

Государственное ведущее высшее учебное учреждение  
«Белорусский государственный медицинский университет»

УДК 616.981.232 – 053.2 – 085

Кудин  
Александр Петрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОТЕРАПИИ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ  
У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ОТВЕТА

14.00.10 - инфекционные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Минск - 2002



Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент А.А. Астапов,  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра детских инфекционных болезней.

Официальные оппоненты:

член – корр. Бел АМН, доктор медицинских наук,  
профессор В.М. Цыркунов,  
Гродненский государственный медицинский университет,  
кафедра инфекционных болезней.  
доктор медицинских наук, доцент И.А. Карпов,  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра инфекционных болезней.

Оппонирующая организация:

Витебский государственный медицинский университет

защита состоится 16 мая 2002 г. в 16 час. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при Белорусском государственном медицинском университете по адресу:

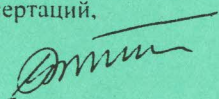
220116, г. Минск, пр. Дзержинского 83, тел. 272 – 55 – 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «15» апреля 2002г.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций,

доктор медицинских наук, профессор



Г.Н. Чистенко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы** определяется высокой заболеваемостью и тяжестью течения генерализованной менингококковой инфекции (ГМИ), а, следовательно, и необходимостью усовершенствования этиотропной терапии. Так, в 1998, 1999, 2000 и 2001 г.г. она составила соответственно 2,8, 2,6, 2,9 и 2,4 случая на 100 000 населения Республики Беларусь. Среди детей до 14 лет показатель заболеваемости в те же годы был в несколько раз выше: 10,3, 9,4, 11,6 и 9,3 соответственно. Особенно высокий уровень заболеваемости наблюдался у детей до 3-х лет, который составил 50,7, 49,2, 53,7 и 46,3 соответственно на 100 тысяч детей этого возраста. Летальность от ГМИ в те же годы колебалась в пределах 9-13%.

Сложившаяся практика этиотропной терапии ГМИ предопределялась тяжестью течения заболевания и угрозой для жизни больного. Поэтому для лечения пациентов с данной патологией принято использовать предельно высокие дозы антибиотиков в течение 7-10 суток. Однако такой подход к терапии носит, в сущности, эмпирический характер.

Однако чрезвычайно высокие дозы пенициллина при длительном их применении, к сожалению, могут иметь побочные эффекты в виде развития токсических последствий (лихорадки, гемолитической анемии, нефропатии, кардиопатии), увеличения частоты аллергических реакций (вплоть до анафилактического шока), развития дисбактериоза кишечника (вплоть до псевдомембранозного энтероколита) и т.д.

Поскольку избыточная антибактериальная терапия осуждается во всём мире как порочная практика (Конференция МАКМАХ 18-21.06.01, Москва) настало время изучить возможность усовершенствования этиотропного лечения генерализованных форм менингококковой инфекции у детей в направлении сокращения сроков применения пенициллина без ущерба для эффективности лечения.

Возможность сокращения продолжительности антибактериальной терапии менингококковых менингитов основывается на данных о быстрой санации ликвора на фоне адекватной этиотропной терапии.

С учётом существования штаммов менингококков со сниженной чувствительностью к пенициллину сокращать продолжительность этиотропного лечения небезопасно без надёжных критериев его эффективности. Однако общепринятых критериев контроля за эффективностью этиотропной терапии различных форм ГМИ в настоящее время не предложено. В качестве таковых могут использоваться различные показатели острофазного ответа (ОФО). Это делает актуальным исследование этих показателей при ГМИ



для выбора из них наиболее информативных маркеров завершения воспалительного процесса.

В настоящее время для лечения менингококцемии используются те же дозы пенициллина, что и для лечения менингита, хотя известно, что концентрация пенициллина в крови в подобном случае во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для менингококка. Поэтому исследование уровня пенициллина в крови и ликворе детей при разных режимах его применения и сопоставление уровня этого антибиотика с МПК пенициллина для циркулирующих в нашем регионе менингококков может оказаться объективным критерием для обоснования снижения дозы этого препарата при лечении менингококцемии.

**Связь работы с крупными научными программами, темами.**

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней БГМУ в рамках научно-исследовательской программы кафедры «Разработка оптимальных схем этиотропного лечения актуальных для Республики Беларусь инфекционных заболеваний у детей» (номер госрегистрации ГР 20004085 от 05.12.2000). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета педиатрического факультета Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 16 от 27 мая 1999г.).

**Цель исследования:** усовершенствование традиционных схем пенициллинотерапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с учетом динамики острого воспалительного ответа.

