

*А. П. Кудин, М. Д. Очеретний, А. А. Астапов, И. Г. Германенко, А. А. Ключарева,
В. В. Курек, Д. А. Фурманчук, О. А. Бобин, В. В. Комир, С. У. Реут*

**УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ МОЛНИЕНОСНОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОКЦЕМИИ
У ДЕТЕЙ. Часть 1. Анализ собственных данных**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»*

Снижения летальности от молниеносных форм менингококковой инфекции (с 95% до 37,9%) в последние годы удалось добиться за счет более ранней диагностики на амбулаторном этапе, изменения тактики

□ Оригинальные научные публикации

лечения пациентов с данной патологией (агрессивная инфузионная терапия, активная респираторная поддержка, применение кардиотоников и вазопрессоров, глюкокортикоидов, адекватное антибактериальное лечение, органозаместительная терапия).

Прогностически неблагоприятными признаками фульминантной менингококцемии оказались мужской пол пациента, лейкопения либо нормоцитоз, возраст менее 2 лет, нормальное или сниженное количество нейтрофилов, тромбоцитопения менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение АЧТВ, уменьшение уровня фибриногена А менее 2,5 г/л, снижение ПТИ менее 0,6; тимомегалия.

Ключевые слова: молниеносная менингококцемия, дети, лечение.

A. P. Kudin, M. D. Ocheretnij, A. A. Astapov, I. G. Germanenko, A. A. Kljuchareva, V. V. Kurek, D. A. Furmanchuk, O. A. Bobin, V. V. Komir, S. U. Reut
SUCCESSES IN TREATMENT OF FULMINANT FORM OF MENINGOCOCCEMIA AT CHILDREN. THE PART 1. ANALYSIS OF THE OWN DATA

Decrease of fatality from fulminant form of meningococemia (from 95 % up to 37,9 %) last years managed to achieve an infection for the account of earlier diagnostics at an out-patient stage, changes of tactics of treatment of patients with the given pathology (aggressive infusion therapy, active respiratory support, application cardiotonic and vasopressor drugs, the glucocorticoids, adequate antibacterial treatment, dialysis).

Prognostic adverse attributes of fulminant form of meningococemia appeared a male of the patient, age less than 2 years, leukopenia or normocytosis, the normal or reduced quantity of neutrophils, a thrombocytopenia less $100 \cdot 10^9/\text{л}$, reduction of a fibrinogen A level less than 2,5 g/l, decrease of protrombin index less than 0,6; thymomegalia.

Key words: fulminant form of meningococemia, children, treatment.

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ) – одна из наиболее актуальных нейроинфекций в республике Беларусь. Заболеваемость ГМИ в последние годы у нас составляет около 1,4–2,0 случая на 100 000 населения. Среди детей до 17 лет этот показатель в несколько раз выше и составил в 2010–2011 г. г. примерно 5,4–6,3 на 100 000 детей соответствующего возраста. Особенно высокий уровень заболеваемости наблюдается у детей до 2-х лет (в 2010–2011 г. г. он составил 22,9–27,4 на 100 тысяч детей этого возраста) [2]. Это самый большой показатель среди всех бактериальных нейроинфекций. Этот уровень сравним с аналогичным показателем в других странах [12, 13, 15].

При ГМИ сохраняется довольно высокий и стабильный уровень летальности, который у детей в РБ составляет 8–13%. Этот показатель примерно совпадает с величиной летальности в Испании (5,7–6,4%) [13, 20], в Австралии до введения вакцинации (6%) [17], Англии (7–10%) [7, 22], США (10–11,3%) [9, 18] и Голландии (до 15%) [14]. Летальность от ГМИ связана, практически, только с молниеносной формой менингококцемии (в прежние годы от фульминантной менингококцемии погибло 50–90% пациентов), осложняющейся тяжёлой инфекционно-токсическим (септическим) шоком (ИТШ, СШ), ДВС-синдромом и, как следствие, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).

Основу лечения ГМИ составляет этиотропная терапия. Обычно с этой целью используются высокие дозы антибиотиков (пенициллины или цефалоспорины 3-го поколения) в течение 5–8 суток [1, 5, 8, 16, 18, 19, 21, 22]. Этого курса достаточно для элиминации менингококка из организма больного ребенка при неосложненном течении ГМИ.

Однако в случае развития СШ сроки лечения детей значительно увеличиваются, т. к. на первое место выходят мероприятия интенсивной терапии, направленные на купирование СПОН. Процесс этот достаточно долгий, продолжающийся не один день, поэтому нередко наряду с коррекцией органной дисфункции на определенном этапе терапии приходится бороться с присоединившейся суперинфекцией, которая чаще всего протекает в форме вторичного сепсиса. Это связано, по крайней мере, с несколькими возможными механизмами нарушения целостности барьерных тканей и открытием доступа для различных возбудителей во внутреннюю среду организма больного. Во-первых, эти пациенты в течение какого-то времени находятся на искусствен-

ной вентиляции легких (ИВЛ). И если ИВЛ затягивается более 3 суток, риск госпитальной инфекции увеличивается до 50% [3]. Во-вторых, возможна транслокация микробов из ЖКТ. Теоретически такую возможность легко себе представить, учитывая развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров в условиях гипоперфузии органов спланхического бассейна на фоне шока. Существуют и лабораторные доказательства этого факта [10, 11]. А это означает, что при сохранении признаков системного воспалительного ответа (ССВО) у больных с ГМИ более 5 суток (время элиминации менингококка) врач с большой вероятностью имеет дело с суперинфекцией. И, наконец, в-третьих, при некрозе мягких тканей нарушается целостность кожного барьера, что может послужить входными воротами для инфекции, в первую очередь, грамположительных кокков. (Вторая волна ССВО может быть также связана с развитием асептического воспаления вследствие некроза мягких тканей).

