

2. Вельтищева Е.Ю. Иммуитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям // Росс. вест. перинат. и педиатр. – 1993. – Т.38. №5. – С.22-24.
3. Суханова Л.П., Скляр М.С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. - 2008. - №1. - С.20-24.
4. Вторичные иммунодефицитные состояния: Пособие для врачей / В.В. Фомин, Э.А. Кашуба, Я.Б. Бейкин и др. - Екатеринбург, 1997. – 354с.
5. Жеребцова Н.Ю., Баймиев А.Х., Валишин Д.А. и др. Генетические маркеры патогенности условнопатогенных энтеробактерий, выделенных у детей и подростков при ОКИ // Журн.микробиол. – 2007. – №2. – С.3-8.
6. Гончар Н.В., Березина Л.В., Тихомирова О.В. и др. Выбор пробиотика для рациональной терапии клебсиеллезной инфекции у детей // Журн.микробиол. – 2009. - №2. – С.85-89.
7. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. – 2009. - №1. – С.115-119.

***В.В. Фомин, А.У. Сабитов, Ю.Б. Хаманова, О.А. Чеснакова,
Т.П. Павленко, Я.Б. Бейкин***

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОМ МЕНИНГИТЕ

Инфекционные заболевания нервной системы занимают относительно небольшой удельный вес в структуре инфекционных болезней (до 1-3%), при этом менингиты и менингоэнцефалиты являются наиболее частыми клиническими формами нейроинфекционных заболеваний; 75% заболевших – дети [Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н., 2001; Учайкин В.Ф., 2003]. Заболеваемость менингитами остаётся на высоком уровне до настоящего времени [Онищенко Г.Г., 2000; Венгеров Ю.Я., 2003]. От грамотного и своевременного проведения исследований по определению этиологического агента заболевания и как можно более раннего начала соответствующего этиотропного лечения зависят исход заболевания.

показатели летальности, число и тяжесть постинфекционных осложнений [Королёва И.С., 2005].

Антибиотики являются краеугольным камнем в терапии менингококковой инфекции. Основную роль в процессе выздоровления играют средства этиотропной терапии. В качестве последних в настоящее время используются пенициллин (200-500 тыс ЕД/кг·сут), цефотаксим (100 мг/кг·сут) или цефтриаксон (80-100 мг/кг·сут), левомицетин (75-100 мг/кг·сут) [1-7]. 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 [1, 5, 8]. Продолжительность антибактериальной терапии составляет 7 – 10 дней [2-8].

Разными авторами было показано, что санация цереброспинальной жидкости от менингококка при менингите обычно происходит в течение первых 18 – 48 часов [9, 11]. По данным В.И. Покровского и соавт. [7] 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 [1, 12].

Цель исследования – выявить прогностические критерии и оценить эффективность антибиотиков при лечении менингококкового менингита у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 142 ребенка с клиникой менингококкового менингита, госпитализированных в нейроинфекционное отделение МУ «ГКБ № 40». В наблюдаемых группах было проведено клиническое, иммунологическое, биохимическое, бактериологическое обследование. Иммунологические исследования проводились на базе Диагностического центра (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка; главный врач, д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин) на 1 – 5-й и 15 – 20-й день болезни. Пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа – дети, у которых санация ликвора произошла на фоне одного курса антибактериальной терапии (n=81, 57 %); 2 группа – дети, у которых санация ликвора произошла на фоне двух курсов антибактериальной терапии (n=43, 30 %); 3 группа – дети, у которых санация ликвора произошла на фоне трех и более курсов антибактериальной терапии (n=18, 13 %). В качестве основных стартовых этиотропных препаратов применялись: бензилпенициллина натриевая соль в дозе 200-300 тыс. ЕД/кг·сут, клафоран в дозе 100 мг/кг·сут, цефотаксим в дозе 100 мг/кг·сут, цефтриаксон в дозе 100 мг/кг·сут.

Результаты и обсуждение. Нами была оценена эффективность антибактериальной терапии в зависимости от возраста, формы МИ, стартовых иммунологических показателей и уровня цитоплазматических цитокинов. Средние сроки нормализации показателей ликвора в нашем исследовании составили 19.91 ± 1.17 дней, но колебались от 10 до 80 дней в отдельных случаях. У 18 пациентов (10,3 %) наблюдалось затяжное течение менингита.

Из рисунка 1 видно, что в зависимости от возраста, наибольшее количество детей, получивших три и более курса антибактериальной терапии, составляли дети первых трех лет жизни.