**Задачи исследования:**

1. Оценить значение динамики биохимических маркеров острофазного воспалительного ответа в качестве критериев завершенности воспаления и показателей эффективности АБТ при ГМИ у детей.
2. Сравнить разрешающую способность разных методов определения уровня СРБ в крови, как одного из наиболее информативных показателей ОФО.
3. Изучить содержание и динамику интерлейкина-8 (ИЛ-8), растворимых рецепторов р55 к ФНО- $\alpha$  (р55) и дефензинов (Дф) в крови и ликворе детей с ГМИ в качестве показателей активности воспалительного процесса.
4. Изучить уровень пенициллина в ликворе детей с менингококковым менингитом и в крови детей контрольной группы при разных режимах введения антибиотика и сопоставить этот уровень с МПК этого антибиотика для менингококков.
5. На основании полученных результатов исследования разработать патогенетически обоснованную усовершенствованную схему пенициллинотерапии различных форм ГМИ у детей.

**Объект и предмет исследования** составили дети с ГМИ и некоторыми другими инфекционными заболеваниями, находившиеся на лечении в ДИКБ г. Минска, и здоровые дети.

**Методология и методы проведения исследования.**

1. Физикальное обследование больного.
2. Комплекс общеклинических, биохимических и микробиологических исследований, включенных в базовую схему обследования больных с ГМИ.
3. Исследование биохимических и иммунологических (ИЛ-8, р55 и Дф) маркеров острофазного воспалительного ответа.
4. Определение концентрации пенициллина в сыворотке крови и ликворе с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.
5. Статистическая обработка данных методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента с использованием компьютерной программы EXCEL.

**Научная новизна.** Впервые у детей с ГМИ на большом клиническом материале определены различные биохимические и иммунологические критерии острофазного воспалительного ответа. Выделены наиболее информативные и удобные в исполнении тесты, отражающие динамику воспалительного процесса при ГМИ у детей: уровень СРБ, железа и холестерина. Впервые оценена разрешающая способность разных способов определения уровня СРБ, как одного из наиболее надежных критериев динамики воспаления. Впервые показана низкая диагностическая значимость оценки уровня ИЛ-8, р55 и Дф в оценке эффективности лечения детей с ГМИ. Предложен алгоритм сокращения сроков пенициллинотерапии ГМИ у детей. Впервые в РБ определена частота выделения менингококка при менингококцемии из ликвора, не имеющего признаков воспаления. Обоснована целесообразность снижения при менингококцемии не только сроков терапии, но и суточной дозы, а также кратности введения пенициллина.

**Практическая значимость.** Предложены дополнительные показатели оценки активности и стадии воспалительного процесса при ГМИ у детей. Оценена информативность и диагностическая ценность различных методов определения СРБ. Показана нецелесообразность определения концентрации ИЛ-8, р55 и Дф для контроля за эффективностью антибактериальной терапии ГМИ у детей.

Использование результатов работы позволило сократить продолжительность лечения и пребывания детей с ГМИ в стационаре, что косвенно может свидетельствовать об экономическом эффекте, а также, возможно, снижает вероятность развития побочных влияний пенициллинотерапии.



Результаты исследования внедрены в практическую работу ДИКБ, используются при обучении студентов на кафедрах инфекционных болезней и детских инфекционных болезней БГМУ, кафедре инфекционных болезней БелМАПО.

**Экономическая значимость.** Сокращение продолжительности этиотропной терапии генерализованных форм менингококковой инфекции и снижение суточных доз антибиотика при лечении менингококцемии позволяет уменьшить стоимость терапии, сократить срок пребывания детей в стационаре, снизить вероятность развития ятрогенных осложнений лечения без ущерба для результатов терапии. Использование пенициллина для лечения генерализованной менингококковой инфекции экономически более выгодно, чем применение дорогостоящих цефалоспориновых антибиотиков, при одинаковой эффективности лечения. (Стоимость суточного лечения генерализованных форм менингококковой инфекции пенициллином в 8-80 раз меньше, чем при использовании цефтриаксона, выпускаемого разными фирмами).

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

- 1 Из биохимических показателей наиболее информативными критериями динамики воспалительного процесса при ГМИ являются уровень СРБ, содержание железа и холестерина. Для мониторинга воспалительной реакции и контроля за эффективностью этиотропного лечения нецелесообразно отдельно использовать такие известные показатели воспалительного ответа, как уровень «средних молекул», общего белка, альбумина, глобулинов, ферритина,  $\alpha$ 1-антитрипсина, фибриногена.
- 2 Определение уровня интерлейкина-8, растворимых рецепторов р55 к фактору некроза опухолей- $\alpha$  и дефензинов в крови и ликворе не имеет преимуществ в контроле динамики воспалительного процесса по сравнению с предлагаемыми биохимическими маркерами воспаления.
- 3 При использовании пенициллина в средней дозе (100 тыс ЕД/кг·сут в/мыш каждые 6 часов) в крови детей создаются концентрации этого антибиотика, достаточные для элиминации менингококка.
- 4 При выявлении у детей с ГМИ на 4-5 сутки лечения клинико-лабораторных признаков завершения воспалительного процесса пенициллинотерапия может быть прекращена.

**Личный вклад соискателя.** Методическое решение исследования, клинический набор материала, лечебная работа по ведению больных в ДИКБ, статистическая обработка полученных данных, практическая реализация

результатов работы и написание всех разделов диссертации выполнены диссертантом самостоятельно.

