

УДК 616.831.9-002-053.2-085.357

У.І.Марусик, Л.В.Яценко, Л.А.Іванова

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАРТОВОЇ ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙКафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У 32 дітей, хворих на бактеріальний менінгіт, порівняно ефективність пеніцилінів та цефалоспоринів III покоління як препаратів стартової емпіричної антибіотикотерапії. За відсутності вірогідних відмінностей у показниках клінічної ефективності вказаних варіантів стартової антибіотикотерапії, лікування цефа-

лоспоринами III покоління позитивно впливало на терміни госпіталізації, а використання бензилпеніциліну – на нормалізацію клітинного складу ліквору.

Ключові слова: діти, гнійні менінгіти, лікування, цефалоспоринони.

Вступ. На даний час лікування бактеріальних менінгітів у дітей залишається актуальною, проте невирішеною проблемою практичної педіатрії, оскільки вони супроводжуються небезпечними для життя станами. Так, за останні п'ять років рівень летальності внаслідок даного захворювання коливався від 10 до 24 % [3]. Доведено, що раннє призначення адекватної антибактеріальної терапії сприяє швидшому одужанню пацієнтів та покращує прогноз захворювання [2], хоча протимікробні засоби призначаються емпірично, тому що висів збудника вимагає декількох днів. До основних чинників, які повинні враховуватися при виборі стартової антибіотикотерапії, зокрема, відносяться: найвірогідніший, за даними епідеміологічних досліджень, збудник захворювання, його ймовірна чутливість до антибактеріальних препаратів, а також здатність цих ліків проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [8, 10, 11].

Відомо, що найчастішими етіологічними чинниками бактеріальних менінгітів у дітей виступають *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* тип b [4, 7, 9], виходячи з чого, донедавна комбінація бензилпеніциліну із левоміцетиною суццинатом застосовувалась як стартова терапія гнійних менінгітів у дітей. Однак, як показав клінічний досвід, левоміцетин справляє на дитячий організм токсичний ефект, зокрема викликає пригнічення гемопоєзу (синдром "сірої дитини"). Саме тому, останнім часом, як стартову терапію бактеріальних менінгітів у дітей, використовують цефалоспоринони III покоління, хоча відомо, що дані антимікробні препарати є ефективними в лікуванні гнійних менінгітів, зумовлених *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), проте мало-ефективні за наявності менінгококової чи пневмококової етіології захворювання [1]. Для ерадикації вказаної інфекції "золотим" стандартом лікування залишається бензилпеніцилін, тоді як *Haemophilus influenzae* тип b є резистентним до цього препарату [4].

Мета дослідження. Порівняти ефективність використання цефотаксиму та бензилпеніциліну як препаратів стартової емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилось 32 дитини, хворих на бактеріальний

менінгіт у постнатальному періоді життя, що лікувались у відділеннях інтенсивної терапії та крапельних інфекцій ОДКЛ № 1 м. Чернівці упродовж 2004-2005 рр. Методом випадкової вибірки сформовано дві групи. До складу першої (I) клінічної групи увійшли 19 хворих, в яких, як стартовий препарат, застосовувався бензилпеніцилін. Другу (II) клінічну групу сформували 13 пацієнтів, які отримували цефалоспоринони III покоління. За статтю, віком, ступенем тяжкості захворювання групи порівняння зіставимі. Так, до групи хворих, де стартовим антибіотиком виступав бензилпеніцилін, увійшли 15 хлопців та четверо дівчат, а II клінічну групу сформували вісім хлопчиків та п'ять дівчаток ($p>0,05$). До складу обох клінічних груп порівняння увійшло по сім пацієнтів раннього віку ($p>0,05$).

На момент госпіталізації тяжкість порушення загального стану пацієнтів обох груп порівняння суттєво не відрізнялась. Так, по 84 % хворих як у першій, так і в другій клінічній групах, надходили до стаціонару в тяжкому стані, та в 16 % випадків встановлено середньотяжкий перебіг захворювання.

Діагноз бактеріальний менінгіт встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ, згідно з якими характерними ознаками захворювання є гострий (раптовий) початок, різке підвищення температури тіла (понад 38°C), виразний головний біль, повторне блювання, ознаки інтоксикації, порушення свідомості та наявність одного з наступних симптомів: ригідність потиличних м'язів, вибухання великого тім'ячка (у дітей, молодших 12 місяців).

