

Особенности тяжелой бактериально-грибковой патологии у новорожденного ребенка с нарушением функции фагоцитов

О.К.Ботвиньев¹, И.Н.Разумовская¹, Е.А.Щербакова¹, М.А.Овсянникова²

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова;

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва

Описаны особенности течения гнойного менингита у новорожденного в возрасте 18 дней. За время наблюдения в клинике было выявлено сочетание данного заболевания с острым пиелонефритом, острым гематогенным остеомиелитом левой бедренной кости, гнойным конъюнктивитом, баланитом, а также с кандидозом кожи и слизистых оболочек. Детальное иммунологическое обследование установило резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов при нормальных показателях клеточного и гуморального иммунитета, что позволило предположить наличие хронической гранулематозной болезни, чем можно было объяснить особенности клинических проявлений. Подробно проанализированы результаты обследования и особенности проведенного лечения с хорошим результатом.

Ключевые слова: новорожденные, гнойный менингит, фагоцитарная активность нейтрофилов, хроническая гранулематозная болезнь

Specificity of severe bacterial-mycotic pathology in a newborn infant with impaired function of phagocytes

O.K.Botvin'ev¹, I.N.Razumovskaya¹, E.A.Shcherbakova¹, M.A.Ovsyannikova²

¹I.M.Sechenov Moscow Medical Academy;

²G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9, Moscow

The article describes specificity of the course of purulent meningitis in a newborn infant aged 18 days. During the period of observation at clinic a combination of this disease with acute pyelonephritis, acute hematogenous osteomyelitis of the left femoral bone, purulent conjunctivitis, balanitis, and also mucocutaneous candidiasis was diagnosed. A detailed immunological examination found a sharp decrease of phagocytic activity of neutrophils, the levels of cellular and humoral immunity being normal, which permitted to suspect the presence of chronic granulomatous disorder that might account for the specificity of the clinical manifestation. The authors make a detailed analysis of the findings of examination and specific features of the treatment performed with a good result.

Key words: newborn, purulent meningitis, phagocytic activity of neutrophils, chronic granulomatous disorder

Гнойно-септические заболевания у детей раннего возраста остаются серьезной проблемой педиатрии. Дети с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями нуждаются в дорогостоящей терапии, длительных реабилитационных мероприятиях, а при несвоевременно начатом лечении эти заболевания угрожают развитием инвалидизирующих осложнений и летального исхода.

Сочетание данной патологии между собой у одного ребенка многократно утяжеляет течение основного заболевания и влияет на прогноз.

Среди гнойно-септических заболеваний особое место принадлежит гнойному менингиту, занимающему одно из первых

мест среди инфекционных заболеваний центральной нервной системы у детей раннего возраста. По нашим данным, возбудителями менингита у новорожденных являются самые разнообразные микроорганизмы (*Streptococcus agalactiae* – бета-гемолитический стрептококк группы В, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosae*), а также грибы рода *Candida* [1, 2]. Клинические проявления менингита у новорожденных зависят от течения беременности и родов, а также фенотипических особенностей ребенка. У большинства детей отмечается типичное течение гнойного менингита, однако иногда имеются выраженные особенности течения [1, 2]. Особенно неблагоприятным является сочетание менингита с другими очагами инфекции, что усугубляет течение основного заболевания, вызывает сложности в трактовке больного и его лечении.

Примером является данное наблюдение. Мальчик поступил в клинику на 18-й день жизни с жалобами матери на вялость, плохое сосание, повышение температуры тела до 39,5°C.

Для корреспонденции:

Ботвиньев Олег Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГПО педиатров Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (499) 256-6026

Статья поступила 24.01.2010 г., принята к печати 20.05.2010 г.

