

## **УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ПЕНИЦИЛЛИНОТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

Наиболее информативными биохимическими тестами, отражающими динамику воспалительного процесса, являются концентрация СРБ, железа и холестерина. Под контролем клинических и лабораторных признаков угасания воспаления у части детей с генерализованной менингококковой инфекцией можно сократить продолжительность применения пенициллина до 4-5 суток. Уровень пенициллина в крови при использовании средних доз антибиотика достаточен для подавления менингококка. С учетом присутствия менингококка в ликворе у некоторых больных с менингококкемией, снижать дозу и кратность введения пенициллина рекомендуется с 4 дня лечения.

**Ключевые слова :** генерализованная менингококковая инфекция, этиотропная терапия, острофазный ответ, С-реактивный белок, железо, холестерин, интерлейкин-8, рецепторы к фактору некроза опухолей-б, дефензины, пенициллин.

Most informative biochemical tests reflecting the dynamics of inflammatory process, are CRP, iron and cholesterol concentrations. It is possible to reduce the duration Penicillinum intake to 4-5 days if to control of clinically and laboratorly the inflammation decrease in some children with generalized meningococcal infection. Penicillinum level in blood when moderate doses of an antibiotic are used is sufficient to suppress meningococci. It is recommended to reduce the dose and frequency of Penicillinum intake from the fourth day of treatment, because of the presence of meningococci in the liquor of 12,8 % meningococemia patients.

**Key words :** a generalized meningococcal infection, causal treatment, acute phase response, C - reactive protein, iron, cholesterol, interleukin-8, receptors to the tumour necrosis factor-б, defensins, penicillinum

Актуальность генерализованной менингококковой инфекции (ГМИ) определяется достаточно высоким уровнем заболеваемости, особенно среди детей. Так, в 1999-2001 гг. она составила 2,6-2,9 на 100 000 населения Республики Беларусь. Среди детей до 14 лет показатель заболеваемости в те же годы был в несколько раз выше: 9,4-11,6. Это наиболее высокий показатель среди всех нейроинфекций. По прогнозам, в 2010-2011 гг. (или даже ранее) в России ожидается очередная эпидемия менингококковой инфекции [2], при которой заболеваемость может возрасти в десятки раз. Возможно, из-за тесной географической, социальной и экономической связи аналогичная эпидемиологическая ситуация будет иметь место и в нашей республике.

Летальность при ГМИ связана практически только с молниеносной формой менингококкемии, осложняющейся тяжелым инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), ДВС-синдромом и, как следствие, - синдромом полиорганной недостаточности. Летальность при этой форме составляет в развитых странах 30-40% [34, 35], а в развивающихся странах - около 75% [26].

Однако большинство случаев ГМИ (около 90%) при адекватном лечении заканчивается выздоровлением. Терапия больных с ГМИ включает 7-10-дневный курс антибиотиков, применение глюкокортикоидов, дезинтоксикационную терапию, реокоррекцию (включая лечение ДВС-синдрома), при необходимости - дегидратацию, симптоматическую терапию.

Основную роль в процессе выздоровления играют средства этиотропной терапии. В качестве последних в настоящее время используются пенициллин (200-500 тыс ЕД/кг·сут) [3, 10, 16, 31, 28, 37, 50], ампициллин (200-300 мг/кг·сут) [16, 31], цефотаксим (200-300 мг/кг·сут) или цефтриаксон (80-100 мг/кг·сут) [14, 30, 40, 43], левомецетин (75-100 мг/кг·сут) [10, 17] (обычно при аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики). Из перечисленных препаратов пенициллин является наименее дорогостоящим и наименее токсичным, поэтому он используется в качестве препарата выбора для лечения ГМИ не только у нас в стране, но и за рубежом [3, 10, 16, 31, 28, 37, 50]. Продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) составляет 7-10 дней [3, 10, 31, 28, 37, 50].

Однако к настоящему времени накопились данные, позволяющие говорить о возможности сокращения сроков этиотропного лечения бактериальных менингитов (БМ) разной этиологии, включая менингококковый менингит, в 1,5-2 раза.

Разными авторами было показано, что санация цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от менингококка при менингите обычно происходит в течение первых 18-48 часов [16, 25, 27, 42, 43]. По данным В.И. Покровского и соавт. [11] менингококк в ЦСЖ после 3-х суток практически не определяется. С помощью метода полимеразной цепной реакции недавно было показано, что ДНК менингококка не определяется в крови уже через 24 часа от начала эффективной этиотропной терапии, а в ликворе - через 72 часа [41]. Это указывает на реальную возможность сокращения продолжительности этиотропной терапии ГМИ.

