

нейроинфекциями, в том числе гнойными менингитами (n=14), энцефалитами (n=11) и полинейропатиями (n=8) подтверждает высокую эффективность раннего энтерального питания при неотложных состояниях, поскольку купирование воспалительного процесса и восстановление двигательных функций у этих пациентов происходило на 15 - 26 дней быстрее, чем у детей, не получавших полноценное питание. Именно качественный и количественный состав рациона больного ребенка существенным образом влияет на длительность и тяжесть течения патологического процесса, что позволяет рекомендовать адекватную диетологию как механизм нейрореабилитации при нейроинфекциях у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Детские болезни. Учебник в 2-х томах / под редакцией И.Ю. Мельниковой.- М., ГЭОТАР-Медиа. 2009.-Т.1 – 672 с.
2. Петрухин А.С. Клиническая детская неврология. Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2008.-1084с.
3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей.- М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.-416с.
4. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. - М.: Медицина, 2006.- 567 с.
5. Интенсивная терапия. Национальное руководство. В 2-х томах.- М., ГЭОТАР-Медиа, 2009.-Т.1 – 960 с.

**Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин,  
Л.А. Алексеева, М.В. Иванова,  
А.А. Вильниц, В.В. Карасев, Г.П. Иванова,  
Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман,  
И.А. Иващенко, А.С. Кветная,  
М.О. Волкова**

#### **МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ**

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

Осуществляя непрерывный, более чем 25-летний клинико-лабораторный мониторинг за менингококковой инфекцией у детей, авторы пришли к выводу, что особенностью данной инфекции является возрастная изменчивость, а также штаммовое непостоянство. Клинический полиморфизм менингококковой инфекции (МИ), рост атипичных форм, поздняя диагностика и неадекватная терапия являются причиной неблагоприятного течения заболевания и диагностических ошибок [2,6]. С момента включения менингококковой инфекции в МКБ (1965 год), выявлено 13 серогрупп менингококка, вызывающих генерализованные формы заболевания. Наиболее изучены особенности течения менингококковой инфекции (МИ), вызванные серогруппами А, В, С, традиционно доминирующими в качестве причинно значимых факторов. Изменение природно-климатических условий, экологический кризис приводят к мутации различных возбудителей, а медикаментозная агрессия способствует появлению L-форм, с чем связано изменение клинических проявлений заболевания [6]. Бактериологический мониторинг последних лет показал наличие в циркуляции штаммов менингококка с измененной реактивностью, а также появление редких: Y, W-135, X серогрупп, являющихся причиной развития тяжелых генерализованных форм МИ. За последние 5 лет заболеваемость

МИ по России остается на спорадическом уровне среди всего населения и составляет 2,09 на 100 тыс. населения (2007 год), однако, среди детей не имеет тенденции к снижению, сохраняясь на высоких цифрах 8,76 на 100 тыс. детей до 14 лет (2007 год). Вызывает тревогу и сохраняющаяся высокая летальность (6-14%), колеблющаяся в зависимости от региона, причем летальные исходы преобладают у детей 1-го года жизни и школьников, несмотря на применение новых этиотропных и патогенетических средств. Это является основанием для мониторингового анализа возрастных особенностей МИ, уточнения патогенетических механизмов развития МИ и совершенствования лечения. Известно, что в патогенезе генерализованных форм МИ основную роль играет эндотоксин - липополисахаридный комплекс, содержащий в себе липид А, на который происходит первичный выброс цитокинов. Выход эндотоксина из распадающихся бактериальных клеток и следующий за этим каскад ответных реакций организма приводит к нарушению клеточных и органных функций, что, в конечном итоге, ведет к патологическим нарушениям в системе гомеостаза, это проявляется развитием инфекционно-токсический шока и ДВС-синдрома, являющихся основной причиной смерти при менингококковой инфекции [2,6]. Патогномичным для менингококковой инфекции является наличие выраженного интоксикационного синдрома вследствие экзотоксинемии, максимальная интенсивность которой имеет место в случаях, вызванных менингококком серогруппы «В». Помимо этого, в генезе развития интоксикационного синдрома имеют значение патобиохимические нарушения, такие, как активация протеолиза, свободно-радикального окисления, синтез медиаторов воспалительного ответа, включая цитокины, острофазные белки, увеличение которых в совокупности с продуктами распада микробных клеток в кровеносном русле является причиной срыва механизмов детоксикации [1, 7, 9, 10]. Это обуславливает целесообразность изучения