В настоящее время принципы терапии СШ (в том числе и при менингококцемии) хорошо известны. Их применение в последнее десятилетие позволило существенно снизить летальность детей с ИТШ на фоне ГМИ.

Целью нашего исследования было сравнить эффективность современной терапии детей с молниеносными формами менингококцемии в настоящее время и 10–20 лет назад, поделиться собственным опытом по лечению таких больных.

Материал и методы

В представленной работе был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, умерших от ГМИ, а также всех пациентов с молниеносной формой менингококцемии (ММЕ) с 1993 г. по 2011 г. За указанный период времени от ГМИ погибло 33 ребенка, из них от ММЕ – 30 детей (1-я группа) (или 90,9% всех погибших от ГМИ) и от менингококкового менингоэнцефалита – 3 пациента (9,1%). В то же время 19 больных с ММЕ выжили (2-я группа). Первую группу пациентов составили дети от 1 месяца до 13 лет (16 мальчиков и 14 девочек), средний возраст – $17,9 \pm 5,2$ мес. Во вторую группу вошли дети от 1 месяца до 17 лет (6 мальчиков и 13 девочек), их средний возраст составил $41,0 \pm 14,8$ мес.

Оказалось, что если среди девочек с ММЕ число умерших и выживших, практически, одинаково, то количество умерших мальчиков примерно в 2,5 раза превышает число выживших, что делает пациентов мужского пола группой

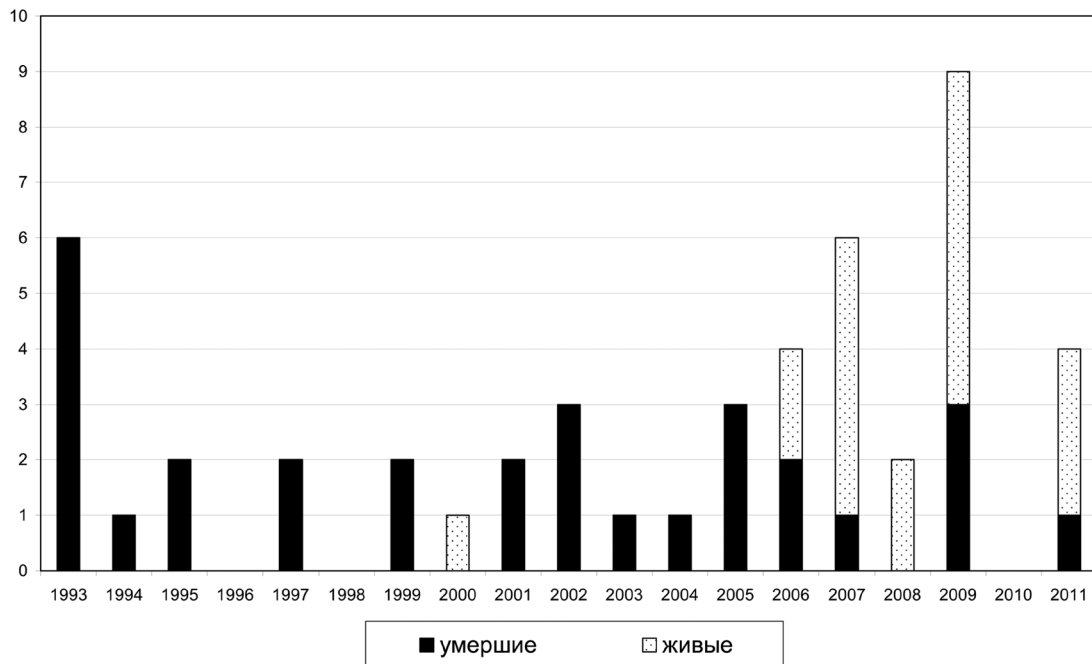


Рис. 1. Исходы молниеносной менингококцемии (1993–2011 гг.)

риска по летальному исходу при ММЕ. (с другой стороны, все 3 ребенка, умершие от менингококкового менингоэнцефалита оказались женского пола).

В представленной работе речь пойдет, в первую очередь, о ММЕ, т. к. она является основной причиной смерти от ГМИ.

Летальность от ММЕ за весь анализируемый период времени составила 61,2% (рис. 1). Однако если посмотреть на исходы ММЕ после внедрения (с 2004 г.) принципиально иного принципа проведения стартовой инфузионной противошоковой терапии (об этом речь пойдет ниже), то результат окажется заметно более оптимистичным. За период с 1993 г. по 2003 г. погибло 19 из 20 детей с ММЕ (95%), а в 2004–2011 г. г. – 11 из 29 (37,9%). Примерно каждый пятый ребенок в обеих группах детей (21,1% в 1-й и 18,2% во 2-й группе) поступил в стационар в терминальном состоянии, когда требовалась уже не интенсивная терапия, а сердечно-легочная реанимация (продолжительность пребывания их в больнице составила менее 1,5 часов). В общем досуточная летальность составила 66,7% (20 из 30 больных с ММЕ), в сроки от 1 до 4 суток госпитализации погибло 6 детей (20%) и более 4 суток – 4 ребенка (13,3%). Причем, среди умерших детей продолжительность госпитализации до момента гибели ребенка, практически, не отличалась до и после 2004 г. (табл. 1). Некоторое увеличение частоты развития ММЕ в конце первой декады начала XXI века, по-видимому, связано с циркуляцией среди населения более инвазивного штамма менингококка.

Таблица 1. Продолжительность госпитализации умерших детей (в группах до и после 2004 г.)