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови

	Дата обследования						
	18.04.	20.04.	23.04.	30.04	05.05	13.05	18.05
	Сутки заболевания						
	1-е	3-и	6-е	13-е	18-е	26-е	31-е
Гемоглобин, г/л	173	164	154	122	119	122	115
Гематокрит, %	–	44,5	43,1	33,6	32,4	34,8	31,4
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,7	4,68	4,51	3,53	3,53	3,77	3,47
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	321	414	505	542	359	588	445
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	23,1	21,9	15,8	13,2	19,9	14,1	11,2
Палочкоядерные, %	8	5	7	1	1	2	3
Сегментоядерные, %	57	39	40	37	22	18	12
Лимфоциты, %	20	44	41	48	66	66	70
Моноциты, %	15	10	11	8	8	6	9
Эозинофилы, %	–	2	1	6	3	8	6
СОЭ, мм/ч	14	22	23	23	26	21	11

Ребенок от матери 32 лет, страдающей ожирением и варикозной болезнью вен, с отягощенным гинекологическим анамнезом (миома матки, эндометриоз, поликистоз яичников); отец ребенка – носитель HBsAg. У матери ребенка исследование крови на ВИЧ, HBsAg – отрицательное. Отец матери умер в возрасте 58 лет от лейкоза.

Мальчик от 1-й беременности, протекавшей с вагинальным кандидозом, гестационным пиелонефритом, с гестозом в 3-м триместре (проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия). Роды путем кесарева сечения в связи с вторичной слабостью родовой деятельности, с длительным безводным промежутком – 12 ч 49 мин. Плацента без особенностей. Масса тела при рождении – 4110 г, длина – 56 см, окружность головы – 35 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. На 1-е сут проведена профилактика бленнореи новорожденных, произведена вакцинация против гепатита В. На 2-е сут появилась конъюнкционная желтуха. На 3-и сут произведена вакцинация против туберкулеза. На 4-е сут жизни у ребенка повысилась температура тела до 38,2°C, появилась вялость, стал плохо сосать, отмечались гнойные выделения из левого глаза. Проводилась антибактериальная (цефуросим внутримышечно), инфузионная терапия.

Выписан из родильного дома на 9-е сут жизни в удовлетворительном состоянии.

При патронаже участковым педиатром ребенок трактовался как практически здоровый. Синдром желтухи полностью исчез к 10 дню жизни, пупочная ранка была без признаков воспаления.

Мать считает, что ребенок заболел остро: на 17-й день жизни появилась вялость, стал плохо сосать, на 18-й день – температура тела повысилась до 39,5°C.

При поступлении состояние ребенка было тяжелым, что обусловлено выраженными симптомами интоксикации, неврологической симптоматикой. Мальчик вялый, лихорадка до 39,0°C, умеренные катаральные явления. Сосал плохо. Отмечалась гиперестезия. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, мраморные, выражен цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, кандидоз кожи и слизистых. Признаков БЦЖита нет. Подкожная жировая клетчатка развита достаточно. Конъюнктивы глаз ярко гиперемированы, отмечалось гнойное отделяемое из левого глаза. Носовое дыхание затруднено. Зев – рыхлый, ярко гиперемированный. Периферические лимфатические узлы мел-

кие, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Голова округлой формы, швы сомкнуты, большой родничок 3,0 × 3,0 см, не выбухал, не пульсировал. Движения в суставах в полном объеме, безболезненны. Перкуторно над легкими легочный звук. При аускультации дыхание пуэрильное, проводилось равномерно во все отделы, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 146 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Пупочная ранка сухая. Печень увеличена на 2 см. Селезенка не пальпировалась. Стул кашицеобразный, желтого цвета, без патологических примесей. Наблюдались проявления баланита. В неврологическом статусе – гипертонус нижних конечностей, повышение сухожильных рефлексов, гиперестезия, синдром гипервозбудимости без очаговой неврологической симптоматики.