**Апробация результатов диссертации.**

Результаты диссертации доложены на VII съезде педиатров Беларуси (Минск, 1999 г.), на научно-практической конференции «Современная этиотропная терапия инфекционных болезней человека» (Гомель, 2000 г.), на секции «Инфекционная патология» научной сессии МГМИ (Минск, 2001 г.), на клинической конференции «Современные подходы к терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей» в ДИКБ (Минск, 2001 г.), на I и II научно-практических конференциях, посвящённых памяти профессора П.Л.Новикова (Минск, 2001); на секции «Инфекционные болезни» научной сессии БГМУ, посвящённой 80-летию университета (Минск, 2001 г.); на Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний» (Гомель, 2001).

**Публикации.** По результатам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из которых 14 статей (все в рецензируемых журналах и сборниках) и 1 тезисы в материалах VII съезда педиатров Беларуси. Всего 52 страницы.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, выводов, списка использованных источников и приложений. Текст диссертации изложен на 96 страницах машинописи, она содержит 18 таблиц и 12 рисунков. Библиография содержит 53 отечественных и 208 зарубежных источника.

**СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Обследовано 106 детей с ГМИ в возрасте от 1 месяца до 14 лет (59 мальчиков и 47 девочек), находившихся на лечении в Детской инфекционной клинической больнице г. Минска с 1998 по 2000 г.г. С менингококцемией (МЕ) наблюдались 26 детей (24,5%), с менингококковым менингитом (ММ) – 5 (4,7%), с менингоэнцефалитом (МЭ) – 4 (3,8%), с сочетанием ММ+МЕ – 65 (61,3%) и с МЭ+МЕ – 6 (5,7%) детей. Диагноз верифицирован у 68 (или 64,2%) детей.

Диагноз менингита ставился на основании клинических симптомов (синдром интоксикации и внутричерепной гипертензии) и данных рутинного исследования ликвора (повышение цитоза более  $10 \cdot 10^6$ /л, увеличение процентного содержания нейтрофилов более 50%, повышение уровня белка свыше 0,33 г/л, снижение концентрации глюкозы и хлоридов, повышение уровня коэффициента глюкоза крови/глюкоза ликвора более 2.). При развитии



МЭ к клиническим проявлениям менингита присоединялись признаки стойкого нарушения сознания, очаговых поражений и судорожного синдрома. Диагноз МЕ выставлялся на основании острого начала заболевания, выраженного синдрома интоксикации и характерной экзантемы.

Заболевание протекало в среднетяжёлой форме у 20 детей (18,9%), тяжело – у 86 (81,1%), в том числе отмечено 5 случаев молниеносной формы МЕ, три из которых закончились летально (2,8%). Из осложнений следует выделить развитие инфекционно-токсического шока (ИТШ) у 31 ребёнка. Распределение больных на группы в зависимости от тяжести проводилось с учётом выраженности и длительности лихорадки, признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома интоксикации, менингеального синдрома, нарушения сознания, данных лабораторного обследования.

Стандартная схема этиотропной терапии ГМИ при наличии МЕ включала назначение в качестве стартового АБ левомицетина сукцината, внутривенно или внутримышечно, в суточной дозе 75-100 мг/кг, каждые 6-8 часов, на 0,5-1,0 сутки. После стабилизации состояния больного ребёнка переходили на назначение пенициллина в суточной дозе 200-400 тыс ЕД/кг, внутривенно или внутримышечно, каждые 4 часа, обычно на 6-8 суток. При отсутствии на момент поступления признаков МЕ, больных лечили только пенициллином в дозе 200-400 тыс ЕД/кг/сут.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Острофазные показатели воспаления у детей с генерализованной менингококковой инфекцией.** В представляемой работе был проведен анализ динамики некоторых биохимических показателей крови, относящихся к критериям острофазного ответа (ОФО), способных выступать в качестве маркеров динамики воспалительного процесса у детей с ГМИ. Из положительных критериев ОФО исследовалось содержание «средних молекул» или средномолекулярных олигопептидов (СМО), ферритина (Фр), С-реактивного белка (СРБ),  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ),  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-фракций глобулинов, триглицеридов (Тг) и фибриногена (Фг); из негативных – определялась концентрация общего белка (ОБ), относительного содержания альбумина (Альб), железа (Fe) и холестерина (Хл). Для повышения чувствительности в определении степени выраженности воспаления мы попытались оценить некоторые сравнительные коэффициенты, в которых отражалось бы соотношение положительных и отрицательных показателей ОФО. С этой целью рассчитывалось соотношение уровней ферритина и железа (Фр/Fe), СРБ и железа (СРБ/Fe), холестерина и триглицеридов (Хл/Тг).

В процессе лечения в общей массе детей с ГМИ достоверно изменяются по мере выздоровления следующие показатели: уровень СРБ, железа, холестерина,

триглицеридов, общего белка,  $\alpha$ 1-АТ и коэффициентов СРБ/Fe, Фр/Fe и Хл/Тг. Достоверно не меняются показатели протеинограммы, содержание СМО, ферритина и фибриногена.