Одним из первых сообщений об успешном применении у большой группы больных с менингококковым менингитом (50 взрослых пациентов) 4-х дневного курса лечения с помощью пенициллина G (натриевой соли) была работа P.F. Viladrich и соавт. [48].

Позже появились другие сведения о возможности использования 4-5 дневного курса этиотропной терапии менингококкового менингита. Чаще всего при этом использовались цефалоспорины 2-го (цефуроксим) или 3-го поколения (цефтриаксон, цефотаксим, моксалактам) [19, 33, 39, 42, 43, 46], реже - пенициллин [16, 29, 31], ампициллин [16], левомецетин [49]. Эти исследования носили, в основном, эмпирический характер и не были подкреплены надежным лабораторным наблюдением за динамикой воспаления. Рекомендуемая продолжительность лечения менингококцемии всегда совпадала со сроком терапии менингококкового менингита.

К настоящему времени протокол лечения ГМИ коротким курсом антибиотиков не выработан, поскольку не имеет достаточного обоснования. Отчасти это связано с традицией, отчасти - с отсутствием четких обоснованных рекомендаций по использованию различных (желательно, простых и доступных) показателей для контроля эффективности АБТ. В первую очередь, это касается использования пенициллина - основного средства этиотропной терапии ГМИ в Республике Беларусь. В специальной литературе имеются лишь единичные работы по применению его по сокращенной схеме при данной патологии [16, 29, 31, 48], причем только в одной

работе описано использование пенициллина в таком режиме на достаточно большой группе детей (26 человек) [31].

Существование менингококков со сниженной чувствительностью к пенициллину [8, 12, 13, 17, 31, 36, 38] не позволяет сократить сроки лечения ГМИ у всех детей.

Таким образом, необходимо иметь надежные клинико-лабораторные критерии оценки эффективности АБТ для обоснованного сокращения продолжительности лечения. Причем это касается не только пенициллина.

Анализируя данные литературы за последние 15-20 лет, можно сделать вывод о постепенном снижении чувствительности менингококков и к другому классу антибиотиков выбора, рекомендуемых для лечения ГМИ - цефалоспорином 2-го и 3-го поколения. [12, 13, 18, 20, 22, 23, 44, 47]. Следовательно, проблема надежного контроля за эффективностью применения любых АБ для терапии генерализованных форм менингококковой инфекции является актуальной.

В качестве критериев контроля эффективности этиотропного лечения ранее предлагались как клинические признаки выздоровления (лихорадка не более 3 суток, восстановление сознания и купирование токсикоза в течение первых 2 суток [16, 39]), так и лабораторные данные. Из последних было рекомендовано учитывать: 1) санацию ликвора в первые 2 суток [16, 39]; 2) нормализацию уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови [19]; 3) нормализацию уровня некоторых ферментов (аспартат-аминотрансферазы - АСТ, лактат-дегидрогеназы, креатин-фосфокиназы, гамма-глутамил-транспептидазы) в ЦСЖ [31]. Однако общепринятых и однозначных рекомендаций по контролю за эффективностью этиотропной терапии при ГМИ до настоящего времени не существует.

Идеальным показанием к прекращению АБТ было бы четкое доказательство элиминации возбудителя. Однако даже современные методы диагностики, обладающие высокой разрешающей способностью (напр. полимеразная цепная реакция), имеют свой предел чувствительности. И кроме того, такие методы исследования применимы далеко не в любой клинике. Поэтому врачи используют косвенные признаки, свидетельствующие о санации организма от возбудителя.

Попадание менингококка во внутреннюю среду организма, приводит к развитию острого воспалительного ответа (рис. 1).

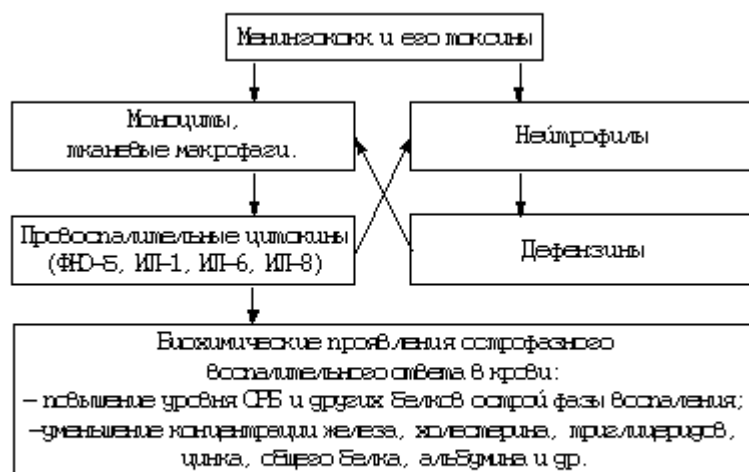


Рис. 1 Принципиальная схема развития острого воспалительного ответа при ГМИ.

