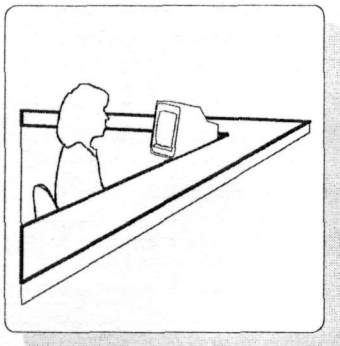




В.П. Молочный, И.И. Протасеня, Е.С. Новик, Т.Н. Стафеева

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

МУЗ "Детская инфекционная больница им. А.К. Пиотровича",
г. Хабаровск

Эпидемическая обстановка по менингококковой инфекции (МИ) в целом по России в последние два года стабилизировалась на уровне 2,41-2,58 на 100 тыс. населения. Вместе с тем эпидемиологический анализ показывает, что в настоящее время существует несколько зон, в которых сохраняется неблагополучие по МИ. В первую очередь, это группа дальневосточных областей, расположенных недалеко от границы с Китаем и Монголией (Хабаровский и Приморский края, Магаданская и Амурская области, Бурятия и др.). Так, в частности, в Хабаровском крае на протяжении ряда лет отмечается высокий уровень заболеваемости МИ, превышающий в 2-3 раза российские показатели, а показатель заболеваемости среди детей до 14 лет оказался в 3-4 раза выше.

До открытия антибиотиков летальность от менингококковой инфекции составляла от 70 до 85%. Применение специфических антисывороток в начале XX в. позволило добиться снижения летальности до 30%. Но даже в наше время, несмотря на растущий уровень понимания патогенеза менингококковой инфекции и наличие современных антибиотиков, летальность сохраняется на уровне 10-15%. У 10-20% лиц, перенесших генерализованные формы менингококковой инфекции, наблюдаются стойкие осложнения.

Целью нашей работы явился клинико-эпидемиологический анализ МИ, протекающей с поражением центральной нервной системы, и оценка эффективности антибактериальной терапии, рекомендуемой в настоящее время для лечения генерализованных форм МИ (ГФМИ) у детей.

Под нашим наблюдением было 72 больных менингококковой инфекцией, протекающей с поражением центральной нервной системы в виде менингита. Это были больные с церебральной (17 чел.) и смешанной формой инфекции (55 чел.). МИ регистрировалась во всех возрастных группах детей, вместе с тем наибольший удельный вес (76,4%) приходился на детей грудного (40,3%) и раннего (36,1%) возрастов. Доля детей дошкольного возраста составила 13,9%, школьного — 9,7%. Отмечена зависимость заболевания от половой принадлежности, мальчики болели в 2 раза чаще девочек (63,9 и 36,1% соответственно), а "чистым" менингитом мальчики болели даже в 3 раза чаще.

Этиологический анализ, проведенный нами у больных с ГФМИ, показал, что наиболее частыми патогенами явились менингококки группы В (45,8%) и неагглютинабельные штаммы менингококка (40,3%), значительно реже заболевание вы-

зывалось менингококками группы С (11,1%) и А (2,8%).

Следует отметить, что у всех больных диагноз подтверждался выделением возбудителя из носоглоточной слизи (88,9%) и ликвора (40,3%). Одномоментное выделение возбудителя из носоглотки и СМЖ отмечено у трети больных (29,2%). Вместе с тем, такие экспресс-методы диагностики, как метод "толстой капли" и бактериоскопия ликвора, дали положительный результат в 31,9 и 52,8% соответственно. Следовательно, отсутствие диплококков при бактериоскопии крови и ликвора не является основанием для снятия диагноза МИ при соответствующей клинической картине. И, наоборот, наличие этих лабораторных признаков помогает в диагностике этой грозной инфекции в первые часы болезни.

Анализируя возможные источники инфекции у наблюдаемых нами больных МИ, установлено, что у 43,1% детей отмечался контакт с больными, локализованными формами МИ, при этом наиболее частым источником инфекции была мать ребенка (77,4%).