патогенетической роли синдрома интоксикации в определении характера течения заболевания при менингококковой инфекции у детей. Традиционно, для оценки тяжести генерализованных форм бактериальных инфекций, кроме данных клинического осмотра используются рутинные лабораторные показатели, такие как клинический анализ крови, протеинограмма, не позволяющих объективно оценить степень выраженности интоксикации и эффективности лечения. В последние годы в современной клинической лабораторной диагностике для уточнения патогенеза инфекционной патологии используют спектральную оценку веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), позволяющих уточнять интенсивность патобиохимических нарушений при бактериальных инфекциях. В то же время при менингитах для уточнения интратекальных патогенетических механизмов дополнительно используют оценку белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которые отражают характер и тяжесть внутримозговых процессов и доказано их диагностическое и прогностическое значение при различных нейроинфекциях [1]. Для оценки напряженности протеолитического распада используются показатели уровня основных ингибиторов протеолиза – альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина, являющихся положительными реактантами острой фазы, а также СРБ и альбумин, которые отражают не только степень воспалительных процессов, в том числе интратекальных, но и обладают этиологической специфичностью, что может быть использовано для дифференциальной диагностики природы воспалительного процесса, а также для мониторинга эффективности лечения [3,4,5,8]. В настоящее время известно, что СРБ является не только маркером острого воспаления в организме, но и он важнейший иммуномодулятор, активирующий классическую функцию компонентов комплемента, нейтрофилы и моноцитарно-макрофагальную систему, связывает эндогенные патогены, ионы Са, молекулы токсинов, вышедших их повреж-

денной ткани, для последующего удаления их из кровотока, с чем связана его детоксикационная функция. Также СРБ участвует в процессах опсонизации, фагоцитоза, связывая разные микроорганизмы, блокирует процессы деструкции мембран, активирует процессы ПОЛ и непосредственно участвует в развитии оксидативного стресса, обладает прокоагулянтным действием и антиоксидантными свойствами [4]. Альфа2-макроглобулин, как и СРБ, полифункциональный белок. Он является не только ингибитором протеолитических ферментов, но и инициатором реакции антигенного распознавания и иммунного ответа, дезактивации разрушительного воздействия гидролаз патогена на организм путем связывания последних и подавления апоптоза, регуляторного воздействия на синтез цитокинов, с чем связывают его защитное действие. Разрушительное влияние альфа2-макроглобулина имеет место за счет его способности осуществлять транспорт бактериальных экзотоксинов внутрь клеток организма хозяина [5]. Также неоднозначна роль альфа1-антитрипсина, поскольку помимо его основной роли ингибитора протеолитических ферментов, доказано значение в связывании и транспорте ионов, метаболитов, цитокинов, влиянии на функциональную активность лимфоцитов и фагоцитов, способности инактивировать бактериальные токсины (защитная функция). Учитывая многофункциональное влияние вышеописанных белков, их значение в патогенезе различных бактериальных инфекций, перспективным является изучение при МИ. Помимо этого при генерализованных формах МИ, сопровождающихся развитием гнойного менингита, значимым является оценка степени интратекальных патобиохимических нарушений, в связи с чем, целесообразно исследование белкового и пептидного состава ЦСЖ, а также сопоставление клинически выраженных признаков интоксикации с лабораторными критериями в крови и цереброспинальной жидкости, что до настоящего времени не проводилось. Все вышеперечисленное определяет