Одним из первых и главных механизмов его формирования является реакция моноцитов/тканевых макрофагов на возбудитель и его токсины (в первую очередь, эндотоксин). Следствием такой реакции является быстрая выработка провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), а несколько позже колониестимулирующих факторов и т.д. Увеличение системного уровня этих ранних цитокинов вызывает появление лихорадки, симптомов интоксикации и др. Монокины повышают функциональную активность нейтрофилов, что, кроме всего прочего, приводит к экзоцитозу в очаг воспаления таких защитных факторов, как дефензины (Дф). Последние, в свою очередь, стимулируют моноциты и тканевые макрофаги. Кроме того, действие провоспалительных цитокинов определяет изменение и лабораторных показателей (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитограммы влево, синтез белков острой фазы воспаления и т.д.). Поэтому, когда устраняется причина всех этих изменений (при ГМИ - это менингококк), функционирование этого каскада реакций прекращается. Происходит это с разной скоростью, поэтому из большого числа маркеров воспаления необходимо выбрать наиболее оперативные и информативные.

Клинические критерии выздоровления, которыми пользуется большинство врачей, хорошо известны. К ним относятся нормализация температуры, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, исчезновение синдрома интоксикации, восстановление аппетита, сна и т.д. Наряду с клиническими, используются также и лабораторные показатели завершения воспалительного процесса (нормализация гемограммы, санация ликвора от возбудителя и нормализация или допустимое улучшение данных рутинного исследования ЦСЖ).

Однако не все показатели воспаления нормализуются к концу курса этиотропной терапии. Это касается гемограммы, биохимических и цитологических показателей ликвора, содержания некоторых цитокинов [31] и др. Кроме того, температурная реакция даже при эффективной этиотропной терапии может иметь место из-за сопутствующих заболеваний (ОРЗ, ОКИ, инфекционно-аллергических осложнений и т.д.) или ятрогенных осложнений (постинъекционные инфильтраты), не требующих антибактериального лечения. Это не позволяет использовать перечисленные показатели в качестве надежных критериев выздоровления.

Поэтому, наряду с перечисленными признаками воспаления, для контроля за динамикой инфекционного воспалительного процесса дополнительно используют биохимические и иммунологические показатели наличия воспалительной реакции.

В процессе поиска показателей, наиболее подходящих для оперативного контроля за динамикой воспаления, были испытаны тесты, ранее известные как показатели острофазного воспалительного ответа.

В предыдущих работах мы проанализировали значение различных биохимических показателей и некоторых цитокинов (интерлейкина-8, растворимых рецепторов фактора некроза опухолей-б с молекулярной массой 55 кД и дефензинов) в качестве критериев контроля завершения воспалительного процесса и эффективности этиотропной терапии [5, 6, 9]. Самыми информативными и наиболее подходящими для практической работы оказались следующие: уровень в крови С-реактивного белка (СРБ), железа и холестерина. Определение уровня исследованных цитокинов, как оказалось, не имеет преимуществ в контроле степени выраженности воспаления по сравнению с рассмотренными биохимическими маркерами ОФО [9].

Определение концентрации железа и холестерина входит в стандартный набор рутинного исследования сыворотки крови. Для исследования же уровня СРБ в настоящее время существуют надежные экспресс-методики, основанные на латекс-агглютинации, позволяющие получить ответ в течение 20-30 минут [7]. (Одна из таких тест-систем выпускается в РБ в Институте биоорганической химии).

Снижение концентрации СРБ ниже 20 мг/л (при использовании для его определения отечественной тест-системы Института биоорганической химии) и менее 24 мг/л (при использовании турбодиметрического метода или диагностических наборов "CRP-Direct-Latex Test" ("Hospitex Diagnostics", Италия) и "CRP Latex" ("Chematil", Италия)), повышение уровня железа более 9 мкМ/л и увеличение в динамике содержания холестерина выше 4 мМ/л у детей до 1 года и выше 4,5 мМ/л у детей старше года позволяют говорить о завершении инфекционного воспалительного процесса и о возможности прекращения этиотропной терапии.