Менінгеальні симптоми оцінювалися за ступенем прояву та розцінювали як сумнівні, помірні та виразні. Зокрема, симптом Керніга визначався за кутом розгинання гомілки, а ригідність м'язів потилиці – за кількістю сантиметрів, на які дитина не доводить голови до груднини [8].

Усім хворим, окрім рутинних лабораторних обстежень, проводилися дослідження спинномозкової рідини (СМР) у динаміці. Для визначення імунного статусу досліджували фагоцитарне число (ФЧ) і фагоцитарну активність (ФА) нейтрофілів крові за методом Чернушенко Е.Ф. та Когосової Л.С. (1985). Киснезалежну мікробіцидність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінювали за

показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту. (Климов В.В. та співавт., 1988).

Ефективність стартової емпіричної антибіотикотерапії визначали за терміном перебування хворого в стаціонарі (кількість ліжок-днів), динамікою основних клінічних показників (покращення загального самопочуття хворого, зниження ступеня виразності чи зникнення менінгоретикулярних знаків), термінами нормалізації показників крові та ліквору, досягненням повної нормалізації клітинного складу спинномозкової рідини, необхідністю заміни чи посилення стартової антибіотикотерапії у зв'язку з її неефективністю.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v 5.0. Окрім того, визначали ймовірність виникнення потреби у повній заміні чи посиленні стартової емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей, яку виражали як співвідношення шансів (СШ).

Результати дослідження та їх обговорення. Слід зазначити, що при надходженні до стаціонару хворих, що сформували клінічні групи порівняння, ознаки нейротоксикозу відмічались у всіх випадках. Підвищення температури тіла виявлене у 22 хворих дітей, натомість, у 10 пацієнтів температурної реакції не спостерігалось. Виразність симптомів натягу у хворих клінічних груп порівняння суттєво не відрізнялася. Детальна характеристика менінгеальних симптомів наведена в таблиці.

Таким чином, із менінгеальних знаків на момент госпіталізації у всіх дітей визначалася тільки ригідність потиличних м'язів різного ступеня виразності. Водночас різкопозитивний симптом Брудзинського виявлений лише в 76,5 % пацієнтів I та в 50 % дітей II клінічної групи, а виразний симптом Керніга реєструвався у 89,5 і 38,5 % спостережень відповідно. Це збігалось з даними літератури [8] і, напевне, пояснювалось наявністю в клінічних групах дітей віком молодше трьох років, в яких практично не визначаються дані симптоми [9].

При оцінці показників загального аналізу крові виявлено, що тільки у 26 із обстежених дітей відмічався лейкоцитоз (кількість лейкоцитів більше $9 \cdot 10^9/\text{л}$) із зсувом формули ліворуч. Водночас у всіх пацієнтів у спинномозковій рідині спостерігався плеоцитоз, переважно нейтрофільного характеру, у межах від 160 до 3450 клітин у

1 мкл, причому в 40,6 % хворих лейкоцити вкривали все поле зору. У половини випадків у СМР обстежених пацієнтів відмічене підвищення вмісту білка в межах від 0,495 до 1,815 г/л.

Таким чином, лише ознаки інтоксикації, симптоми ригідності потиличних м'язів і зміни ліквору, у вигляді нейтрофільного плеоцитозу, які є характерними для гнійного менінгіту, відмічались на момент госпіталізації у всіх дітей.

Середній показник фагоцитарної активності (ФА) нейтрофільних гранулоцитів в обстежених дітей становив $75,2 \pm 4,7$ % (при нормі $70,9 \pm 1,4$ %) ($p > 0,05$), а фагоцитарного числа (ФЧ) цих лейкоцитів периферичної крові – $7,65 \pm 1,3$ (норма $3,7 \pm 0,2$ %) ($p < 0,05$). При цьому результати ФА і ФЧ, що перевищували нормальні, реєструвалися лише в 60 % дітей. Показники киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних гранулоцитів крові, за даними спонтанного і стимульованого варіантів їх НСТ-тесту, становили в середньому: для НСТ спонтанного $35,9 \pm 8,6$ % фармазанпозитивних клітин (норма – $16,29 \pm 0,77$ %) ($p < 0,05$), а для стимульованого – $37,6 \pm 9,5$ % (норма – $40,3 \pm 1,9$ %) ($p > 0,05$), що відзеркалювало, на наш погляд, подразнення і водночас виснаження здатності цих клітин до „респіраторного вибуху” при контакті з інфекційними агентами.

Таким чином, встановлені вірогідні відмінності за вивченими імунологічними показниками, дозволили стверджувати, що середні показники їх фагоцитарного числа та спонтанного киснезалежного метаболізму можна використовувати для підтвердження інфекційно-запального процесу бактеріальної етіології, зокрема гнійного менінгіту, у дітей.