актуальность проведения данного исследования, целью которого явилось выявление возрастных особенностей генерализованных форм МИ у детей в современных условиях, в также уточнение роли эндогенной интоксикации, протеолиза и системной воспалительной реакции в патогенезе заболевания для определения путей совершенствования терапии.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 90 детей с генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в возрасте от 1 мес. до 18 лет, находившихся на лечении в НИИ детских инфекций за период 2006 – 2008 гг. Все больные наблюдались в стационаре и в катамнезе в течение трех лет. С целью совершенствования лечения для оценки эффективности применения в комплексной терапии системных энзимов больные были разделены на 2 группы: основная  $n=22$ , пациенты с поступления получали пенициллин – в суточной дозе 300 тыс ед/кг/сут 10 дней в сочетании с вобэнзимом 1 таб/6 кг массы тела/сут 14 дней и группа сравнения  $n=45$ , пациенты получали пенициллин в суточной дозе 300 тыс ед/кг/сут 10 дней без вобэнзима. Совершенствование инфузионной терапии проводилось у 19-и пациентов с менингококковым менингитом путем применения внутривенно капельно физиологического раствора в сочетании с антигипоксантом мексидол 5% р-р в дозе 5 мг/кг/сут № 5. Группу сравнения составили 44 пациента, получавших в качестве основного средства инфузионной терапии физиологический раствор, в дозах, рассчитываемых стандартным методом, исходя из физиологической потребности ребенка. Пациенты в основной группе и сравнения были сопоставимы по возрасту, клиническим формам и тяжести заболевания.

Всем пациентам проводилась этиологическая верификация заболевания стандартными бактериологическими методами: посев крови и ЦСЖ, микроскопия толстой капли крови, реакция латекс-агглютинации. Всем детям также проводились стандартные биохимические исследования (АЛТ, АСТ, мочевины, креати-

нин, протромбин, фибриноген, общий белок, протеинограмма), клинические исследования крови и цереброспинальной жидкости. Оценка синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) проводилась методом спектральной оценки веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) крови (Малахова М.Я., 1995 г.). Проведено исследование синдрома эндогенной интоксикации у 49 детей с различными клиническими формами МИ. Для исследования белково-пептидного состава ЦСЖ использованы методы гель-фильтрации на сефадексе (аналитический и экспресс-метод) и диск-электрофорез в полиакриламидном геле (ДЭФ в ПААГ). Метод гель-фильтрации на сефадексе позволяет исследовать распределение компонентов ЦСЖ по молекулярной массе и рассчитать содержание высокомолекулярной (белковой) и низкомолекулярной (пептидной) фракций ликвора и коэффициента (НМФ:ВМФ, норма равна 1), отражающего тяжесть интра-текального поражения. Метод ДЭФ в ПААГ позволяет исследовать белковый спектр без предварительного концентрирования ликвора и дать оценку качественному и количественному содержанию белковых фракций (Алексеева Л.А., 2003). Проведено исследование данных параметров у 44 детей, у которых МИ протекала с вовлечением в процесс мягких мозговых оболочек.

Для определения напряженности системного и интра-текального воспаления при МИ определялось содержание С-реактивного белка (СРБ), альбумина, альфа1-антитрипсина (альфа1-АТ) и альфа2-макроглобулина (альфа2-МГ) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) детей с различными клиническими формами МИ. Исследование выполнялось методом иммунотурбидиметрического анализа. СРБ определяли с помощью наборов фирмы Biosystems (Испания); альфа1-АТ, альфа2-МГ и альбумин – с использованием наборов фирмы Sentinel (Италия). Измерение выполнено на полуавтоматических биохимических анализаторах: ФП 901М (Финляндия)

и Clima 15 (Испания) с учетом рекомендаций фирм-производителей. Обследовано 38 детей.

**Результаты исследования и обсуждение.** Установлено, что в последние годы структуре клинических форм МИ у детей в 35% случаев заболевание протекало в виде менингококкемии, в 25% имел место менингит, в 40% - смешанная форма, 2% - редкие формы (увейт, перикардит). В возрастной структуре МИ до 27% составили дети до года, до 20% - от 1 г до 3 лет, 32% - от 4 до 12 лет, до 21% - подростки. В 52% случаев заболевание протекало без осложнений, однако в 24% случаев имел место отек головного мозга и в 24% - септический шок. В этиологической структуре частота менингококка серогруппы «В» и «С» составляла по 22%, серогруппы «А» - 8%, серогруппы «W-135» и «Y» - 8%. Выявлено, что для менингококка серогруппы «А» характерным было развитие смешанных форм и менингита (99%), серогруппы «В» - менингококкемии и смешанных форм (до 80%), серогруппы «С» - преобладание менингита до 69%, серогруппы W-135 - отсутствие смешанных форм и развитие только менингококкемии (100%), серогруппы Y - только менингита (100%).