В клиническом анализе крови выраженные воспалительные изменения: лейкоцитоз до $23,1 \times 10^9/л$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 8%, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 20%, моноциты – 15%), СОЭ – 23 мм/ч, тромбоциты – $321 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 173 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/л$, позже выявилась постинфекционная анемия (гемоглобин – 99 г/л, эритроциты – $2,92 \times 10^{12}/л$). В биохимическом анализе крови: мочевины – 5,5 ммоль/л, креатинин – 44,2 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 20,1 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 27,4 – Ед/л, билирубин общий – 11,8 мкмоль/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, кальций ионизированный – 0,93 ммоль/л. Отмечалось повышение С-реактивного белка до 192 мг/л. Группа крови ребенка 0 (I), резус-фактор положительный, Kell – отрицательный. Трехкратное исследование крови на прокальцитонин (ПКТ) (на 3-и, 7-е и 13-е сут заболевания) не выявило повышения его уровня (ПКТ $\leq 0,5$). Исследование крови на внутриутробные инфекции методом

Таблица 2. Динамика показателей спинномозговой жидкости

Показатель	Сутки заболевания			
	1-е	5-е	10-е	18-е
Прозрачность	Неполная	Полная	Полная	Полная
Цитоз, в 1 мкл	2565	55	12	1
Белок, ‰	1,485	0,033	2,31	0,066
Глюкоза, ммоль/л	–	1,76	2,23	–
Лимфоциты, %	4	43	19	4
Моноциты, %	2	30	–	–
Нейтрофилы, %	94	25	17	–
Эритроциты, %	Отсутствуют	2	Незначительно	Единичные
Микрофлора	+	–	–	–

Таблица 3. Динамика показателей неспецифического иммунитета

Показатель	Норма	1 мес 2 дня от начала заболевания	2 мес 16 дней от начала заболевания
Фагоцитарный индекс, нейтрофилы, <i>S. aureus</i>	70–95	93	
Фагоцитарный индекс, моноциты, <i>S. aureus</i>	60–85	85	
Внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов, %	25–37	22	43
Хемилюминесценция спонтанная, мV/мин	10–30 /1,3–5,7	5,0/1,2	4,5/1,5
Хемилюминесценция индуцированная зимозаном, мV/мин	100–350 /17– 38,1	36,4/13,4	22,4/11,2
Индекс стимуляции	10–60 /7–25	18/13	11/9

иммуноферментного анализа (ИФА) (*Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma*) – отрицательное.

В анализах мочи – массивная лейкоцитурия (до 136 800 в анализе по Нечипоренко), оксалурия, бактериурия.

При поступлении, учитывая клиническую картину и данные лабораторных исследований, был заподозрен гнойный менингит и произведена люмбальная пункция, результаты которой подтвердили этот диагноз (цитоз – 2565 клеток, нейтрофилы – 94%, лимфоциты – 4%, моноциты – 2%, белок – 1,485‰, эритроциты – отсутствуют). Роста микрофлоры в ликворе не выявлено. Результаты исследований в динамике приведены в табл. 1–3.

Исследование крови на иммуноглобулины (Ig) A, M, G на 1-е и 6-е сут заболевания выявило снижение IgA до 0,06–0,09 г/л (0,1–0,2). При повторном исследовании на 19-е сут заболевания уровни IgA, IgM, IgG и показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, CD4, CD4/CD8, CD16⁺CD56⁺) находились в пределах возрастной нормы.

При бактериологическом исследовании мочи, крови, грудного молока, мазков со слизистой носа, из глаз, уретры, кожных складок роста микрофлоры не выявлено, при исследовании мазков из зева обнаружена *Candida albicans*.

При копрологическом исследовании патологии не выявлено.

На электрокардиограмме (ЭКГ) и эхокардиограмме (ЭХО-КГ) патологии не было выявлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости патологии не выявлено. При нейросонографии – умеренная дилатация боковых желудочков мозга.