Сроки госпитализации	1993–2003 г. г.	2004–2011 г. г.
до 1 сут	13 (68,4%)	7 (63,6%)
1–4 сут	3 (15,8%)	3 (27,3%)
более 4 сут	3 (215,8%)	1 (9,1%)

Результаты и обсуждение

Почему же удалось существенно уменьшить летальность? Этому есть несколько причин. С одной стороны, улучшилось техническое оснащение нашего стационара, возросли возможности проведения органозаместительной терапии, и, с другой стороны, изменились принципы терапии.

Прежде чем начать говорить об этих изменениях, приведем данные, характеризующие пациентов двух групп (умершие и выжившие), а также некоторые особенности клиники заболевания (табл. 2) и лабораторных показателей у этих больных (табл. 3–4).

Таблица 2. Сравнение различных показателей умерших и выживших пациентов

Показатели	Умершие, n=30	Выжившие, n=19
Возраст, мес	17,9±5,2	41,0±14,8
Поступление от начала заболевания через, ч	12,2±1,4	16,0±1,9
Появление сыпи от начала заболевания через, ч	11,5±1,1	10,8±1,1
Температура в начале заболевания, °С	39,1±0,1	39,1±0,2
Температура при поступлении, °С	36,6±0,3	36,8±0,3
Получили АБ до стационара, %	29,6	38,5
Получили ГКС до стационара, %	29,6	50
1-й болюс жидкости, мл/кг/мин (в течение 20 мин) **	1,13±0,12	1,29±0,27
2-й болюс жидкости, мл/кг/мин (в течение 20 мин) **	1,18±0,15	0,91±0,08
3-й болюс жидкости, мл/кг/мин (в течение 20 мин) **	1,23±0,20	1,11 (n= 1)
Болюсная доза ГКС (по преднизолону), мг/кг	43,4±5,8	17,8±5,6*
ЧСС при поступлении у детей до 1 года, уд/мин	185,5±7,8	186,7±12,7
ЧСС при поступлении у детей 1–3 лет, уд/мин	175,0±9,2	169,8±11,5
ЧД при поступлении у детей до 1 года, в мин	58,7±5,4	64,7±8,5
ЧД при поступлении у детей 1–3 лет, в мин	54,9±5,1	39,3±4,1*
Систолическое АД при поступлении у детей до 1 года, мм рт ст	53,2±15,1	80,5±3,7
Диастолическое АД при поступлении у детей до 1 года, мм рт ст	33,0±9,8	49,0±5,5
Систолическое АД при поступлении у детей 1–3 лет, мм рт ст	59,5±15,3	107,0±10,3*
Диастолическое АД при поступлении у детей 1–3 лет, мм рт ст	27,5±12,5	64,3±13,0

* – достоверное отличие показателя в сравниваемых группах (p<0,05),

** – болюсное введение инфузионных растворов внедрено с 2004 г.

□ Оригинальные научные публикации

Возраст пациентов двух групп достоверно не отличался. Однако в первой группе больных дети не старше 2 лет составили 90%, в то время как во второй – 73,7%.

Госпитализация происходила в большинстве случаев в первые сутки заболевания, как правило, спустя несколько часов после появления сыпи. Следует напомнить, что менингококцемия характеризуется синдромом интоксикации (клиническая манифестация ССВО) и, в типичных случаях, геморрагической экзантемой. Наличие этой симптоматики (особенно в отсутствие катарального синдрома) должно в первую очередь натолкнуть врача на мысль о данном заболевании. Следует упомянуть, что у 4 детей, которые впоследствии погибли, и у 1 выжившего сыпь появилась уже в больнице.

Следующим шагом врача на догоспитальном этапе ведения таких пациентов должно быть парентеральное назначение глюкокортикостероидов (ГКС), антибиотиков (АБ) (в небольшой дозе) и, при наличии признаков ИТШ, – инфузионной терапии. Среди анализируемых случаев инфузионную терапию до стационара никто не получал. ГКС были назначены у 29,6% детей 1-й группы (5,5±1,2 мг/кг по преднизолону) и у 50% – второй группы (4,9±1,6 мг/кг). Антибиотики применялись у 29,6% пациентов 1-й группы (левомицетин 42,1±5,5 мг/кг) и у 38,5% – 2-й группы (левомицетин или цефтриаксон). Здесь, по-видимому, уместно будет сказать о том, что, несмотря на существование различных мнений о необходимости догоспитального применения АБ и их дозировки, мы придерживаемся тактики назначения малых доз АБ в качестве стартовых на догоспитальном этапе и в начале лечения в стационаре. На наш взгляд, в амбулаторных условиях следует вводить левомицетин 20–25 мг/кг или цефтриаксон 15–20 мг/кг в/мыш, а в стационаре – цефтриаксон в той же стартовой дозе в/вено медленно (в течение 0,5–2 часов). Оставшаяся суточная доза вводится спустя 8–12 часов на фоне хорошей медикаментозной поддержки и, обычно, в условиях восстановленной (или улучшенной) гемодинамики. Более быстрое (агрессивное) введение АБ, на наш взгляд, может спровоцировать или усугубить явления СШ (чему неоднократно мы были свидетелями). Мы считаем, что пока не будет доказано обратное, необходимо пользоваться такой тактикой лечения, чтобы избежать возможного риска развития шока.