В ходе проведенного исследования определены клинические особенности МИ в зависимости от серотипа менингококка. Так, МИ, вызванная менингококками «Y» и «W-135», отличалась менее выраженными воспалительными изменениями в крови в начале заболевания в отличие от случаев, вызванных менингококками «А», «В», и «С», сопровождающимися нейтрофильным лейкоцитозом (до  $18,6 \cdot 10^9$  /л), лимфопенией (4-13%), на фоне умеренно повышенного СОЭ (15-18 мм в час). В ЦСЖ при МИ, обусловленной менингококком «А», отмечался невысокий плеоцитоз ( $985 \pm 112$  клеток в 1 мкл), но с максимальным содержанием нейтрофилов (до 90%) в клеточном составе, тогда как при «С» - максимальный плеоцитоз ( $3372 \pm 234$ ) с высоким содержанием белка (до 3 г/л).

Исследование этиологического фактора МИ,

в зависимости от возраста, показало доминирование менингококков серотипа «А» (56%) и «С» (до 70%) у детей от 7 до 14 лет, тогда как «В» (около 30%) с одинаковой частотой встречался в различные возрастные периоды, а редкие серотипы – в возрасте от 1 до 7 лет. При исследовании клинических проявлений при различных формах МИ у детей разного возраста выявлено, что менингококцемия наиболее тяжело протекала у детей раннего возраста с продолжительными общеинфекционными симптомами ( $5,1 \pm 1,1$  дней) и временем нахождения в стационаре (до  $13 \pm 2,4$  дней). Течение смешанных форм МИ отличалось наличием продолжительных общемозговых ( $6,1 \pm 1,2$  дней) и менингеальных ( $6,1 \pm 1,2$  дней) симптомов у детей 3-х – 7-и лет и преобладанием общеинфекционных симптомов (до  $7,0 \pm 1,2$  дней) и длительным сохранением сыпи ( $5,4 \pm 1,3$  дней) у детей раннего возраста. Благодаря проведенному исследованию выявлены следующие особенности течения МИ у подростков: преобладание смешанных форм (до 50%); умеренные общеинфекционные и выраженные общемозговые и менингеальные симптомы; в 26% случаев появление сыпи на 3-5 день болезни; частота (до 18%) экстракраниальных осложнений (артрит, миокардит, инфаркт, поражение глаз); рецидивирующее течение в 11% случаев; частота микст-инфекций (до 25%). Тогда как у детей раннего возраста характерным было преобладание менингококцемии (до 50%); выраженность общеинфекционных и общемозговых симптомов; в 70% случаев заболевание дебютировало катаральными симптомами с присоединением на 2-3 сутки общемозговой и менингеальной симптоматики; общемозговой синдром в 70% случаев проявлялся генерализованными тонико-клоническими судорогами; в 65% случаев генерализованная форма МИ манифестирует и дисфункцией ЖКТ; в 25% случаев имеют место интракраниальные осложнения; чаще встречается осложнённое течение заболевания, в том числе, затяжное. Таким образом, проведенное исследование по-

зволило установить, что тяжесть и длительность клинических проявлений менингококковой инфекции у детей зависят от серотипа возбудителя: заболевания, вызванные редкими возбудителями «У» и «w-135» характеризуются подострым началом, продолжительными и выраженными симптомами интоксикации на фоне умеренных менингеальных симптомов и геморрагической сыпи. Особенности клинических проявлений менингококковой инфекции зависят от возраста ребенка: у детей раннего возраста преобладает менингококцемия (50%) с появлением сыпи в первые часы заболевания на фоне выраженных общеинфекционных и умеренных общемозговых симптомов; тогда как у детей старшего возраста отмечается преобладание смешанных форм (до 50%) с появлением сыпи на 2-3 день болезни (1/3 случаев) на фоне умеренных общеинфекционных и выраженных общемозговых и менингеальных симптомов.