Данные по исследованным показателям при разных формах и различном по тяжести течении ГМИ представлены в таблицах 1-3. Все дети в зависимости от формы генерализованной менингококковой инфекции были разделены на две группы: 1) с менингококкемией (МЕ); 2) дети с менингококковым менингитом (ММ) или менингоэнцефалитом (МЭ), протекавших с менингококкемией или без неё (ММ / ММ+МЕ и МЭ / МЭ+МЕ).

По сравнению с контрольной группой у детей с различными формами и различной тяжестью ГМИ сохранялись достоверные отличия только в содержании СРБ и Фр. При этом содержание последнего к 4-5-м суткам лечения не изменялось, в то время как уровень СРБ достоверно снижался.

Наиболее информативными показателями прекращения воспалительного процесса являются повышение уровня железа (до нормы, т.е.  $\geq 9$  мкМ/л), холестерина ( $\geq 4-4,5$  ммМ/л), триглицеридов (выше нормы, т.е.  $\geq 2,0$  г/л), снижение содержания СРБ (ниже 20-24 мг/л), коэффициентов Фр/Fe (менее 10), СРБ/Fe (ниже 1,5) и Хл/Тг (менее 3,5). Независимо от тяжести и клинической формы ГМИ у большинства детей достоверное улучшение этих показателей происходит к 4-5 суткам лечения. После 4-5 дня лечения существенных изменений в уровне острофазных критериев воспаления не происходит (в том числе, и после отмены этиотропного лечения).

Следовательно, можно утверждать, что при эффективной АБТ к 4-5-у дню лечения инфекционный воспалительный процесс в большинстве случаев завершается. Это может свидетельствовать о возможности сокращения продолжительности этиотропной терапии до указанного срока при ГМИ. Отсутствие такой динамики отмечалось при негладком течении ГМИ у 27,4% больных, которое было связано, как правило, с неэффективностью этиотропной терапии. У всех больных с МЕ (кроме детей с молниеносной формой МЕ) и со среднетяжёлым течением разных форм ГМИ к 4-5-м суткам лечения все приведенные показатели ОФО достигают указанного уровня.

Малопригодными для мониторинга воспаления и контроля за эффективностью этиотропного лечения оказались такие показатели ОФО, как уровень СМО, общего белка, альбумина,  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-глобулинов, ферритина,  $\alpha$ 1-АТ, фибриногена. Однако в общей оценке динамики воспаления в исследуемые сроки лечения их улучшение следует рассматривать как благоприятный признак.



Таблица 1

Уровень исследованных в сыворотке крови показателей ОФО в зависимости от формы ГМИ и сроков заболевания.

Показатели	МЕ			ММ / ММ+МЕ и МЭ / МЭ+МЕ					Контроль.
	1-2 сутки	4-5 сутки	1-2 сутки	4-5 сутки	6-7 сутки	8-14 сутки			
ОФО.									
СМО, у.е.**	1,7±0,2	1,6±0,5	1,9±0,1	1,8±0,2	1,3±0,2**	2,0±0,4	-		
Об, г/л.	68,8±3,1*	70,5±0,5*	66,8±1,3*	71,9±1,9**	67,8±1,9*	69,6±2,4*	75,7±1,4		
Альб, %	48,9±4,2	51,7±1,2	52,9±0,9	49,8±1,9	48,1±0,8	50,4±2,4	-		
α1-гл, %	6,3±0,6	4,5±0,8	6,3±0,3	5,9±0,4	3,8±0,2**	4,5±0,7	-		
α2-гл, %	12,8±0,6	13,7±0,8	14,7±0,5	16,6±1,1	14,9±0,6	13,5±1,1	-		
β-гл, %	13,5±0,8	13,3±0,8	13,2±0,4	13,8±0,6	14,9±1,5	13,9±0,8	-		
γ-гл, %	16,0±1,8	16,8±0,7	12,8±0,6	14,3±1,4	18,4±1,3**	18,4±2,2**	-		
Fe, мкМ/л	5,9±1,2*	19,0±4,1**	3,7±0,7*	18,8±1,8**	13,9±3,2**	15,1±2,3**	14,5±1,3		
Фр, нг/мл	173,4±56,2*	108,9±22,2*	124,0±3,2*	136,3±10,3*	157,8±27,7*	134,8±22,6*	51,0±4,8		
Фр / Fe, у.е.	45,9±21,9	5,6±0,6	48,8±6,2*	13,0±5,3**	33,0±18,7	9,6±1,0**	4,0±0,6		
X, мМ/л	3,2±0,4*	4,7±0,2**	3,5±0,1*	4,9±0,2**	5,0±0,2**	4,8±0,3**	4,4±0,1		
Tг, г/л	1,1±0,2*	2,5±0,8	0,8±0,1*	2,4±0,3**	2,1±0,3**	2,4±0,3**	2,6±0,5		
X / Tг, у.е.	3,8±0,6	2,8±0,9	5,7±0,5*	3,0±0,4**	2,9±0,5**	2,3±0,3**	2,6±0,3		
СРБ, мг/л	170,5±46,7*	10,8±1,2**	157,1±17,4*	30,4±8,9**	20,7±7,7**	11,1±2,7**	0,9±0,3		
СРБ / Fe, у.е.	37,82±8,88*	0,7±0,2**	67,54±10,02*	8,1±6,9**	5,3±2,9**	1,0±0,5**	0,1±0,05		
α1-АТ, г/л	2,22±0,22	-	2,44±0,14	2,7±0,2	1,9±0,1**	2,1±0,1**	-		
Фг, г/л	3,67±0,48	4,7±0,6	5,64±0,32	5,3±0,4	4,6±0,5	-	-		