При поступлении в стационар состояние детей обеих групп характеризовалось признаками ССВО: обычно гипотермия (или иногда фебрильная температура), тахикардия, одышка, лейкопения (чаще) или лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитограммы влево. Клинические признаки ССВО в анализируемых группах достоверно, практически, не отличались. Однако некоторые лабораторные показатели в сравниваемых группах достоверно отличались (табл. 3). Это ка-

Таблица 3. Сравнение различных лабораторных показателей умерших и выживших пациентов

Показатели	Умершие	Выжившие
Тромбоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	67,1±10,9	137,1±18,5*
Тромбоциты на 2-е сутки лечения, $\times 10^9/\text{л}$	–	95,7±15,5
Лейкоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	6,9±1,1	11,3±1,8*
Молодые нейтрофилы, %	14,8±2,2	24,6±2,6*
Все нейтрофилы, %	32,8±3,6	64,7±4,3*
СРБ при поступлении, мг/л	37,7±9,2	97,4±12,7*
Фибриноген при поступлении, г/л	1,1±0,3	3,3±0,4*
АЧТВ при поступлении, с	70,8±15,7	35,8±2,7*
ПТИ при поступлении, у. е.	0,5±0,1	0,61±0,03

* – достоверное отличие показателя в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

салось более низкого уровня тромбоцитов, лейкоцитов, молодых и зрелых нейтрофилов, СРБ, фибриногена и более высокого уровня АЧТВ у умерших больных. Изменения в коагулограмме и снижение содержания тромбоцитов объясняется, по-видимому, синдромом потребления (ДВС-синдромом). Причем, отличия в свертывании крови могли быть еще более значимыми, т. к. в расчеты не вошли результаты исследования 4 умерших больных и только одного выжившего, т. к. их кровь не свернулась.

Чуть более подробно хочется остановиться на содержании тромбоцитов в периферической крови. На момент поступления в стационар уровень тромбоцитов снижен в обеих группах пациентов, но достоверно ниже этот показатель был у детей 1-й группы. Кроме того, низкий уровень тромбоцитов отмечался у 92,9% больных 1-й группы и у 66,7% – 2-й группы. Однако при исследовании содержания этих клеток на 2-е сутки госпитализации у выживших детей этот показатель оказался сниженным у 92,9% пациентов и уже достоверно не отличался от аналогичного показателя умерших детей. Это является косвенным подтверждением того, что, несмотря на адекватное лечение выживших детей, патологический процесс сразу не останавливается, продолжается системное воспаление и ДВС, но это происходит в условиях интенсивной терапии и не приводит к фатальным последствиям. Т. е. здесь вновь уместно говорить о том, что исход ММЕ во многом зависит от своевременного адекватного лечения, включая догоспитальный этап. Конечно, это не означает, что можно спасти всех детей с данным заболеванием, т. к. очень многое зависит от индивидуальных особенностей организма больного ребенка, что определяет скорость развития у него ССВО и СШ. Очевидно одно: чем раньше начата адекватная терапия, тем лучше прогноз.

В общем анализе крови тенденция к лейкопении и нейтропении, очевидно, является проявлением более выраженного ССВО у впоследствии умерших больных и истощением данного пула клеток.

Достоверно более низкий уровень СРБ, вероятно, связан с действием нескольких факторов: индивидуальной реактивностью и способностью к синтезу этого белка, скоростью развития патологического процесса у этих детей (когда СРБ просто не успевает значительно увеличиться), возможно также его быстрым использованием (как известно, СРБ является опсоином и вследствие этого поглощается макрофагами вместе с «помеченными» микробами).

Показатели кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови у пациентов обеих групп представлены в таблице 4. Оказалось, что достоверных отличий по исследованным показателям выявить не удалось. Мы понимаем, что исследование КОС капиллярной крови у пациентов с шоком не является показательным (что косвенно подтверждается нашими данными), однако во многих наших стацио-

Таблица 4. Показатели КОС капиллярной крови при поступлении в стационар

Показатели	Умершие, n= 12	Выжившие, n= 13
pH	7,24±0,04	7,26±0,03
SO ₂ , %	88,4±3,1	87,2±4,0
PaCO ₂ , мм рт ст	26,8±2,8	27,5±1,4
PaO ₂ , мм рт ст	72,8±8,0	72,6±8,0
FiO ₂ , %	38,0±7,5	34,3±5,0
PaO ₂ / FiO ₂	235,4±45,0	259,6±35,2
HCO ₃ , ммМ/л	11,3±1,2	12,5±1,2
BE (-), ммМ/л	15,1±1,7	13,1±1,7

нарах используют именно этот способ оценки. Поэтому в данной статье мы считаем необходимым подчеркнуть необходимость внедрения определения показателей КОС у шоковых больных в артериальной крови.

Отличия в тактике лечения СШ в настоящее время и в прежние годы (10–20 лет назад) касаются нескольких принципиальных подходов к терапии.

Прежде всего, в настоящее время для борьбы с сосудистой недостаточностью упор делается не на применение мегадоз глюкокортикостероидов (ГКС), как было раньше, а на использование высоких объемно-скоростных параметров проведения инфузионной терапии, когда первые введения инфузионных растворов вводятся болюсом со скоростью примерно 1 мл/кг/мин в течение 20 минут (т. е. 20 мл/кг за 20 минут, иногда даже за 10 минут). При необходимости это болюсное введение жидкости может повторяться до 3 раз в течение первого часа (общая доза вводимой за это время жидкости может достигать до 100–120 мл/кг/ч). В качестве стартового раствора используется физиологический раствор. Протившоковыми растворами для 2-го и 3-го болюсного введения могут быть тот же физраствор, другие солевые растворы (напр., раствор Рингера) или коллоидные растворы (гидроксиэтилкрахмал, 5% раствор альбумина). Этой тактики стартовой инфузионной терапии мы стали придерживаться с 2004 г.

