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Иванова Г.П., Карасев В.В., Кветная А.С., Пульман Н.Ф., Железова Л.И., Моргацкий Н.В., Кованов К.Б., Насыров Р.А., Маньков М.В., Парков О.В., Соболевская А.А. Менингококковая инфекция у детей / Эпидемиология и инфекционные болезни, №5, 2005. – С. 20-27.
6. Sheldon L. Kaplan, Gordon E. Schutze, John A. D. Leake, William J. Barson, Natasha B. Halasa, Carrie L. Byington, Charles R. Woods, Tina Q. Tan, Jill A. Hoffman, Ellen R. Wald, Kathryn M. Edwards, Edward O. Mason. Multicenter Surveillance of Invasive Meningococcal Infections in Children / PEDIATRICS, Volume 118, Number 4, October 2006
7. Soraia M. Cordeiro, Alan B. Neves, Cássio T. Ribeiro, Maya L. Petersen, Edilane L. Gouveia, Guilherme S. Ribeiro, Tatiana S. Lôbo, Joice N. Reis, Kátia M. Salgado, Mitermayer G. Reis, Albert I. Ko. Hospital-based surveillance of meningococcal meningitis in Salvador, Brazil / Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007, November; 101(11): 1147–1153
8. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей в Омской области на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30, 14.00.10 / Швец Татьяна Евгеньевна ; Омская гос. мед. акад. ; Омск: 2006. -18.
9. K Thorburna, P Bainesa, A Thomsonb, C A Hartc. Mortality in severe meningococcal disease / Arch Dis Child, 2001;85:382-385
10. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Метод диагностики аллергии в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами (инструкция на метод). – Витебск, 2005. – 9 с.
11. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Янченко В.В. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностики на основе моноклональных антител (инструкция на метод). – Витебск, 2000. – 8 с.
12. Паклин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ - математический аппарат. - BaseGroup Labs, 1995 – 2009.