\* - достоверные отличия по сравнению с контрольной группой (p&lt;0,05);

\*\* - достоверные отличия по сравнению с 1-2 сутками лечения соответствующей формы ГМИ (p&lt;0,05).

Таблица 2

Уровень исследованных в сыворотке крови показателей ОФО в зависимости от тяжести ГМИ и сроков заболевания.

Показатели	Среднетяжёлое течение.			Тяжёлое течение.			Контроль.
	1-2 сутки	4-5 сутки	1-2 сутки	4-5 сутки	6-7 сутки	8-14 сутки	
ОФО.							
СМО, у.е.	1,4±0,2	1,7±0,4	1,7±0,1	1,6±0,2	-	2,3±0,6	-
Об, г/л.	70,9±3,3	73,3±2,8	67,7±1,7*	71,5±2,5	68,8±3,7	66,5±3,3	75,7±1,4
Альб, %	47,5±5,8	51,6±1,7	52,4±1,1	51,5±1,9	-	50,1±3,5	-
α1-гл, %	5,5±0,4	5,3±0,7	6,6±0,4	5,3±0,7	-	5,5±0,5	-
α2-гл, %	13,0±0,8	15,2±1,6	14,9±0,5	15,3±1,1	-	14,7±0,9	-
β-гл, %	14,2±1,0	12,3±0,7	13,3±0,5	13,8±0,6	-	14,1±1,2	-
γ-гл, %	16,5±2,0	15,6±2,1	12,9±0,9	14,9±2,2	-	16,6±3,0	-
Fe, мкМ/л	5,3±2,1*	18,5±3,5**	3,6±0,5*	18,8±2,5**	14,7±6,8	14,1±3,2**	14,5±1,3
Фр, нг/мл	91,3±13,3*	102,2±19,3*	112,6±13,1*	121,6±18,4*	126,7±49,4	96,2±12,7*	51,0±4,8
Фр/Fe, у.е.	26,6±6,0*	5,4±0,5**	37,7±6,0*	6,2±0,7**	50,0±43,0	9,6±2,0**	4,0±0,6
Xл, мМ/л	3,9±0,4	4,8±0,2	3,4±0,2*	4,9±0,2**	4,8±0,3**	4,7±0,5**	4,4±0,1
Tг, г/л	0,8±0,1*	3,2±0,9**	1,0±0,1*	2,5±0,6**	2,3±0,5**	1,9±0,2**	2,6±0,5
Xл/Tг, у.е.	5,8±0,8*	2,5±0,8**	5,1±0,6*	2,9±0,5**	2,6±0,6**	2,8±0,4**	2,6±0,3
СРБ, мг/л	73,3±14,5*	11,7±1,4**	126,7±16,9*	19,1±3,4**	8,6±5,3**	10,0±3,9**	0,9±0,3
СРБ/Fe, у.е.	19,9±6,1*	0,8±0,2**	46,6±9,6*	1,1±0,2**	4,8±4,7**	1,4±1,0**	0,1±0,05
α1-АТ, г/л	2,4±0,3	-	2,6±0,2	-	1,7±0,2**	-	-
Фг, г/л	4,7±0,6	4,2±0,5	5,4±0,4	5,3±0,6	4,3±0,7	-	-

\* - достоверные отличия по сравнению с контрольной группой (p&lt;0,05);

\*\* - достоверные отличия по сравнению с 1-2 сутками лечения ГМИ соответствующей степени тяжести (p&lt;0,05).



Уровень исследованных показателей ОФФ в сыворотке крови у детей с ИТШ в зависимости от сроков заболевания.