Важным для восстановления гемодинамических параметров является использование не только кардиотонических препаратов (дофамина), что применялось и ранее, но и вазопрессоров (адреналина и норадреналина), что систематически стало нами использоваться с 2001 г.

Следующее отличие касается возможностей и режимов проведения респираторной поддержки. Учитывая наличие у всех детей с СШ признаков острого повреждения легких (ОПЛ), таким детям показана ИВЛ, что и проводилось всем нашим детям с фульминантной менингококцемией. Конечно же, наряду с усовершенствованными методами респираторной поддержки таких пациентов в настоящее время по сравнению с тем, что было 10–20 лет назад, важную роль играют и особенности современной аппаратуры для ИВЛ, которые расширили терапевтические возможности современных врачей. Важно иметь подобное оснащение не только в крупных городах, но и во всех стационарах, где могут лечиться дети с данной патологией.

Изменилась и тактика назначения ГКС. Ранее применялись большие дозы этих препаратов (дексаметазон 3–6 мг/кг до 6 раз в сутки) оказались неэффективными. У выживших пациентов болюсная доза ГКС на старте лечения СШ составила $17,8 \pm 5,6$ мг/кг по преднизолону (при этом применяются разные препараты: метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, а чаще – их комбинации), что достоверно меньше, чем в группе умерших детей ($43,4 \pm 5,8$ мг/кг по преднизолону). В дальнейшем поддерживающая терапия препаратами этой группы (метилпреднизолон или гидрокортизон) с постепенным снижением их дозы продолжалась в течение $7,7 \pm 1,3$ суток.

В настоящее время болюсное введение ГКС (обычно метилпреднизолон 5–10 мг/кг или гидрокортизон 50 мг/кг в/в однократно) применяется в комплексе стартовой терапии (вместе с болюсным введением жидкости), а затем происходит переход на поддерживающую терапию стрессовыми дозами гидрокортизона (25–50 мг/кг/сут в виде равномерного титрования в течение всех суток до купирования явлений СШ с последующим постепенным уменьшением дозы до заместительной). Иногда, при нестабильной гемодинамике, наряду с гидрокортизоном применяется

и введение метилпреднизолона 2–4 мг/кг/сут, за 4 раза, в/в струйно, до нормализации гемодинамических параметров.

Ранее применявшееся применение больших доз ГКС легко объяснимо попыткой повлиять на течение ИТШ, в основе которого лежит лавинообразное нарастание уровня медиаторов воспаления, в первую очередь, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1, -6, -8), так называемый «цитокиновый взрыв». Однако, как уже убедительно доказано (и косвенно подтверждается нашими данными), большие дозы ГКС на этапе развернутой клинической картины ИТШ не влияют на его исход (как, впрочем, и другие противовоспалительные препараты, например, антитела к ФНО- α). Это объясняется тем, что на этапе развернутого ИТШ состояние больного и прогноз заболевания определяется не собственно провоспалительными цитокинами, а теми нарушениями в организме человека, которые они уже вызвали (в первую очередь, это – гипоперфузия, ДВС с микротромбозом мелких сосудов и, как следствие, СПОН). С учетом способности ГКС подавлять синтез провоспалительных цитокинов (а также других медиаторов воспаления, прежде всего, эйкозаноидов), становится очевидным, что ожидать заметного влияния этих препаратов можно в начале заболевания, до развития ИТШ. Ранее применение ГКС (при дозировании на менингококцемии на догоспитальном этапе) и в достаточной разовой дозе (3–10 мг/кг по преднизолону или 0,5–1,0 мг/кг по дексаметазону) с большой вероятностью способно предупредить или существенно замедлить развитие ИТШ и ослабить степень его выраженности. А вероятность развития каких-либо побочных неблагоприятных эффектов от однократного введения таких достаточно больших доз ГКС очень мала. Очевидно, что шок проще предупредить, чем лечить.

Этиотропная терапия собственно ГМИ не представляет каких-либо сложностей. Раньше таких больных лечили левомицетином или пенициллином, а примерно с 2001 г. детей с различными формами ГМИ лечат цефтриаксоном.

Стартовая антибактериальная терапия в настоящее время включает применение малой дозы цефтриаксона (15–20 мг/кг), которая вводится в течение 1–2 часов для предупреждения быстрого высвобождения эндотоксина и усиления явлений ИТШ. Следующая доза этого антибиотика (50–60 мг/кг) назначается спустя 8–12 часов в условиях восстановления или заметного улучшения гемодинамики. Со вторых суток терапии цефтриаксон назначается в дозе 100 мг/кг/сут, в/в за 1–2 раза. Этого достаточно для санации организма больного ребенка от менингококка в течение 4–7 дней, однако у детей с ММЕ, СШ, СПОН существует высокий риск развития вторичного сепсиса (бактериального или грибково-бактериального). Как уже говорилось в начале статьи, основными факторами риска по развитию суперинфекции являются проведение ИВЛ, парез кишечника и некрозы мягких тканей. ИВЛ проводилась у всех пациентов в обеих группах (за исключением случаев быстрой гибели пациентов при позднем поступлении): у впоследствии умерших – до гибели, у выживших – в течение $5,8 \pm 1,0$ суток. Парез кишечника отмечался у 15 выживших детей (78,9%) и продолжался в течение $3,5 \pm 0,8$ суток.

Длительность стартовой этиотропной терапии цефтриаксоном у выживших пациентов колебалась от 3 до 11 суток и в среднем составила $5,3 \pm 0,8$ дней. В группе выживших детей стартовая терапия оказалась эффективной у 6 человек: у них не потребовалось смены этиотропной терапии. (Правда, в одном случае, когда ребенок переводился

❑ Оригинальные научные публикации

из другого стационара, ему продолжили начатую там схему лечения, которая включала меропенем + ванкомицин + метронидазол. Так что у этого ребенка, наряду с подавлением менингококка, могли одновременно воздействовать и на другие микробы, в том числе и госпитальные, и тем самым предупредить развитие вторичного сепсиса).