Середня тривалість госпіталізації осіб із бактеріальним менінгітом становила $16 \pm 0,5$ днів. Пацієнти, в яких стартова антибіотикотерапія визначалася бензилпеніциліном (I група), знаходилися на стаціонарному лікуванні упродовж $16,2 \pm 0,6$ днів, а перебування в клініці представників другої клінічної групи виявилось менш тривалим та становило, у середньому, $15,7 \pm 0,9$ ліжок-дня ($p > 0,05$). Скорочення термінів госпіталізації дітей, в яких цефалоспорины III покоління використовували як препарати стартової антибіотикотерапії, ймовірно, пояснювалось хорошим проникненням антибактеріального препарату через гематоенцефалічний бар'єр [5, 9].

Покращання стану хворих, а саме нормалізація температури тіла, зниження ступеня виразності чи зникнення менінгеальних симптомів, відбувалося, у

Таблиця

Частота та виразність менінгеальних ознак у дітей (абс.)

Знаки	I група (n=19)	II група (n=13)	p
Ригідність м'язів потилиці:			
- сумнівна	3	2	$p > 0,05$
- помірна	8	10	$p > 0,05$
- виразна	8	1	$p > 0,05$
Різко позитивний симптом Брудзинського	9	6	$p > 0,05$
Виразний симптом Керніга	12	4	$p > 0,05$

середньому, на $7,7 \pm 0,6$ дня. У пацієнтів I групи зменшення клінічних проявів менінгіту відмічалось на $8,3 \pm 0,8$ дня лікування, а в дітей, які отримували цефалоспори́ни, – уже на $6,9 \pm 1,0$ дня ($p > 0,05$).

Терміни нормалізації показників загального аналізу периферичної крові та спинномозкової рідини в цілому збігалися з темпами покращання загального стану пацієнтів та становили, у середньому, $7,7 \pm 0,6$ дня. У пацієнтів, які отримували бензилпеніцилін (I група), показники крові та ліквору починали відповідати віковим нормам на $8,3 \pm 0,8$ дня терапії, а в представників II клінічної групи – на $6,9 \pm 1$ день ($p > 0,05$). Швидше одужування хворих, в яких стартова антибіотикотерапія визначалась цефотаксимом, та нормалізація показників їх загального аналізу крові зумовлені, можливо, стійкістю цефалоспори́нів III покоління до гідролізу більшістю β -лактамаз [7].

Таким чином, при порівнянні ефективності бензилпеніциліну та цефотаксиму, як препаратів стартової емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей груп порівняння, не виявлено достовірних відмінностей, хоча застосування цефалоспори́нів III покоління дозволяло досягти скорочення термінів перебування хворих у стаціонарі, забезпечувало прискорення одужання пацієнтів та покращання клінічно-лабораторних показників.

Водночас відмічено, що у всіх хворих, які отримували бензилпеніцилін, досягнуто повної нормалізації клітинного складу спинномозкової рідини. Водночас у пацієнтів II клінічної групи показники ліквору нормалізувалися лише в 90 % випадків, що пояснювалося переважанням нейтрофільних лейкоцитів над лімфоцитами. Так, у динаміці лікування цефотаксимом відносна кількість нейтрофілів у спинномозковій рідині становила, у середньому, 80,0 %, а лімфоцитів – лише 20,0 % від усіх клітин. На нашу думку, це пояснювалося відсутністю серед етіологічних чинників гнійних менінгітів в обстежених дітей штамів мікроорганізмів, здатних продукувати β -лактамазу [9].

У процесі лікування гнійних менінгітів при застосуванні бензилпеніциліну рідше виникала необхідність у зміні чи доповненні стартової антибіотикотерапії. Зокрема, у хворих, які отримували бензилпеніцилін, потреба в корекції етіотропної терапії відмічена у 21 % випадків, а в II клінічній групі зміна чи посилення стартової етіотропної терапії відбувалася в 31 % спостережень ($p > 0,05$). Зокрема, пацієнтам II клінічної групи при недостатній ефективності стартової емпіричної антибактеріальної терапії, зумовленої, напевне, нечутливістю збудника до цефотаксиму, призначали бензилпеніцилін у середньодобовій дозі 300 000 МО/кг на добу. При цьому, ризик необхідності заміни чи посилення стартової емпіричної антибіотикотерапії бактеріальних менінгітів у хворих другої клінічної групи відносно першої виявився статистично вірогідним, а співвідношення шансів становило 4,4 при 95 % довірчому інтервалі в межах 0,9-20,6.