Начато лечение: антибактериальная терапия – цефепим в течение 16 дней и амикацин в течение 10 дней, затем ванкомицин и ципрофлоксацин в течение 14 дней, затем линкомицин – 10 дней, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, реополиглюкином – 9 дней; противогрибковая терапия флуконазолом – 10 дней, дважды проводились инфузии иммуноглобулина, а также курс интерферона альфа-2 – 10 дней и симптоматическая терапия.

В результате лечения отмечалась положительная динамика, однако сохранялись признаки интоксикации, и на 3-й день пребывания в стационаре был выявлен эпифизарный гематогенный остеомиелит левой бедренной кости, подтвержденный данными УЗИ и рентгенологического обследования.

Учитывая, вероятно, раннее начало заболевания (на 4-й день жизни), тяжелое течение гнойного менингита, острого пиелонефрита, присоединение острого гематогенного остеомиелита левой бедренной кости, было проведено дополнительное иммунологическое обследование в лаборатории Института иммунологии, которое выявило резкое сниже-

ние фагоцитарной активности нейтрофилов при нормальных показателях клеточного и гуморального иммунитета.

Несмотря на наличие у нашего пациента множественных очагов инфекции, ребенку не был выставлен диагноз неонатального сепсиса, так как он не соответствовал современным критериям постановки данного диагноза [3, 4].

Заключительный клинический диагноз: «Гнойный менингит, острый пиелонефрит, острый гематогенный эпифизарный остеомиелит левой бедренной кости, гнойный конъюнктивит, баланит, кандидоз кожи и слизистых, анемия, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы в виде синдрома мышечной дистонии, синдрома гипервозбудимости».

У новорожденного мальчика с тяжелой сочетанной бактериально-грибковой инфекцией, который, очевидно, был болен с 4-го дня жизни, учитывая клинику и данные иммунологического обследования, был заподозрен первичный иммунодефицит – хроническая гранулематозная болезнь, в которой ведущая роль принадлежит снижению функциональной активности фагоцитов.

Хроническая гранулематозная болезнь – это редкое врожденное иммунодефицитное состояние, связанное с нарушением бактерицидной активности фагоцитов. Ее основными клиническими симптомами являются тяжелые рецидивирующие инфекции с первых месяцев жизни; наиболее часто инфицированию подвержены части тела, постоянно контактирующие с бактериями, – глаза, нос, рот, нередко присоединяются остеомиелит, менингит, пиелонефрит, пневмония, поражения мягких тканей [5, 6].

Все симптомы имели место у нашего больного.

В результате проведенной терапии состояние ребенка улучшилось, нормализовались анализы крови, мочи, спинномозговой жидкости, и он был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Ребенку было рекомендовано генетическое обследование, в дальнейшем он был взят под катamnестическое наблюдение в связи с высоким риском развития хронической гранулематозной болезни.

У детей с несколькими очагами бактериальной инфекции в периоде новорожденности при нормальных показателях клеточного и гуморального иммунитета необходимо исследовать функции фагоцитов.

Литература

1. Ботвиньев О.К., Разумовская И.Н., Турина И.Е. Тактика ведения новорожденных детей с гнойным менингитом. Российский педиатрический журнал 2004; 6: 30–2.
2. Доронина В.Н. Прогнозирование течения и оптимизация тактики ведения детей первого года жизни с различными формами гнойно-септических забо-

леваний с учетом их фенотипических признаков. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. М., 2006.

3. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издательство Мокеев, 2001; 10–43.
4. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 673–87.
5. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005; 170–84.
6. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Практическое руководство по детским болезням под общей редакцией В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. Иммунология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2006; 198–204.