Сохранение признаков ССВО (лихорадка, воспалительные изменения в общем анализе крови, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или сниженный уровень сывороточного железа) или их возобновление после временного улучшения служило основанием для того, чтобы заподозрить суперинфекцию (вторичный бактериальный сепсис) и заменить АБ-терапию (АБТ). Вторичный сепсис развился у 13 выживших детей (68,4%) спустя $5,0 \pm 0,6$ суток от момента госпитализации. Из пациентов 1-й группы, которые прожили более 4 суток, вторичный сепсис зарегистрирован у 3 детей (75%).

Верифицировать этиологический фактор удалось у 3 пациентов путем выделения из крови золотистого стафилококка, *Acinetobacter baumannii*, грибов рода *Candida* и аспергилл. Предположительные возбудители были обнаружены еще у 3 больных в трахеальном аспирате (полирезистентные штаммы синегнойной палочки, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*).

Вторая схема АБТ чаще всего (10/13) включала карбопенем (меропенем) в сочетании с амикацином или антикокковыми препаратами (ванкомицин, линезолид), а также антианаэробный препарат – метронидазол. Третья смена АБТ потребовалась 7 пациентам, и здесь использовались различные комбинации препаратов: меропенем (если ранее не применялся или к нему добавляли другой препарат), ванкомицин, линезолид, стизон (цефоперазон/сульбактам), левофлоксацин или ципрофлоксацин (по жизненным показаниям). На этом этапе детям в комплексную терапию включали противогрибковый препарат (флуконазол). И еще по одному случаю было применение 4-й (линезолид + ципрофлоксацин + флуконазол) и 5-й (амикацин + вориконазол) схем этиотропной терапии. Продолжительность терапии зависела от эффекта: при неэффективности замена производилась в течение 5 суток, при эффективности – продолжалась до 14 дней.

Подводя итог, следует сказать, что у детей с ГМИ, осложненной ИТШ, при подозрении на суперинфекцию целесообразно в качестве стартовой эмпирической терапии использовать карбапенемы (одни или в сочетании с метронидазолом и/или антикокковыми препаратами). В качестве резервных препаратов для коррекции АБ-терапии иметь в виду ванкомицин (или линезолид) в сочетании с аминогликозидами (или, по жизненным показаниям, фторхинолонами) и метронидазолом. При продолжительности АБ-терапии более 10–14 дней целесообразно в комплексное лечение включать противогрибковые препараты (флуконазол).

Безусловно, лучше предупредить развитие суперинфекции, чем потом ее героически лечить. Поэтому у таких больных необходимо максимально уменьшать риск присоединения вторичной инфекции. С этой целью пациентам необходимо по возможности раньше снимать с ИВЛ. Нужен тщательный уход за полостью рта и за кожей в местах некрозов, чтобы перекрыть данные пути проникновения инфекции. При наличии показаний целесообразно ранее проведение трахеостомии.

Конечно же, хотелось бы предупредить и транслокацию возбудителей из ЖКТ с помощью селективной деконтаминации кишечника. Однако мнения специалистов по использованию такого пути уменьшения риска суперинфекции

неоднозначны [Руднов, 2008]. Системное назначение АБ с этой целью обычно не применяют. Идеальным было бы использование невсасывающихся в ЖКТ антимикробных средств с соответствующим спектром действия (рифаксимин, аминогликозиды), но при парезе кишечника рассчитывать на их эффект не приходится. Эти препараты (а, возможно, в ряде случаев и системные АБ) имеет смысл использовать у детей с парезом кишечника сразу после восстановления перистальтики. Во всяком случае, этот вопрос требует обсуждения.

Еще одними входными воротами генерализованной инфекции могут быть венозные катетеры. Поэтому для снижения риска развития вторичного сепсиса необходимо строго соблюдать все правила ухода за катетерами и сроки их использования.

Важную роль в современной терапии пациентов с фульминантной менингококцемией играет адекватное субстратно-энергетическое обеспечение в условиях, как правило, отсутствия возможности проведения энтерального питания. В группе выживших пациентов, начиная с 2008 г., парентеральное питание получили 7 человек (в 4 случаях – полное и у 3 детей – частичное). Среди умерших только один ребенок находился на полном парентеральном питании (умер на 33-и сутки госпитализации от вторичного сепсиса на фоне некроза мягких тканей, гангрены нижних конечностей, сохраняющегося СПОН и неэффективного перитонеального диализа).

Увеличить выживаемость детей с ММЕ, СШ и СПОН, видимо, может также использование некоторых вариантов органо-заместительной терапии. Речь идет, прежде всего, о почечно-заместительной терапии. Явления острой почечной недостаточности отмечались у всех детей с ММЕ в первые сутки лечения, однако в большинстве случаев после восстановления гемодинамики почечная функция восстанавливалась. Почечно-заместительная терапия потребовалась только у двух пациентов.

При возникновении такой необходимости обычно мы начинаем с перитонеального диализа, который принципиально может быть налажен в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОИТР) любого стационара (естественно, при этом необходим качественный лабораторный мониторинг). И только при недостаточной его эффективности встает вопрос о проведении гемодиализа. Из наших пациентов такую терапию получали трое детей: один впоследствии умерший (перитонеальный диализ проводился ему до гибели) и двое выживших (одна из которых вначале 2 суток находилась на перитонеальном диализе, а затем была переведена на гемодиализ). Несмотря на то, что один ребенок на таком лечении умер, это случилось на 33-й день госпитализации, т. е. эта методика лечения позволяет увеличить выживаемость детей в ранние сроки болезни и дает лечащим врачам время для налаживания адекватной терапии.