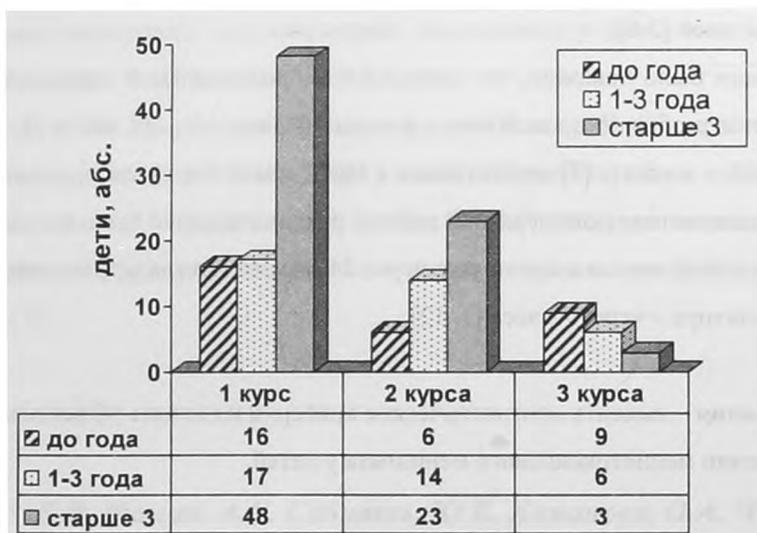


Рисунок 1. Сравнительная возрастная характеристика детей в зависимости от курсов антибактериальной терапии

Сопоставление отдельных клинических лабораторных и иммунологических параметров риска развития затяжной санации ликвора при ГМИ у детей отражено в таблице 1. Наиболее информативными в отношении развития затяжных форм менингита у исследуемых пациентов являлись такие показатели как ранний возраст пациентов (до трех лет), сроки госпитализации позже 2-х суток от момента заболевания, нормальный стартовый уровень лейкоцитов, повышенный уровень $CD3^+/ИФН\gamma^-$, $CD3^+/ИЛ2^-$, $CD3^+/ФНО\alpha^+$ -клеток. Стартовая антибактериальная терапия не оказывала влияния на время санации ликвора.

Таблица 1

Частота отдельных стартовых клинических симптомов, лабораторных и иммунологических показателей у больных ГМИ, получивших разные курсы антибактериальной терапии

Показатель	Группы детей, получивших разные курсы антибактериальной терапии			Коэффициент корреляции
	1 курс	2 курса	3 курса	
Возраст. 0-3 года	42.7%	45.2%	84,2%	0,3, p<0,05
День госпитализации. более 2 дней	10.8%	21.4%	31,6%	0,4, p<0,05
Плеоцитоз выше $5000 \times 10^6/\text{л}$	41.5%	76,2%	73,7%	0,4, p<0,05
Уровень белка в СМЖ >1,0 г/л	46,3%	69,0%	73,7%	0,3, p<0,05
Фебрильная лихорадка более 3 дней	21,9%	42,8%	52,6%	0,4, p<0,05
Нарушение сознания	26,8%	40,5%	36,8%	0,2, p<0,05
Число лейкоцитов: норма $\pm 1\delta$	12,2%	16,7%	26,3%	0,5, p<0,05
CD3 ⁺ /ИФН γ ⁺⁺ CD3 ⁺ /ИЛ2 ⁺ более $0,1 \times 10^9/\text{л}$,	40%	50%	50%	0,4, p<0,05
CD3 ⁺ /ФНО ⁺ более $0,03 \times 10^9/\text{л}$	60%	70%	100%	0,6, p<0,05
Наличие «изолированного» менингита	20,7%	54,8%	63,2%	0,4, p<0,05
Наличие клиники ИТШ	40,2%	19,0%	15,8%	-0,4, p<0,05

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа было получена математическая модель, позволяющая прогнозировать время санации СМЖ при менингококковом менингите. В результате было рассчитано уравнение с прогностической ценностью 76%:

$$СЛ = В \times 0,18 + Л \times 0,2 + Т \times 4,8 + ФНО \times 0,96 + НСТ \times 0,12 + Z \times 5,04 - ДГ \times 0,11 - 3,4$$

где СЛ – санация ликвора к определенному дню болезни.

В – возраст ребенка в годах. (до года рассчитывается как возраст в месяцах/12),

Л – количество лейкоцитов в гемограмме.

Т – продолжительность фебрильной лихорадки в днях,

ФНО – уровень цитоплазматического фактора некроза опухоли в %,

Z – сумма $CD3^+$ /ИФН γ^+ + $CD3^+$ /ИЛ2 $^+$, $\times 10^9$ /л,

НСТ – показатели спонтанного НСТ-теста, %.

ДГ – день госпитализации,

Б – уровень белка в спинно-мозговой жидкости в г/л.