Информация о соавторах:

Разумовская Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФППО педиатров Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 256-6026

Щербакова Елена Алексеевна, аспирант кафедры педиатрии ФППО педиатров Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 256-6026

Овсянникова Марина Анатольевна, врач-педиатр отделения новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 256-6026

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Эффективность длительной антибактериальной терапии при болезни Крона: результаты систематического обзора и мета-анализа плацебо-контролируемых исследований

Известно, что некоторые микроорганизмы способствуют возникновению и влияют на течение болезни Крона. Вместе с тем антибиотики обычно назначаются только при наличии определенных осложнений, таких как сепсис или инфекционные поражения перианальной области. Исследователями из Университета г. Берн (Швейцария) был проведен систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований с целью оценки эффективности длительной антибактериальной терапии у пациентов с болезнью Крона. В соответствии с результатами данного обзора, опубликованными в февральском номере журнала *Clinical Infectious Diseases* за 2010 г., длительная терапия клофазимином или препаратами группы нитроимидазолов у пациентов с болезнью Крона может положительно влиять на течение заболевания.

Авторы обзора провели поиск рандомизированных контролируемых исследований в базе данных Национальной медицинской библиотеки США Medline (с июня 1966 г. по июнь 2009 г. включительно), EMBASE (с 1980 г. по июнь 2009 г. включительно), Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials; 3-е издание, 2009 г.), а также в ссылках к статьям, посвященным данной тематике. В обзор были включены исследования, в которых проводилось сравнение антибактериальной терапии, проводимой на протяжении по меньшей мере 3 месяцев, с плацебо у пациентов с болезнью Крона. Исходами являлись достижение ремиссии у пациентов с активной формой заболевания и рецидив у больных неактивной формой.

Результаты, полученные в ходе анализа у всех пациентов, подлежащих лечению (ITT-анализа), были объединены в мета-анализ с использованием модели случайных эффектов и стратифицированы по классам препаратов. Отношение шансов >1 рассматривалось как показатель превосходства антибактериальной терапии по сравнению с плацебо. Также было подсчитано количество пациентов, которых нужно пролечить в течение 1 года для поддержания одного пациента в ремиссии.

В мета-анализ были включены 16 исследований ($n = 865$), в которых проводилось сравнение 13 режимов антибактериальной терапии – как моно-, так и комбинированной (вплоть до 4 препаратов). Средняя продолжительность терапии составила 6 месяцев (от 3 до 24 месяцев). Четыре исследования намеренно исключали прием глюкокортикоидов. В других они либо были включены в соответствии с протоколом, либо допускались к применению в качестве дополнения к антибактериальной терапии по показаниям. Три исследования препаратов группы нитроимидазолов с участием 206 пациентов (комбинированное отношение шансов 3,54, 95% доверительный интервал 1,94–6,47) и 4 исследования клофазимином с участием 322 пациентов (комбинированное отношение шансов 2,86, 95% ДИ 1,67–4,88) показали их преимущество по сравнению с плацебо в лечении болезни Крона. Для пациентов с активной формой заболевания количество пациентов, которое необходимо было пролечить для поддержания одного пациента в ремиссии, составило 3,4 (95% ДИ 2,3–7,0) для препаратов группы нитроимидазолов и 4,2 (95% ДИ 2,7–9,3) для клофазимином, а с неактивной формой заболевания – 6,1 (95% ДИ 5,0–9,7) и 6,9 (95% ДИ 5,4–12,0), соответственно. В одном исследовании ципрофлоксацина с участием 47 пациентов было выявлено преимущество по сравнению с плацебо (ОШ 11,3), но при этом наблюдался широкий доверительный интервал.

При мета-анализе не было выявлено преимуществ в применении классических противотуберкулезных препаратов по сравнению с плацебо (3 исследования; ОШ 0,58, 95% ДИ 0,29–1,18). В ходе 4 исследований кларитромицина в монотерапии или в комбинации с другими препаратами с участием 287 пациентов были получены гетерогенные результаты, в связи с чем в мета-анализ не включались.

Таким образом, длительное лечение препаратами группы нитроимидазолов или клофазимином является эффективным у пациентов с болезнью Крона.

Feller M., Huwiler K., Schoepfer A., Shang A., Furrer H., Egger M.
Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials.
Clin Infect Dis. 2010; 50(4): 473–80.
Источник: www.antibiotic.ru