Из других видов органо-заместительной терапии хотелось бы иметь возможность для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), однако соответствующего оборудования, к сожалению, в нашем распоряжении пока нет. В случаях тяжелого ОПЛ, резистентного к стандартной терапии, этот метод мог бы оказаться последним средством спасения.

После выведения больных из состояния СШ, основными причинами смерти таких пациентов были присоединение вторичной инфекции и, редко, – желудочно-кишечные кровотечения. Использование препаратов, подавляющих в желудке секрецию соляной кислоты (фамотидин или оме-

празол 0,5–1,0 мг/кг в/в), а из ГКС – метилпреднизолон (который оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую желудка), привело к тому, что этот вариант угрожающих жизни осложнений в настоящее время потерял свою актуальность. Основной причиной отсроченной летальности (после 4 дней терапии) является суперинфекция.

Анализируя результаты постмортального обследования умерших детей (28 из 30 погибших), можно констатировать, что у всех больных имелись морфологические признаки СПОН (дистрофия и кровоизлияния во внутренние органы, включая надпочечники с развитием надпочечниковой недостаточности у всех пациентов), отека головного мозга (у 64,3%), а также явления пневмонии (у 35,7%), ОРИ (у 32,1%) в виде моно- или микст-инфекции (парагрипп обнаружен в 3 случаях, грипп А, аденовирус, микоплазма – по 2, грипп В – в 1), генерализованной герпетической инфекции (у 7,1%). Любопытным представляется факт обнаружения множественных острых язв желудка только у одного погибшего ребенка (3,6%). Это говорит о том, что использование высоких доз ГКС коротким курсом у критических больных крайне редко приводит к подобным осложнениям. (Однако при необходимости длительного применения этих препаратов такую возможность следует учитывать, что требует соответствующей коррекции терапии).

Отдельно следует сказать о состоянии тимуса. У детей раннего возраста тимомегалия встречается довольно часто, как проявление лимфатико-гипопластического диатеза. Одной из важных особенностей этого состояния является скрытая надпочечниковая недостаточность, которая быстро проявляется в условиях стресса (в том числе индуцированной инфекцией). Такие дети имеют предрасположенность к быстрому развитию острой надпочечниковой недостаточности и угрожаемы по неблагоприятному исходу. Тимомегалия была выявлена у 12 погибших детей (42,9%) с одинаковой частотой у мальчиков и девочек (хотя считается, что в общей популяции детей у мальчиков это состояние встречается в 1,5–2 раза чаще [6], и можно было этого же ожидать в нашем исследовании). Если же учитывать, что тимомегалия отмечается, практически, только у детей первых 1,5 лет жизни [4], то с этой поправкой тимомегалия отмечалась у 50% умерших детей.

Данная статья посвящена, в основном, проблеме ММЕ, как главной причине смерти от ГМИ. Однако за анализируемый период времени в нашем стационаре погибло 3 ребенка от менингококкового менингоэнцефалита (2 пациента – до 1 года и один – 10 лет, все – девочки). Эти дети поступали в наш стационар на 3–4-й день болезни (двое были переведены из районных больниц, один ребенок – из дома, где он лечился по поводу «ОРИ»). Возраст последнего составлял 7 месяцев, что, очевидно, затрудняло правильную диагностику заболевания. Из этих 3-х больных две девочки имели клинику менингококцемии, осложненной септическим шоком и СПОН. Это не были случаи ММЕ, когда явления шока развиваются в течение первых 12–24 часов заболевания, однако присоединение ИТШ осложнило течение инфекции и внесло свой вклад в неблагоприятный исход заболевания. У этих детей развитие СШ могло быть спровоцировано проводившейся массивной АБТ. Погибли эти дети в течение первых суток после перевода в наш стационар. Последний из этих пациентов находился у нас на лечении в течение 21 суток. По данным патологоанатомического исследования причиной смерти у него оказался менингоэнцефалит и многоочаговая гнойная пневмония, вызванная грамположительными кокками, которая, очевидно, являлась госпитальной и не «ответила»

на проводившуюся АБТ. Пациенты этой группы, по-видимому, являются реальным резервом для снижения общей летальности от ГМИ.

Таким образом, подводя итог, следует констатировать, что снижения летальности от молниеносных форм менингококковой инфекции (с 95% до 37,9%) в последние годы удалось добиться за счет нескольких факторов.

Во-первых, более ранняя диагностика на амбулаторном этапе привела к тому, что дети с данной патологией в последние годы раньше попадают в стационар, что дает врачам-интенсивистам больший запас времени для проведения экстренных мероприятий по выведению больных из шока. В прежние годы таких детей нередко доставляли больницу в терминальном состоянии, что сразу требовало проведения реанимационных мероприятий, которые, как правило, были неэффективны.

Повышение эффективности медицинской помощи на догоспитальном этапе можно добиться путем начала противошоковой терапии еще бригадой «скорой помощи». Это касается случаев уже развившегося ИТШ. Жизненно необходимым является проведение в этом случае адекватной противошоковой инфузионной терапии (до 60 мл/кг/ч). Безусловно, имеются как технические сложности обеспечения быстрой в/венной инфузии в условиях шока (спавшиеся сосуды; как правило, ИТШ развивается у маленьких детей, сосуды у которых имеют небольшой диаметр), так и субъективный фактор (не весь медицинский персонал обладает хорошими навыками венепункции у детей раннего возраста). Поэтому важным является обучение медицинских работников догоспитального звена навыками налаживания внутрикостной инфузии, что технически выполнить несложно у ребенка любого возраста, и при этом обеспечивается высокая скорость проведения инфузионной терапии.