Показатели ОФФ.	Дети с ИТШ.					Контроль
	1-2 сутки	4-5 сутки	6-7 сутки	8-14 сутки		
СМО, у.е.	2,4±0,2	2,0±0,3	1,3±0,1**	1,5±0,3**	-	-
ОБ, г/л.	64,8±2,2*	70,7±2,7	66,9±1,7*	73,2±3,2**	75,7±1,4	-
Альб, %	53,5±1,5	48,5±3,1	-	-	-	-
α1-гл, %	6,5±0,5	5,7±0,9	-	-	-	-
α2-гл, %	14,0±0,7	16,5±1,8	-	-	-	-
β-гл, %	12,8±0,6	14,6±0,8	-	-	-	-
γ-гл, %	13,3±1,0	14,8±0,8	-	-	-	-
Fe, мкМ/л	5,1±1,5*	19,2±2,8**	13,2±2,9**	16,1±3,7**	14,5±1,3	-
Фр, нг/мл	193,4±43,6*	153,0±10,5*	182,8±30,9*	173,5±35,1*	51,0±4,8	-
Фр/Fe, у.е.	69,3±18,3*	18,8±9,5**	21,0±8,3**	9,7±0,7**	4,0±0,6	-
Хл, мМ/л	3,0±0,2*	4,8±0,3**	5,2±0,4**	5,0±0,4**	4,4±0,1	-
Тг, г/л	0,9±0,1*	2,9±0,7**	1,9±0,4**	3,1±0,6**	2,6±0,5	-
Хл/Тг, у.е.	4,6±0,8*	2,8±0,6	3,3±0,7	1,7±0,2**	2,6±0,3	-
СРБ, мг/л	275,2±39,5*	40,2±16,0**	32,9±12,9**	12,2±4,2**	0,9±0,3	-
СРБ/Fe, у.е.	91,6±13,7*	15,0±13,9**	5,8±4,0**	0,7±0,2**	0,1±0,05	-
α1-АТ, г/л	2,2±0,2	2,8±0,3	-	2,0±0,2	-	-
Фг, г/л	5,1±0,5	5,2±0,5	-	-	-	-

\* - достоверные отличия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ );

\*\* - достоверные отличия по сравнению с 1-2 сутками лечения ( $p < 0,05$ ).

Для практического применения наиболее информативными следует признать **уровень СРБ, железа и холестерина**. Определение концентрации железа и холестерина входит в стандартный набор биохимического исследования сыворотки крови. Для исследования уровня СРБ в настоящее время существуют надёжные экспресс-методики, основанные на латекс-агглютинации. Отмечена высокая степень совпадения (около 90%) результатов количественного исследования СРБ с помощью турбодиметрии и при использовании экспресс-методик. Полуколичественный метод определения СРБ в микрокапиллярах следует исключить из комплекса лабораторного обследования детей с ГМИ (и, очевидно, другими острыми инфекционными заболеваниями).

**Содержание цитокинов в крови и ликворе у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции.** Сделана попытка оценить у детей с ГМИ возможность использования уровня ИЛ-8, р55 и Дф в качестве критериев динамики воспалительной реакции. В первые сутки после госпитализации в крови достоверно повышены все исследованные цитокины по сравнению с контролем (табл. 4). Затем уровень ИЛ-8 быстро снижается и с 3-х суток лечения уже не отличается от нормы. Два других цитокина остаются повышенными на протяжении всего срока наблюдения (в течение 2 недель).

Таблица 4

Содержание ИЛ-8, р55 и Дф в крови детей с ГМИ в разные сроки лечения.

Срок лечения	ИЛ-8, нг/мл.	р55, нг/мл.	Дф, нг/мл.
1 сутки	0,60±0,19*, (n=14)	17,7±3,6*, (n=15)	405,4±103,8*, (n=15)
3 сутки	0,18±0,12, (n=6)	7,4±2,5*, (n=6)	284,1±49,2*, (n=5)
4 сутки	0,08±0,03, (n=5)	3,5±1,5, (n=6)	247,6±96,8, (n=4)
5 сутки	0,19±0,06, (n=4)	7,0±1,8*, (n=5)	456,8±132,6*, (n=5)
7-15 сутки	0,12±0,05, (n=5)	6,1±1,1*, (n=4)	390,0±129,2, (n=5)
Контроль.	0,20±0,04, (n=18)	1,4±0,1, (n=18)	136,2±39,8, (n=18)

\* - достоверные отличия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

На 1-2 сутки госпитализации у больных со среднетяжёлым течением ГМИ по сравнению с тяжёлым отмечалось достоверно более низкое содержание ИЛ-8 (0,06±0,06 и 0,74±0,22 нг/мл соответственно,  $p < 0,02$ ) и р55 (5,76±2,21 и 20,34±4,11 нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). В обеих группах детей на 3-4 сутки лечения р55 снижался примерно одинаковыми темпами, и различия по группам сохранялись (1,87±0,19 и 7,25±1,99 нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ).



Исследование концентрации ИЛ-8, р55 и Дф в ликворе у детей с менингококковым менингитом (табл. 5) позволило выявить достоверное ( $p < 0,05$ ) превышение уровня всех цитокинов в начале заболевания по сравнению с периодом реконвалесценции.

Таблица 5

Содержание цитокинов (нг/мл) в ликворе у детей с менингококковым менингитом в зависимости от стадии заболевания.

Период болезни.	Исследованные показатели.		
	ИЛ-8.	р55.	Дф.
Начало заболевания.	1,79±0,49	7,3±2,1	118,4±38,0
Выздоровление.	0,15±0,04*	2,3±0,7*	17,1±5,0*

\* - достоверное снижение по сравнению с началом заболевания ( $p < 0,05$ )

Таким образом, степень выраженности и динамику воспаления можно оценивать по содержанию ИЛ-8 и р55 в крови и по уровню всех цитокинов - в ликворе. Однако определение их уровня не имеет преимуществ в оценке завершенности воспалительного процесса по сравнению с биохимическими маркерами ОФО.