Заболевание регистрировалось в течение всего года, максимальная заболеваемость приходилась на осень (41,7%), зимой и весной количество поступивших больных было примерно одинаковым (22,2 и 20,8%), летом было госпитализировано 15,3% больных. С учетом этих фактов дифференциальная диагностика МИ должна проводиться в течение всего года.

Следует отметить, что 63,2% МИ протекает с поражением мозговых оболочек в виде смешанной (менингит + менингококкемия) и церебральной ("чистый" менингит) форм. Именно эти формы явились предметом нашего изучения.

Заболевание начиналось остро, первым объективным симптомом, независимо от клинического течения МИ, являлось повышение температуры тела в среднем до $38,7 \pm 0,13^\circ\text{C}$, появление вялости, сонливости (73,6%), реже — беспокойства (43,1%), головной боли (31,9%), рвоты (48,6%). Были госпитализированы в стационар 41,7% заболевших в связи с появлением судорог. Время возникновения судорог ($1,5 \pm 0,23$ дн.), кратность и продолжительность их не зависели от клинического варианта болезни. У 16,7% больных детей отмечалась судорожная готовность.

Несмотря на то, что наличие менингеальных симптомов входит в симптомокомплекс МИ, у 16,7% больных при поступлении наблюдалось их отсутствие, что, несомненно, затрудняло раннюю диагностику заболевания.

Менингеальные симптомы при поступлении в стационар выявлялись у 83,3% больных МИ (в среднем на $2,0 \pm 0,25$ дн. болезни).

С наибольшим постоянством при всех МИ выявлялся симптом ригидности мышц затылка (97,2%), верхний симптом Брудзинского (70,8%), несколько реже симптом Кернига (48,6%), а такие проявления мышечных тонических напряжений, как нижний и средний симптомы Брудзинского, наблюдались относительно редко (22,2 и 12,5% соответственно). Выбухание большого родничка в целом выявлялось у 27,8% больных, Лессажа — 25,0%, а характерная “менингеальная поза” — у 20,8% больных. Вместе с тем, анализируя частоту этих симптомов у детей грудного возраста, выявлено, что выбухание и напряжение большого родничка встречалось у 60,4% больных данной возрастной группы, симптом “подвешивания” — у 56,3%, а типичная менингеальная поза (“легающей собаки” или “взведенного курка”) наблюдалась у половины больных первого года жизни (45,8%).

Одним из ярких симптомов МИ является сыпь, отмеченная у всех больных смешанной формы, появляющаяся на 1-2 день болезни (в среднем на $1,5 \pm 0,13$ дн. болезни).

По характеру экзантема была преимущественно геморрагической (62,5%), различной формы и величины, у 15,0% — мелкой, петехиальной, у 22,5% больных зарегистрирована пятнистая экзантема, и лишь отдельные элементы были с геморрагическим пропитыванием. Локализация сыпи у большинства больных была типичной (дистальные отделы рук и ног, ягодицы) — 85,0%, у половины больных (47,52%) наряду с типичной локализацией отмечалось распространение сыпи на лицо, верхнюю половину туловища. Сроки сохранения сыпи зависели от первичных элементов и сохранялись в течение $5,8 \pm 0,61$ дн.

Осложнились развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ) 30 случаев заболевания (41,7%), у 6 (8,3%) — отеком-набухания головного мозга (ОГМ).

Анализируя картину периферической крови при поступлении больных в стационар, выявлено, что лейкоцитоз встречался у 80,6% заболевших, среднее число лейкоцитов составило $17,1 \pm 1,27 \times 10^9$ /л. Нейтрофилез выявлялся у 69,4% больных, повышение СОЭ зарегистрировано у 83,3% больных.