Кроме того, важным представляется использование на амбулаторном этапе ГКС в достаточных дозах (преднизолон 3–10 мг/кг или дексаметазон 0,5–1,0 мг/кг) для снижения степени выраженности системного воспаления, которое и лежит в основе развития септического шока. Особенно важно применение этих препаратов еще до манифестации ИТШ, т. к. это может предупредить или существенно замедлить его развитие.

Во-вторых, изменилась лечебная тактика ведения больных с ММЕ, осложненной ИТШ. В последние годы терапия таких пациентов включает болюсное введение больших объемов жидкости (до 60–80, а иногда до 100–120 мл/кг/ч) в качестве противошокового лечения, адекватную респираторную поддержку с ранним использованием ИВЛ, применение кардиотоников и вазопрессорных препаратов, умеренные дозы ГКС, адекватную антибактериальную терапию самой менингококковой инфекции и вторичного бактериального сепсиса (вероятность развития которого очень высока), достаточное субстратно-энергетическое обеспечение и необходимую метаболическую коррекцию, коррекцию гемостаза, органозаместительную терапию (перитонеальный или гемодиализ).

Прогностически неблагоприятными признаками фульминантной менингококцемии по нашим данным оказались мужской пол пациента, возраст менее 2 лет, лейкопения либо нормоцитоз, нормальное или сниженное количество нейтрофилов, тромбоцитопения менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение АЧТВ, гипофибриногенемия (фибриноген А менее 2,5 г/л), снижение ПТИ менее 0,6; тимомегалия.

Практические рекомендации по мониторингу состояния детей с ММЕ и тактике их лечения будут представлены во второй части данной статьи.

■ Оригинальные научные публикации

Литература

1. *Антимикробная терапия: Карманный справочник* / Сэнфорд Дж. [и др.]: Пер. с англ. М.: Практика, 1996. 224 с.
2. *Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник. Ежегодник. 2010–2011 гг.*
3. *Илюкевич, Г. В.* Современная тактика антибактериальной терапии госпитальных пневмоний / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий, В. М. Смирнов // *Медицинские новости*. 2005. № 9. С. 30–35.
4. *Кузьменко, Л. Г.* Тимомегалия и синдром Платтера / Л. Г. Кузьменко // *Лечащий врач*. 2006. № 2. С. 33–37.
5. *Практические рекомендации по лечению бактериальных менингитов: учебно-методич. пособие* / В. Б. Белобородов [и др.]. Минск: Асобны, 2008. 48 с.
6. *Сукало, А. В.* Тимомегалия у детей / А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая // *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология*. 2002. № 1. С. 31–39.
7. *Ali, S.* Review of meningococcal infection in children at United Kingdom hospital / S. Ali, J. L. Hovenden, D. N. Symon // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2009. Vol. 56. № 1. P. 81–87.
8. *Antibiotic susceptibility of invasive Neisseria meningitidis isolates from 1995 to 2008 in Sweden – the meningococcal population remains susceptible* / S. T. Hedberg [et al.] // *Scand. J. infect. Dis.* 2010. Vol. 42, N 1. P. 61–64.
9. *Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease* / A. C. Cohn [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50. № 2. P. 184–191.
10. *Evidence of intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis* / J. P. Derix [et al.] // *Shock*. 2007. Vol. 28, № 5. P. 544–548.
11. *Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome* / J. P. Derix [et al.] // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, № 1. P. 133–137.
12. *Harrison, L. H.* Global epidemiology of meningococcal disease / L. H. Harrison, C. L. Trotter, M. E. Ramsay // *Vaccine*. 2009. 27 Suppl. 2. B. 51–63.
13. *Hospital admissions for meningococcal infection in Spain (1997–2005)* / J. M. Montero [et al.] // *J. Infect.* 2009. Vol. 58. № 1. P. 15–20.
14. *Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era* / M. Maat [et al.] // *Crit. Care*. 2007. Vol. 11. № 5. P. 112–114.
15. *Invasive meningococcal disease in children in Jerusalem* / C. Stein-Zamir [et al.] // *Epidemiol. Infect.* 2008. Vol. 136. № 6. P. 782–789.
16. *Kastenbauer, S.* Prophylaxe der Meningokokkenmeningitis / S. Kastenbauer, B. Grabein, W. Pfister // *Nervenarzt*. 2000. Bd. 71, N 2. S. 134–137.
17. *Modern trends in mortality from meningococcal disease in Ausrtaia* / D. Simpkins [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis.* 2009. Vol. 28. № 12. P. 1119–1120.
18. *Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition.* / [edited by] R. M. Kliegman [et al.]. 2008. P. 1094–1099, 1164–1169.
19. *Nicolas, P.* Neisseria meningitidis et meningites / P. Nicolas, J. M. Debonne, G. Martet // *Med. Trop. (Mars)*. 1999. Vol. 59, N 1. P. 68–78.
20. *Pre-hospital antibiotic treatment and mortality caused by invasive meningococcal disease, adjusting for indication bias* / E. Perea-Milla [et al.] // *BMC Public Health*. 2009. Vol. 3. № 9. P. 95.
21. *Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the shortterm treatment of bacterial meningitis in children* / Scholz H. [et al.] // *Chemotherapy*. 1998. Vol. 44, № 2. P. 142–147.
22. *Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load* / T. Darton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 5. P. 587–594.
23. *Wood, A. J. J.* Treatment of bacterial meningitis / A. J. J. Wood // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, № 10. P. 708–716.