Использование указанных критериев контроля динамики воспалительной реакции и эффективности этиотропного лечения наряду с общепринятыми показателями купирования воспаления (нормализация температуры, купирование синдрома интоксикации, нормализация показателей белой крови, купирование воспалительных изменений со стороны ЦСЖ) позволило у части детей с ГМИ сократить продолжительность антибактериальной терапии до 4-5 суток.

По сокращенной схеме этиотропного лечения нами было пролечено 33 ребенка (19 мальчиков и 14 девочек), средний возраст которых составил  $34,2 \pm 7,1$  месяца (с колебаниями от 2,5 месяцев до 12 лет). У 10 детей имела место менингококцемия (МЕ), у 1 - менингококковый менингит (ММ), у 21 - их сочетание (ММ+МЕ) и у одного зафиксирован менингоэнцефалит (МЭ). Течение средней степени тяжести зарегистрировано у 9 детей, тяжелое течение ГМИ - у 24.

Длительность пенициллинотерапии составила  $4,8 \pm 0,1$  суток (с колебанием от 3,7 до 5,6 суток), продолжительность пребывания в стационаре -  $13,9 \pm 0,6$  суток. Критериями для отмены пенициллина в этой группе служили следующие показатели: 1) лихорадка не более 2 суток (в среднем,  $0,9 \pm 0,1$  суток); 2) исчезновение признаков синдрома системного воспалительного ответа в первые сутки лечения; 3) нормализация лейкоцитограммы в первые 5 дней лечения (в среднем, за  $4,2 \pm 0,5$  дней); 4) санация ликвора на 4-5-е сутки применения пенициллина; 5) содержание биохимических маркеров воспаления достигло рекомендуемого уровня (СРБ менее 20-24 мг/л, железа более 9 мкМ/л и холестерина выше 4-4,5 мМ/л). Повторные температурные волны, связанные с разными причинами, наблюдались у 35,7% детей и продолжались  $1,0 \pm 0,3$  сутки. Общее количество лейкоцитов в периферической крови достигало нормального уровня через  $5,0 \pm 0,7$  суток. Нормализация уровня СОЭ отмечалась у 46,4% детей на  $7,7 \pm 1,2$  сутки. Но 53,6% детей на  $12,7 \pm 1,1$  сутки (перед выпиской) все еще имели повышенную СОЭ.

Катамнестическое наблюдение за детьми этой группы в течение месяца не выявило у них рецидивов заболевания или развития каких-либо осложнений.

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм определения продолжительности этиотропного лечения детей с ГМИ (рис. 2).

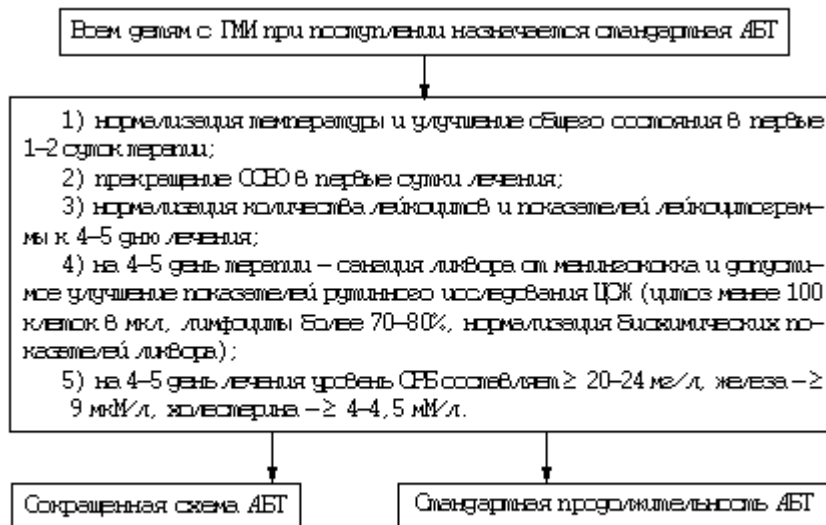


Рис. 2 Алгоритм сокращения сроков АБТ у детей с ГМИ.