Всем больным с наличием менингеального симптомокомплекса проводилась люмбальная пункция. Цитоз, не превышающий 100 кл. в 1 мкл спинно-мозговой жидкости, отмечен у 9,7% больных, от 100 до 1000 кл. — у 34,7%, у половины детей (52,8%) плеоцитоз колебался от 1000 до 9000 кл., а у 12,5% цитоз не поддавался счету. Характерным был нейтрофильный плеоцитоз, среднее количество нейтрофилов в спинно-мозговой жидкости составило $89,7 \pm 2,2\%$. У 65,3% больных регистрировалась протеинорахия — средний показатель белка составил $1,61 \pm 0,24$ г/л., у 22,2% больных белок ликвора был в пределах нормальных величин, а у 12,5% детей содержание белка было ниже нормы.

Всем больным МИ в качестве этиотропного лечения назначался курс антибактериальной терапии. Наибольшая чувствительность выделенных штаммов

Динамика основных клинко-лабораторных показателей МИ в зависимости от этиотропного лечения

Показатель	1 группа	2 группа	P
Температура тела в начальном периоде болезни, °C	$38,6 \pm 0,17$	$38,8 \pm 0,13$	$>0,25$
Максимальный подъем температуры, °C	$39,0 \pm 0,18$	$39,2 \pm 0,09$	$>0,25$
Длительность температуры, дн.	$6,8 \pm 0,84$	$4,7 \pm 0,43$	$<0,05$
Длительность сохранения менингеальных симптомов, дн.	$6,2 \pm 0,63$	$4,6 \pm 0,48$	$<0,05$
День появления сыпи	$1,5 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,12$	$>0,25$
День исчезновения сыпи	$5,9 \pm 0,69$	$5,6 \pm 0,53$	$>0,25$
Длительность головной боли, дн.	$2,4 \pm 0,55$	$2,1 \pm 0,37$	$>0,5$
Продолжительность рвоты, дн.	$2,2 \pm 0,25$	$2,3 \pm 0,59$	$>0,5$
Длительность судорожного синдрома, дн.	$1,8 \pm 0,19$	$2,1 \pm 0,43$	$>0,5$
День восстановления аппетита	$8,8 \pm 0,73$	$8,6 \pm 0,51$	$>0,5$
Двигательное беспокойство, дн.	$7,9 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,9$	$>0,5$
Средний начальный цитоз (число клеток в 1 мкл СМЖ)	3631 ± 847	3834 ± 913	$>0,5$
Среднее содержание нейтрофилов в СМЖ, % к общему цитозу	$88,0 \pm 2,3$	$91,4 \pm 2,07$	$>0,25$
Протеинорахия, г/л	$1,68 \pm 0,22$	$1,74 \pm 0,25$	$>0,5$
Санация СМЖ, дн.	$13,1 \pm 1,35$	$9,2 \pm 0,73$	$<0,02$

Примечание. p — достоверность различий.

отмечалась к цефалоспорином 3 генерации (90,5%), сукцинату левомицетина (86,5%), пенициллину (83,8%), рифампицину (71,6%), цефазолину (89,2%). Вместе с тем, отмечена низкая чувствительность выделенной флоры к гентамицину (54,1%), оксациллину (12,2%), ампициллину (10,8%). С учетом чувствительности микробов наиболее обоснованными для лечения больных МИ являются этиотропные препараты, применяемые в качестве “стартовой терапии”: сукцинат левомицетина, пенициллин, цефотаксим. То есть те же препараты, которые указаны в Приказе МЗ СССР №405.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности антибактериальной терапии при лечении МИ, протекающей с менингитом. 1 группу составили 37 больных МИ, “стартовым” антибиотиком у которых был цефотаксим из расчета 100-150 мг/кг массы внутримышечно в 3-4 приема.

Во 2 группу вошло 35 больных, лечение которых проводилось пенициллином из расчета 200-300 тыс. ед./кг массы. Группы были сопоставимы по возрасту, клиническим проявлениям болезни. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, во 2 группе больных достоверно раньше нормализовывалась температура тела (в среднем на $4,7 \pm 0,43$ дн. против $6,8 \pm 0,84$ дн. у больных 1 группы), исчезали менингеальные симптомы (на $4,6 \pm 0,48$ дн. против $6,2 \pm 0,63$ дн. лечения у больных 1 группы). Вместе с тем, продолжительность головной боли, рвоты, судорожного синдрома, экзантемы, изменения со стороны поведения не зависели от применяемого антибактериального препарата ($p > 0,5$).