#### **Характеристика патобиохимических нарушений в крови и цереброспинальной жидкости при менингококковой инфекции у детей разного возраста в зависимости от клинических форм и тяжести заболевания и прогностические критерии**

Изучены различные аспекты патогенеза МИ. Во-первых, значение синдрома эндогенной интоксикации в развитии МИ. Эндотоксиновая теория физиологии и патологии человека (Яковлев М.Ю., 1971) в настоящее время общепризнана. Эндотоксиновая агрессия признается как универсальный механизм, участвующий в патогенезе большинства заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Вещества, способные выступать в качестве эндогенных токсинов, включают в себя продукты обмена в высоких концентрациях, активированные ферменты, способные повреждать ткани, медиаторы воспаления и другие биологически активные вещества, высоко- и -среднемолекулярные вещества различной природы, перекисные продукты, ингредиенты нежизнеспособных тканей, агрессивные компоненты ком-

плементы, бактериальные экзо- и эндотоксины [3]. Избыточный уровень эндогенных токсинов в организме указывает на декомпенсацию детоксикационных систем организма и является угрозой для преобладания процессов катаболизма. С помощью оценки веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) плазмы и эритроцитов по методу Малаховой (1995 год) у детей с различными клиническими формами и тяжестью МИ установлено, что вне зависимости от клинической формы заболевания имеет место достоверное увеличение данных показателей (ВНСММ плазмы до 12-31 у.е. (норма 7 у.е.), эритроцитов до 25-30 у.е. (норма 19 у.е.), а также коэффициента распределения, который представляет собой отношение суммарной оптической плотности ВНСММ плазмы к ВНСММ эритроцитов и отражает компенсаторные возможности системы детоксикации организма ( $K$  в норме = 0,35-0,4). Выявлено, что у пациентов с МИ, осложненной инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) исследуемые показатели были максимальными. Коэффициент распределения при МИ без шока составлял  $0,49 \pm 0,12$ , тогда как при МИ с ИТШ был достоверно выше и достигал  $0,85 \pm 0,2$ . Полученные данные свидетельствуют о значимой роли эндогенных токсинов в поражении сосудистого русла, усугубляющих развитие септического шока.

Кроме того, при МИ, протекающей в виде менингита или смешанных форм, осложненных ИТШ или отеком головного мозга (ОГМ), доказано патогенетическое значение белково-пептидных компонентов ЦСЖ. Выявлено достоверное увеличение высоко- и низко-молекулярных фракций (ВМФ и НМФ соответственно) ЦСЖ как при менингитах, так и смешанных формах, протекающих с ИТШ и ОГМ, однако, при заболеваниях, осложненных ОГМ, имеет место достоверное увеличение всех показателей: НМФ до 1,63 у.е. (норма 0,2 у.е.), ВМФ до 2,59 у.е. (норма до 0,2 у.е.) и коэффициента ( $K = \text{НМФ}/\text{ВМФ}$ ), достигающего  $2,59 \pm 0,04$  у.е. (при норме  $K=1$ ), что указывает на важную

роль продуктов эндогенной интоксикации в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитии интратекального воспаления.