В качестве примера – ребенок А., возраст 9 лет диагноз: менингококковый менингит (из ликвора выделен менингококк группы С), поступил в клинику в первый день болезни с жалобами на головную боль, рвоту, фебрильная лихорадка сохранялась 1 день, менингеальный синдром – до 5 дней. Лабораторные данные: лейкоциты – $17,8 \times 10^9$ /л, содержание белка в СМЖ – 9,4 г/л, $CD3^+$ /ФНО α^+ – 1,4%, НСТ – 32 %, сумма $CD3^+$ /ИФН γ^+ + $CD3^+$ /ИЛ2 $^+$ была равна $0,06 \times 10^9$ /л.

Расчет формулы: возраст (9)*0,18 + лейкоциты (17,8)*0,2 + уровень белка в СМЖ (9,4)*0,2 + фебрильная лихорадка (1 день)*4,8 + $CD3^+$ /ФНО α^+ (1,4)*0,96 + НСТ (32)*0,12 + сумма $CD3^+$ /ИФН γ^+ + $CD3^+$ /ИЛ2 $^+$ (0,06)*5,04 – день госпитализации (1)*0,11 – 3,4 итог равен 13 дням. В действительности, на фоне применения клафорана в дозе 100 мг/кг сут., ликвор санирован на 13 день болезни.

В группе детей, получивших три и более курса антибактериальной терапии, наблюдался невысокий лейкоцитоз и поглотительная активность нейтрофилов на фоне увеличения киллинга, увеличение числа ЦИК, и Т- лимфопения, возможно, такая иммунологическая перестройка способствовала затяжному течению менингита.

На рисунке 2 оценена эффективность стартовых антибиотиков при менингококковом менингите у детей. На фоне применения цефотаксима полная санация СМЖ произошла у 58,3 %, пенициллин и клафоран обладали равной эффективностью (66,7 % и 62,5 % соответственно).



Рисунок 2. Эффективность антибактериальной терапии при ГМИ

Т.о., факторами риска затяжного течения менингококкового менингита могут быть: ранний возраст, позднее обращение за медицинской помощью, длительная фебрильная лихорадка (3 и более дня), нарушение сознания в дебюте болезни, уровень белка в СМЖ более 1 г/л, невысокий стартовый уровень лейкоцитов – возрастная норма $\pm 1\delta$, Т-лимфопения (-2,-3 δ), увеличение ЦИКов (более 5 δ). Стартовая антибактериальная терапия существенно не влияла на исход санации ликвора.

Литература

1. Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов: материалы 1 Российской научно-практической конференции. Москва, 16-18 ноября, 2004 г. - М., 2004, – 50 с.
2. Дранкин Д.И. Менингококковая инфекция / Д.И. Дранкин, Н.В. Иванов, М.В. Годлевская. - Саратов, 1975. - 343с.
3. Коршунов М.Ф. Менингококковая инфекция у детей / М.Ф. Коршунов - Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та, 1991. – 185 с.
4. Кочеровец В. И. Современные принципы антибиотикотерапии острых бактериальных менингитов / В. И. Кочеровец, Е. И. Усанов, Н. В. Матвеев // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - N 10. - С. 782-786.
5. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко - М.: Медицина, 2003. - 320 с.
6. Покровский В.И. Менингококковая инфекция / В.И. Покровский, Л.А. Фаворова, Н.Н. Костюкова - М.: Медицина, 1976. – 275 с.

7. Фомин В.В. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей / В.В. Фомин, С.Н. Козлова, Ю.А. Князев - Свердловск.: Изд-во Уральского ун-та, 1991. - 240 с.
8. Welch S.B. Treatment of meningococcal infection / S.B. Welch, S. Nadel // Arch Dis Child. - 2003. - Jul. - Vol. 88, № 7. - P. 608-614.
9. Virji M. Meningococcal disease: epidemiology and pathogenesis / M Virji // Trends Microbiol. - 1996. - Dec. - Vol.4, № 12. - P 466-469.
10. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits / M. G. Täuber, A. M. Shibl, C. J. Hackbarth et al. // J. Infect. Dis. - 1987. - Sep. - Vol. 156, № 3. - P. 456-462.
11. Hart C. A. Infections diseases: meningococcal disease / C. A. Hart // West J Med. - 2000. - Aug. - Vol. 173, № 2. - P. 125-128.
12. Neisseria meningitidis: presentation, treatment, and prevention / L.E. Ferguson, M.D. Hermann, D.K. Parks, R.J. Yetman J. // Pediatr. Health Care. - 2002. - May-Jun. - Vol. 16, № 3. - P. 119-24.