Однако наиболее значимым критерием эффективности антибактериальной терапии является санация ликвора. Как оказалось, в группе больных, леченных пенициллином, санация ликвора наступала раньше на 8-10 дн., тогда как в группе больных, леченных цефотаксимом, она наблюдалась на 12-14 дн. лечения.

Следовательно, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что наиболее эффективным "стартовым" антибиотиком при лечении менингококкового менингита остается пенициллин, использование которого способствует более быстрому исчезновению основных клинических проявлений менингита, а самое главное, позволяет в более короткие сроки санировать спинно-мозговую жидкость. В то же время, при позднем поступлении больных (4 чел.), при наличии менингоэнцефалических явлений, следует со старта назначать пенициллин в дозе 500 тыс.ед./кг и больше в 8-12 приемов внутривенно или один из цефалоспоринов, относительно хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер (цефотаксим, цефтриаксон) в дозе 150-200 мг/кг в сут в 4 приема. Как правило, в сочетании с амикацином в дозе 15 мг/кг 2 раза в сут или рифампицином — 10 мг/кг 2 раза в сут внутривенно. При таком подходе обычно не требуется интратекальное введение препаратов.

Патогенетическая терапия включала: оксигенотерапию, восстановление гемодинамики и микроциркуляции при ИТШ, дегидратацию при ОГМ, дезинтоксикацию, восстановление гидроионного обмена, КОС, нейровегетативную блокаду (транквилизаторы, нейролептики, противогистаминные препараты, противосудорожные, жаропонижающие средства), борьбу с ДВС-синдромом, стабилизацию

биомембран. Больным с затяжным течением менингита (14 чел.) стандартные схемы лечения МИ были дополнены препаратом комплекса цитокинов 1 фазы иммунного ответа — лейкинфероном (ЛФ). ЛФ вводили внутримышечно по 5 тыс. МЕ 1 раз в день ежедневно в течение 5 дн., затем по 1 инъекции в 3 дн., продолжительность курса составила 10 инъекций.

Клинический опыт показал, что применение ЛФ ускоряло регресс основных проявлений менингита, что способствовало повышению качества лечения. В частности, длительный субфебрилитет компенсировался на 5-7 дн. раньше (на $23,5 \pm 3,6$ дн. болезни, в группе сравнения — $28,9 \pm 1,16$ дн., $p < 0,05$). Двигательное беспокойство купировалось на $15,3 \pm 1,7$ дн. болезни против $19,9 \pm 1,4$ дн. в группе сравнения, гиперестезия исчезала на $15,8 \pm 2,1$ дн. (в группе сравнения на $17,8 \pm 1,7$ дн.). Восстановление аппетита в 1 группе наступало на $15,5 \pm 2,1$ дн. болезни, тогда как во 2 группе оно наступало значительно ($p < 0,02$) позже ($29,3 \pm 1,3$ дн. болезни).

Более значимыми показателями эффективности применения ЛФ явились сроки нормализации гемо- и ликворограммы. Так, нормализация периферической крови наступала в 1 группе раньше (на $19,6 \pm 1,4$ дн. болезни), чем во 2 ($24,9 \pm 1,7$ дн., $p < 0,02$). Санация ликвора у леченных ЛФ детей наступала на $20,8 \pm 1,2$ дн. болезни, тогда как в группе сравнения она отмечалась лишь на $27,6 \pm 2,4$ дн. болезни ($p < 0,02$).

Следовательно, применение ЛФ в комплексе с вышеописанной этиотропной терапией существенно улучшает динамику клинических симптомов болезни и способствует более полноценной их компенсации.