Таким образом, можно утверждать, что нами предложен метод оперативного наблюдения за динамикой воспалительного процесса и хода выздоровления при ГМИ у детей. Использование предложенного алгоритма сокращения сроков пенициллинотерапии, по-видимому, возможно и при использовании других антибиотиков для лечения ГМИ, и, может быть, при других генерализованных бактериальных инфекциях, имеющих те же закономерности течения, что и ГМИ.

В подтверждение вышесказанному мы приводим результаты первого опыта применения этого алгоритма при использовании цефалоспоринов 3-го поколения у детей с ГМИ. Под нашим наблюдением находилось 4 ребенка в возрасте от 1 года до 4 лет, трое из которых переносили менингококцемию и один - менингит с менингококцемией. Один ребенок получал цефотаксим (300 мг/кг в сутки в/мыш) и трое - цефтриаксон (80-100 мг/кг в сутки в/мыш). Отмена антибиотиков происходила в соответствии с критериями, указанными в алгоритме сокращения сроков антибактериальной терапии ГМИ у детей. Средняя продолжительность лечения составила  $4,7 \pm 0,3$  суток, длительность пребывания в стационаре -  $7,8 \pm 1,1$  суток. Катамнестическое наблюдение в течение 1 месяца показало отсутствие каких-либо осложнений или неблагоприятных последствий.

Лечение менингококцемии до настоящего времени осуществляется с помощью мегадоз пенициллина, использующихся для лечения менингококкового менингита. Однако очевидно, что в таких высоких дозах нет необходимости. Концентрации пенициллина в ЦСЖ значительно уступают тем, которые определяются в крови и составляют от 3-9% [1, 14, 24, 45] до 20-41% [15, 27] от уровня в крови (в зависимости от методики расчета). Абсолютный уровень пенициллина в межинъекционный период в ликворе при использовании стандартных мегадоз антибиотика (200-300 тыс. ЕД/кг в сутки) мало зависит от пути введения АБ и составляет 0,2-0,7 мкг/мл при внутримышечном [1] и 0,5-1,0 мкг/мл при внутривенном введении [27]. Однако и этих невысоких концентраций, как уже говорилось, оказывается достаточно для санации ликвора от менингококка в первые 18-48 часов лечения пенициллином [16, 27]. ДНК менингококка обнаруживается с помощью ПЦР в сроки до 72 часов от начала АБ-ой терапии [41], что, вероятно, связано с высвобождением генетического материала из погибших бактерий, а не с наличием жизнеспособных возбудителей.

Следовательно, если тех концентраций пенициллина, которые создаются в ликворе и которых значительно меньше, чем в крови (по крайней мере, в 10-30 раз), достаточно для элиминации возбудителя из ЦСЖ, то и менингококцемию, при которой возбудитель находится только в крови, можно лечить средними дозами АБ (100 тыс. ЕД/кг в сутки) и с меньшей кратностью введения (за 4 раза). При этом теоретически концентрация пенициллина в крови все равно должна быть выше той, которая создается в ликворе и обеспечивает его быструю санацию от менингококка. А особенности жизнедеятельности менингококков в тканях вне гематоэнцефалического барьера не создают препятствий для действия пенициллина (и других антибиотиков) на данный возбудитель [3].

Поэтому мы попытались исследовать с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии содержание пенициллина в крови у детей с различными инфекционными заболеваниями при использовании данного АБ в дозе 100 тыс ЕД/кг в сутки за 4 раза и сравнить уровень пенициллина в крови при указанном режиме введения АБ с МПК пенициллина для менингококков, циркулирующих в г. Минске.

С целью исследования содержания пенициллина в крови на фоне применения обычной дозы АБ (100 тыс ЕД/кг в сутки) было обследовано 17 детей, 10 мальчиков и 7 девочек в возрасте от 1,5 до 14 лет (в среднем 95,5+14,1 месяца) с различными инфекциями. В 5 случаях диагностирована ОРИ, в 4 - лакунарная ангина, в 3 - скарлатина, в 2 - инфекционный мононуклеоз и по одному случаю зарегистрированы лимфосаркома, острый пиелонефрит и иерсиниоз. Дети получали пенициллин (кратковременно или курсом) внутримышечно в дозе 93,8+2,3 тыс. ЕД/кг в сутки (с колебаниями от 69 до 108 тыс. ЕД/кг). Взятие крови для определения содержания пенициллина осуществлялось через 1-1,5 часа (максимальная концентрация) и через 6 часов (перед последующей инъекцией).