**Оптимизация этиотропной терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей.** На основании полученных данных о завершении воспалительного процесса (по данным исследования биохимических маркеров ОФО) на 4-5 сутки лечения у большинства больных с ГМИ, часть детей (опытная группа) прошла лечение укороченным курсом пенициллина под строгим контролем угасания бактериального воспаления.

АБТ проводилась по стандартной схеме. На 4-5 сутки у детей с различными формами ГМИ оценивались клинические и лабораторные критерии воспаления. При наличии признаков завершения воспалительного процесса этиотропная терапия отменялась, а при их сохранении - продолжалась.

Критериями отмены пенициллина при ГМИ служили: исчезновение признаков интоксикации, ликвидация синдрома системного воспалительного ответа (снижение температуры, нормализация частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, нормализация лейкоцитограммы крови), снижение СОЭ, санация ликвора и допустимое улучшение или нормализация цитологических (цитоз менее 100 кл/мкл, нейтрофилы мене 30%) и биохимических (уровень белка, глюкозы и соотношения содержания глюкозы в крови и ликворе) показателей СМЖ, а также положительная динамика исследованных показателей ОФО.

В опытную группу детей вошло 33 человека (первая группа). Длительность АБТ в этой группе детей составила 4,8±0,1 суток (с колебанием

от 3,7 до 5,6 суток), продолжительность пребывания в стационаре - 13,6±0,6 суток. Лихорадка продолжалась не более 2 суток (в среднем, 0,9±0,1 суток), сдвиг лейкоцитограммы влево исчезал в первые 5 дней лечения (в среднем, за 4,2±0,4 дней). ССВО завершился в первые сутки лечения (через 19,6±7,8 часов от начала лечения). Общее количество лейкоцитов в периферической крови достигало нормального уровня через 4,6±0,6 суток.

Основанием для отмены этиотропной терапии на 4-е или 5-е сутки госпитализации, наряду с перечисленными признаками, служили также биохимические критерии прекращения бактериального воспаления. При этом достигнуть рекомендуемого уровня должны были, по крайней мере, два из трёх основных маркеров ОФО (Fe, СРБ, Хл) или не менее 5 из 7 наиболее информативных показателей (при углублённом обследовании). Катамнестическое наблюдение в течение 1 месяца за детьми, получавшими короткий курс пенициллина, не выявило рецидивов заболевания или развития каких-либо осложнений.

Таким образом, продолжительность АБТ должна уточняться путём комплексной оценки клинических данных, данных рутинного исследования крови и СМЖ, а также рекомендуемых нами биохимических показателей завершения воспаления. Поэтому мы предложили алгоритм определения продолжительности этиотропного лечения детей с ГМИ (рис. 1).

Всем детям с ГМИ при поступлении назначается стандартная АБТ

- 1) нормализация температуры и улучшение общего состояния в первые 1-2 суток терапии;
- 2) прекращение ССВО в первые сутки лечения;
- 3) нормализация количества лейкоцитов и показателей лейкоцитограммы к 4-5 дню лечения;
- 4) на 4-5 день терапии - санация ликвора от менингококка и допустимое улучшение показателей рутинного исследования СМЖ (цитоз менее 100 клеток в мкл, лимфоциты более 70-80%, нормализация биохимических показателей ликвора);
- 5) на 4-5 день лечения уровень СРБ составляет  $\leq 20-24$  мг/л, железа -  $\geq 9$  мкМ/л, холестерина -  $\geq 4-4,5$  мм/л.

Да

Сокращённая схема АБТ

Нет

Стандартная продолжительность АБТ

Рис. 1 Алгоритм сокращения сроков АБТ у детей с ГМИ.



**Обоснование возможности усовершенствования АБТ менингококцемии у детей.** Для лечения МЕ используются те же дозы пенициллина, что и для лечения ММ: 200-400 тыс ЕД/кг в сутки. Хотя очевидно, что лечение МЕ может осуществляться более низкими дозами этого АБ.

Содержание пенициллина в ликворе детей с ГМИ при использовании «менингитных» доз и кратности введения этого антибиотика (200-300 тыс ЕД/кг в сутки, каждые 4 часа) составило  $0,45 \pm 0,19$  мкг/мл в течение всего межинъекционного периода и  $0,19 \pm 0,07$  мкг/мл перед очередным введением пенициллина (минимальный уровень). При такой концентрации пенициллина происходит санация ликвора.