В ходе проведенного исследования уточнена роль ингибиторов протеолиза, таких как альфа-2 макроглобулин, альфа-1 антитрипсин, а также СРБ в генезе МИ. При изучении динамики альфа2-макроглобулина в сыворотке крови (в норме содержание до 220 мг/дл) при различных клинических формах МИ выявлено достоверное увеличение его уровня ( $260 \pm 21$  мг/дл при отсутствии осложнений и  $380 \pm 36$  мг/дл при их наличии) не только в острый период заболевания, но и в динамике вплоть до 7-10 суток. Аналогичные данные получены и при изучении альфа-1 антитрипсина. Не исключено, что активация процессов протеолиза в крови в острый период заболевания (концентрация ингибиторов свыше 220 мг/дл) является важным патогенетическим механизмом развития менингококковой инфекции, ограничивающим тяжесть патологического процесса. В тоже время продолжительность и степень активации протеолитических процессов определяет характер течения заболевания, наиболее неблагоприятный при высокой и пролонгированной активации (при МИ, протекающей с ИТШ и ОГМ). Благодаря изучению данных показателей в ЦСЖ при МИ, протекающей с менингитом, выявлено, что выраженная интратекальная активация протеолитических процессов имела место при отеке головного мозга (в ЦСЖ увеличение альфа-2 макроглобулина до  $7 \pm 0,2$  мг/дл, альфа-1 антитрипсина до  $9 \pm 0,4$  мг/дл). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при нейроинфекциях активация протеолитических белков в забарьерных зонах, является механизмом, способствующим нарушению ГЭБ, вплоть до потери его селективности. На основании проведенного исследования и определении высокой диагностической значимости альфа-2 макроглобулина при гнойных менингитах Алексеевой Л.А. с соавт. (2008 г) отработан способ диагностики степени тяже-

сти воспалительного процесса в нервной ткани при бактериальных гнойных менингитах у детей, предусматривающий при проведении люмбальной пункции в острый период заболевания биохимическое исследование белкового состава цереброспинальной жидкости с определением концентрации альфа2-макроглобулина и при его содержании в пределах 0,7 - 2,9 мг/дл - диагностируется среднетяжелое воспаление мягких мозговых оболочек, при 3,0- 8,0 мг/дл - тяжелое, а при концентрации свыше 8,1 мг/дл - как крайне-тяжелое (Патент на изобретение № 2352941 от 20.04.2009 г). Эффективность данного способа подтверждена на достаточном клиническом материале (37 больных, в том числе 25 - с менингококковым менингитом).

При анализе содержания СРБ в крови и ЦСЖ при МИ установлено, что при ГФМИ имеет место достоверное увеличение его содержания при различных формах заболевания как в острый период в первые 2 сут (в крови - при менингококцемии до 40 мг/л, при менингите до 27 мг/л, при смешанной форме до 50 мг/л при норме - 4,1 мг/л; в ЦСЖ - при менингите до 2 мг/л, при смешанных формах - до 5,5 мг/л при норме - 0 мг/л), так и в динамике на 5 сут (в крови - при менингококцемии - до 17 мг/л, при менингите - до 15 мг/л, при смешанной форме - до 16 мг/л), что свидетельствует о выраженном системном воспалении сосудистого русла, особенно интратекального (в ЦСЖ), степень которого коррелирует с наличием осложнений. Мониторинговое изучение СРБ при МИ у детей, позволило определить, что, с одной стороны, СРБ является важным параметром, отражающим степень тяжести системного воспаления, в том числе и в забарьерных зонах, а с другой стороны, данный показатель высокоинформативен для оценки эффективности терапии, особенно этиотропной.

Результаты проведенных исследований выявили патогенетическое значение факторов эндогенной интоксикации, протеолиза и воспалительной реакции (СРБ), в генезе генерализованных форм МИ, в том числе протекаю-

щих с развитием интратекального воспаления и определили пути совершенствования лечения МИ.