Максимальная концентрация пенициллина в сыворотке крови составила через 1-1,5 часа после введения 15,3+3,4 мкг/мл. Через 6 часов после введения (перед очередной инъекцией антибиотика) содержание пенициллина в сыворотке крови зарегистрировано на уровне 1,5+0,4 мкг/мл. С одной стороны, это в несколько раз выше той концентрации, которая создается в ликворе больных с гнойными менингитами при использовании мегадоз пенициллина и которая обеспечивает санацию ЦСЖ [1, 11, 27]. С другой стороны, МПК пенициллина для менингококков, циркулирующих в г. Минске, составляет 0,25-0,5 мкг/мл и менее [13]. Это также позволяет утверждать, что применение обычной суточной дозы пенициллина (100 тыс. ЕД/кг) позволяет создавать в крови концентрации антибиотика, достаточные для элиминации менингококка, и, следовательно, эту дозу можно использовать для лечения менингококцемии.

Однако снижать дозу пенициллина с первого дня госпитализации рискованно, т.к. существует вероятность присутствия менингококка в ликворе у детей без воспалительных изменений со стороны ЦСЖ (нормальные уровни цитоза, белка, глюкозы и т.д.). По данным разных авторов, такая вероятность составляет около 10-14% [4, 21, 32, 47]. Учитывая этот факт, а также отсутствие надежных методов исследования, гарантирующих абсолютную стерильность ликвора, целесообразно всех больных с менингококцемией даже при отсутствии (по данным рутинного исследования ЦСЖ) признаков менингита первые 3 суток лечить большими дозами пенициллина (200-300 тыс ЕД/кг в сутки), обеспечивающими санацию ликвора. Этот срок выбран. Как уже говорилось ранее, при назначении эффективной этиотропной

терапии в ЦСЖ через 18-48 часов не удается обнаружить менингококк и его антигены [16, 27], а через 72 часа - и ДНК менингококка. [41]. 3-х дневная терапия мегадозами пенициллина позволит надежно санировать ликвор в том случае, если менингококк туда попал. Потом, очевидно, можно уменьшить дозу пенициллина до 100 тыс ЕД/кг в сутки еще на одни-двое суток (для надежной санации крови) и ограничить курс пенициллинотерапии 4-5 сутками.

Учитывая все вышеизложенное, мы пролечили 8 детей (5 мальчиков и 3 девочки в возрасте от 4 месяцев до 12 лет) с менингококцемией (5 детей) и с менингококцемией, сопровождавшейся началом развития менингита (3 ребенка), по сокращенной схеме терапии с уменьшением дозы пенициллина в конце лечения. Начальной стадией менингита мы считали повышение относительного содержания нейтрофилов в ЦСЖ выше 50% при нормальном или слегка повышенном (до 42 клеток) цитозе и при нормальных биохимических показателях ликвора. Этиотропная терапия включала назначение левомицетина в суточной дозе 80-100 мг/кг на 0,5-1,0 сутки с последующей заменой на пенициллин (курсом 3-4 дня, в среднем  $3,5 \pm 0,2$  суток). Последний назначался в дозе 180-300 тыс. ЕД/кг в сутки (в среднем  $250,4 \pm 19,2$  тыс. ЕД/кг) на 1-2,5 дня (в среднем на  $1,8 \pm 0,2$  дня). Затем доза пенициллина снижалась до 75-108 тыс. ЕД/кг в сутки (в среднем  $98,8 \pm 3,9$  тыс ЕД/кг) на 1,5-3 суток (в среднем на  $1,8 \pm 0,2$  дня). Общая продолжительность этиотропной терапии составила  $4,3 \pm 0,2$  дня.

Критериями отмены пенициллина служили показатели завершения воспаления, указанные в алгоритме сокращения сроков пенициллинотерапии. Средняя продолжительность пребывания в стационаре среди детей исследуемой группы составила  $10,5 \pm 1,3$  суток, что значительно меньше, чем в общем среди детей с ГМИ (по данным детской инфекционной клинической больницы г.Минска, в 1998-2000 гг. этот показатель составил  $19,7 \pm 0,8$  суток).

Катамнестическое наблюдение за этими детьми в течение месяца не выявило рецидивов заболевания или развития каких-либо неблагоприятных последствий.

Таким образом, предложенный алгоритм сокращения сроков антибактериальной терапии ГМИ и усовершенствованная схема пенициллинотерапии менингококцемии у детей могут быть рекомендованы для широкого практического применения. Это позволит снизить продолжительность пребывания детей в стационаре, стоимость лечения и вероятность развития ятрогенных осложнений.