Висновок

Ефективність пеніциліну та цефалоспори́нів III покоління, як препаратів стартової антибіоти-

котерапії в лікуванні дітей, хворих на бактеріальний менінгіт, достовірно не відрізняється. Водночас застосування цефалоспори́нів III покоління на початку лікування дозволяє скоротити терміни перебування хворого в стаціонарі на 0,5 ліжкодня, а також забезпечити прискорення одужання пацієнтів та покращання клінічно-лабораторних показників, у середньому, на 1,4 дня. Натомість, застосування бензилпеніциліну знижує ризик виникнення потреби в заміні чи посиленні антибіотикотерапії у 4,4 раза та сприяє нормалізації клітинного складу спинномозкової рідини.

Перспективи подальшого дослідження. Дослідити ефективність застосування дексаменгезону в комплексному лікуванні гнійних менінгітів у дітей.

Література

1. Основные этиологические факторы и эмпирическое антимикробное лечение бактериальных менингитов / Т.Г.Давиташвили, К.В.Миндадзе, М.Ш.Езугбая [и др.] // Теория и практика. – 2003. – № 2. – С. 14-16.
2. Емпіричний підхід до антибіотикотерапії бактеріальних менінгітів // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації Інфекціоністів України (26-27 квітня 2001 року, м. Харків) / За ред. Андрейчина М.А., Зайцев І.А., Чебалина О.А., Раствунцев Л.П. [та ін.] – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 61-63.
3. Бактерійні гнійні менінгіти: сучасні проблеми діагностики і антибактеріальної терапії / І.О.Карпов, І.В.Юркевич, Є.П.Кишкурно [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 63-68.
4. Крамарев С.А. Підходи к антибіотикотерапии гнойных менингитов у детей / С.А.Крамарев // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 84-89.
5. Кононско В.В. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактеріальних менінгітів / В.В.Кононенко, А.А.Руденко, Л.Г.Василенко // Ж. практ. лікаря. – 2001. – № 2. – С. 27-32.
6. Печінка А.М. Клініко-діагностичний пошук та деякі напрямки антибактеріального лікування гнійних менінгітів / А.М.Печінка // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 16-22.
7. Самсон А.А. Антибіотикотерапія первичних бактеріальних гнойних менингитов / А.А.Самсон // Клин. антибіотикотерапія. 2001. – № 4 (12). – С. 28-29.
8. Чернишова Л.І. Гнійні менінгіти у дітей. Діагностика / Л.І.Чернишова, А.П.Волоха, А.В.Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 88-100.
9. Bashir H.EL. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis / H.EL.Bashir, M.Laundy, R.Booy // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – V. 88. – P. 615-620.
10. Emergency management of meningococcal disease / A.J.Pollard, J.Britto, C.DeMunter [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1999. – V. 80. – P. 290-296.
11. Saez-Lioren X. Bacterial meningitis in children / X.Saez-Lioren, G.McCracken // Lancet. – 2003. – V. 361, № 4. – P. 2139-2148.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

У.И.Марусык, Л.В.Яценко, Л.А.Иванова

Резюме. У 32 детей, больных бактериальным менингитом, проведено сравнение эффективности пенициллинов и цефалоспоринов III поколения в качестве препаратов стартовой эмпирической антибиотикотерапии. При отсутствии достоверных отличий в показателях клинической эффективности данных вариантов стартовой антибиотикотерапии, лечение цефалоспоринами III поколения положительно влияет на сроки госпитализации, а использование бензилпенициллина – на нормализацию клеточного состава ликвора.

Ключевые слова: дети, гнойный менингит, лечение, цефалоспорины.

EFFICACY OF STARTING EMPIRIC THERAPY OF PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

U.I.Marusyk, L.V.Yashchenko, L.A.Ivanova

Abstract. The efficacy of penicillins and cephalosporins of the III^d generation as preparations of starting empiric antibioticotherapy has been compared in 32 children, suffering from bacterial meningitis. In the absence of reliable distinctions in the parameters of the clinical efficacy of indicated variants of starting antibioticotherapy, the treatment with cephalosporins of the III^d generation influenced positively on the terms of hospitalization, whereas the use of benzylpenicillin exerted its effect on the normalization of the liquor cellular composition.

Key words: children, purulent meningites, treatment, cephalosporins.

Bukoninian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент -- проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 5-8

Надійшла до редакції 22.01.2008 року