### **Совершенствование терапевтической тактики больных менингококковой инфекцией**

В ходе проведенного исследования усовершенствована патогенетическая терапия, предусматривающая: 1. - раннюю элиминацию продуктов эндогенной интоксикации путем пролонгированной инфузионной терапии (до 3-5 дней), 2.- уменьшение токсического влияния высоких доз антибиотиков благодаря сочетанному применению антибактериальных препаратов с системными энзимами (вобэнзим), 3 - ранняя коррекция метаболических нарушений (антигипоксанты комплексного действия), которые являются определяющими в развитии последующего каскада патологических процессов, приводящих к нарушению реологии крови и микроциркуляции. Отработана и внедрена в практику тактика лечения бактериальных гнойных менингитов у детей, включающая использование бензилпенициллина или цефтриаксона (при атипичном течении менингита или при резистентности к пенициллину) одновременно с системными энзимами, такими, как вобэнзим перорально в суточной дозе - 1 таблетка препарата на 6 кг массы тела 3 раза в день в течение 10 дней. Детям раннего возраста непосредственно перед употреблением препарат растворяли в кипяченой воде. Доказано достоверное снижение продуктов эндогенной интоксикации (ВНСММ в эритроцитах) к 7-у дню болезни до  $10 \pm 0,09$  у.е. в группе детей, получавших пенициллин в сочетании с вобэнзимом, тогда как в группе сравнения к этому сроку сохранялся высокий уровень  $20 \pm 0,1$  у.е. этих токсинов (при норме до 19 у.е.). Аналогичная динамика продуктов эндогенной интоксикации, оцениваемая по содержанию ВМФ и НМФ, в группе детей, получавших вместе с антибиотиками и системные энзимы, имела место и в ЦСЖ (НМФ - с 2,2 у.е. до 0,25 у.е.; ВМФ - с 1,5 у.е. до 0,2 у.е., сравнение с детьми, получавшими пенициллин

– НМФ – с 2,0 у.е до 0,4 у.е., ВМФ – с 1,8 до 0,3 у.е. к 7-10-у дню). Благодаря оценке СРБ в крови и ЦСЖ у больных с различной терапевтической тактикой, установлено, что на фоне применения антибиотика вместе с вобэнзимом отмечается ускорение противовоспалительных процессов. Содержание СРБ в ЦСЖ нормализуется к 5 дню болезни, в отличие от группы сравнения (к 10 дню). Следует отметить одну важную закономерность динамики продуктов эндогенной интоксикации и СРБ как в крови, так и в ЦСЖ у пациентов, получавших вобэнзим. На 3-5 день приема определялось повышение данных показателей с последующей стойкой их нормализацией к 7-10 дню (СРБ в крови при поступлении – 47, к 5-у дню – 60, 7-10 день – 0 мг/л; в ЦСЖ - при поступлении – 1,8, к 5-у дню - 0, 7-10 день – 0 мг/л, чего не наблюдалось в группе сравнения (кровь – 46, 12, 0 мг/л соответственно при поступлении, на 5 и 7-10 день: ЦСЖ – 2, 1,1, 0,8 мг/л соответственно при поступлении, на 5 и 7-10 день), где выявлялось постепенное их снижение, но более продолжительная циркуляция. Объяснить вышеописанные закономерности можно следующим образом. Известно, что эритроциты являются одной из первых составляющих детоксикационной системы организма, которые сорбируют на себе эндогенные токсины и препятствуют их появлению в плазме. При нарушении этой функции эритроцитов токсические продукты попадают в кровь и вносят свою лепту в патологический процесс. Параллельное применение антибиотиков и системных энзимов, как показало данное исследование, способствует более быстрому восстановлению детоксикационного потенциала эритроцитов (нормализация ВНСММ в крови к 7-10 дню болезни), тем самым уменьшается продолжительность патогенетического влияния эндогенных токсинов. Также не исключено, что в условиях декомпенсации системы детоксикации в острый период МИ в крови и ЦСЖ имеет место преобладание эндогенных токсинов и процессов катаболизма. В этих условиях экзогенное вве-

дение протеолитических ферментов способствует как активации протеолиза, так и расщеплению эндогенных токсинов, делая их более доступными для связывания и последующей элиминации. В ходе исследования выявлено, что быстрое снижение эндогенных токсинов как в крови, так и в ЦСЖ коррелировало с достоверным сокращением основных симптомов заболевания, у детей, получавших вобэнзим в комплексе с антибактериальной терапией (в основной группе длительность общемозговых симптомов составила  $3 \pm 0,3$  дней, санация ЦСЖ -  $10 \pm 0,4$  дня, койко-дни  $14 \pm 0,5$  дней: в группе сравнения -  $5 \pm 0,1$ ,  $13 \pm 0,6$ ,  $18 \pm 0,6$  дней соответственно). Доказательство патогенетической роли ЭТ в генезе МИ явились основанием для рекомендаций обязательной пролонгированной инфузионной терапии при генерализованных формах МИ. Совершенствование инфузионной терапии проводилось у 19-и пациентов с менингококковым менингитом путем применения внутривенно капельно физиологического раствора в сочетании с мексидолом 5% р-р в дозе 5 мг/кг/сут (амп. 2 мл-100 мг) № 5. Группу сравнения составили 44 ребенка сопоставимых по возрасту, клиническим формам и тяжести МИ, получавших физиологический раствор, рассчитываемый по возрасту и физиологической потребности. Установлено, что наиболее оптимальная динамика ЭТ имела место при назначении физиологического раствора и антигипоксанта мексидола, что объясняется комплексным протективным действием современных антигипоксантов, в том числе, за счет активации метаболических процессов. Благодаря инфузионной терапии происходит быстрая элиминация эндогенных токсинов, что коррелирует с динамикой клинических проявлений МИ. Авторами выявлен как ранний, так и поздний эффект усовершенствованной интенсивной терапии. Ранний эффект проявлялся достоверно более быстрой нормализацией сознания ( $1,8 \pm 0,7$  сут), ускорением в 2,1 раза регресса очаговой неврологической симптоматики, сокращением в 1,6 раза продолжи-



тельности судорожно-комаutoзного статуса и сроков пребывания в реанимации до  $4 \pm 2$  сут (группа сравнения  $6 \pm 2$  сут). Поздний эффект характеризовался ускорением нормализации клинического анализа крови ( $8 \pm 4$  сут) и санации ЦСЖ ( $10 \pm 2$  сут) в отличие от группы сравнения ( $12 \pm 4$  сут и  $16 \pm 7$  сут соответственно), а также снижением частоты неврологического дефицита при наблюдении в катамнезе через 3 мес на 28% (с 54% в группе сравнения до 26% в основной группе), что определяет перспективы совершенствования интенсивной терапии бактериальных гнойных менингитов у детей.

#### Выводы.

1. Менингококковая инфекция у детей отличается разнообразием клинических форм с преобладанием смешанных (до 40%), высокой частотой среди заболевших дошкольников и подростков, развитием атипичных вариантов течения, что связано с появлением редких серогрупп возбудителя.

2. В патогенезе менингококковой инфекции у детей имеют важное значение факторы эндогенной интоксикации, протеолиза и воспалительной реакции, коррелирующие с тяжестью основного заболевания и развитием шока и ОГМ, что предполагает их ключевую роль в поражении сосудистой стенки и повышении проницаемости ГЭБ с развитием интратекального воспаления.

3. В лечении менингококковой инфекции большое значение имеет как этиотропная, так и патогенетическая терапия, направленная на уменьшение эндотоксиновой агрессии и системной воспалительной реакции, в том числе и интратекальной, а также оптимизацию протеолитических процессов, что определяет пути совершенствования терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейротрофических заболеваний

у детей /Автореф.дисс... докт.биол.наук. СПб., 2003. - 42 с.

2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей.-М.: Медицина. 2003.- 376 с.
3. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогенны) как причина воспаления /Ж-л «Клиническая лабораторная диагностика», №5,2004,С.3-9
4. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы/-л «Клиническая лабораторная диагностика», №2.2008,С.3-14
5. Зорин Н.А., Архипова С.В., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов при сепсисе /Клиническая медицина, №1, 2006, С17-21
6. Скрипченко Н.В. с соавт. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Педиатрия, 2007, Т.6, №1, С 101-115
7. Ветров В.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике» /Эфферентная терапия, Том 7, №1,2001, С.4-7
8. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертония: существует ли связь./Терапевтический архив, № 5, 2006, С 86-89
9. Литвицкий П.Ф. Воспаление /Вопросы современной педиатрии, Том 5, №4. 2006, С.75-81
10. Таболин В.А. с соавт. Антифосфолипидный синдром: возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе/ Педиатрия, №5,2001, С.80-83
11. Системная энзимотерапия в педиатрической практике./Информационное письмо №9, М.,2005.-13с.
12. Скрипченко НВ с соавт. Системная энзимотерапия при инфекционных заболеваниях у детей: собственный опыт и перспективы использования в практике /Инфекционные болезни, Том 4, №2.2006, С.2-7