Дети второй группы (17 пациентов) с различными инфекционными заболеваниями (ангиной, инфекционным мононуклеозом и др.) получали пенициллин (кратковременно или курсом) внутримышечно в дозе  $93,8 \pm 2,3$  тыс ЕД/кг в сутки. Максимальная концентрация пенициллина в сыворотке крови (через 1-1,5 часа после введения) составила  $15,3 \pm 3,4$  мкг/мл. Через 6 часов после введения содержание пенициллина в сыворотке крови зарегистрировано на уровне  $1,5 \pm 0,4$  мкг/мл. Это в несколько раз выше той концентрации, которая обеспечивает санацию СМЖ у больных с ММ при использовании мегадоз пенициллина, и выше МПК пенициллина для менингококков, циркулирующих в г.Минске (обычно не превышает  $0,25-0,5$  мкг/мл).

Следовательно, применение средней суточной дозы пенициллина (100 тыс ЕД/кг) создаёт в крови концентрации антибиотика, достаточные для лечения менингококцемии. Однако у 12,8% детей с менингококцемией из СМЖ был выделен менингококк. Поэтому первые 3 суток детей с МЕ необходимо лечить мегадозами пенициллина (200-300 тыс ЕД/кг в сутки), обеспечивающими санацию ликвора. (При назначении эффективной этиотропной терапии в первые 72 часа из СМЖ исчезает сам менингококк, а также его антигены и ДНК). За 3 суток ликвор надёжно санируется от менингококка. А затем можно уменьшить дозу пенициллина до 100 тыс ЕД/кг в сутки еще на один-два дня и ограничить курс АБТ 4-5 сутками.

На основании всего вышеизложенного, мы провели курс пенициллинотерапии по указанной схеме 8 детям (5 мальчикам и 3 девочкам в возрасте от 4 месяцев до 12 лет) с менингококцемией (5 детей) и с менингококцемией, сопровождавшейся началом развития менингита (3 ребёнка). Начальной стадией менингита мы считали повышение относительного содержания нейтрофилов в СМЖ выше 50% при нормальном или слегка повышенном (до 42 клеток) цитозе и при нормальных

биохимических показателей ликвора. Этиотропная терапия строилась по стандартной схеме, но на 4-й день лечения доза пенициллина снижалась до 75-108 тыс ЕД/кг/сут ещё на 1,5-2 суток. Общая продолжительность этиотропной терапии составила  $4,3 \pm 0,2$  дня.

Критериями отмены пенициллина служили клинические и лабораторные признаки угасания воспаления. Средняя продолжительность пребывания в стационаре среди детей исследуемой группы составила  $10,5 \pm 1,3$  суток, что значительно меньше, чем в общем среди детей с ГМИ ( $19,7 \pm 0,8$  суток), находившихся на лечении в ДИКБ в 1998-2000 г.г.. Катамнестическое наблюдение за этими детьми в течение месяца не выявило рецидивов заболевания или развития каких-либо неблагоприятных последствий.

Таким образом, применение пенициллина в качестве средства этиотропной терапии менингококцемии позволяет не только сократить продолжительность терапии до 4-5 дней, но и в последние 1-2 суток снизить дозу и кратность введения этого АБ.

## ВЫВОДЫ

- 1 Пенициллинотерапия ГМИ у детей может быть сокращена до 4-5 суток под контролем **клинических** (завершение ССВО в первые сутки лечения, исчезновение синдрома интоксикации и нормализация температуры в первые 1-2 суток терапии) и **лабораторных** (нормализация лейкоцитограммы к 4-5 дню лечения; санация ликвора от менингококка и нормализация или допустимое улучшение показателей рутинного исследования СМЖ - цитоз менее 100 клеток в мкл, лимфоциты более 70-80%, нормализация биохимических показателей ликвора,- улучшение биохимических маркёров ОФО) показателей окончания инфекционного воспалительного процесса [4-6, 8, 9, 13-15].
- 2 Из исследованных биохимических маркёров ОФО наиболее информативными показателями завершения воспаления при ГМИ у детей являются **уровень СРБ** ( $\leq 20-24$  мг/л), **железа** ( $\geq 9$  мкг/л) и **холестерина** ( $\geq 4-4,5$  мм/л). Другие критерии ОФО (уровень общего белка, альбумина,  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -глобулинов, ферритина,  $\alpha 1$ -АТ, фибриногена, СМО) в меньшей степени подходят для оценки его динамики и выздоровления. Однако улучшение этих показателей является благоприятным признаком в комплексной оценке выраженности воспалительного процесса [5, 6, 8, 9, 13-15].
- 3 Для исследования уровня СРБ в настоящее время существуют надёжные, недорогие и простые в постановке экспресс-методики, основанные на



латекс-агглютинации, не требующие какого-либо специального оборудования. Достоверность этих методик составляет 90% по сравнению с турбодиметрическим методом исследования. Полуколичественный метод определения СРБ в микрокапиллярах следует исключить из комплекса лабораторного обследования детей с ГМИ [7].

- 4 Степень выраженности и динамику воспаления можно оценивать по содержанию ИЛ-8 и р55 в крови и по уровню всех цитокинов - в ликворе. Однако определение их уровня не имеет преимуществ в оценке завершенности воспалительного процесса по сравнению с биохимическими маркерами ОФО [1, 10].
- 5 Использование пенициллина в средней дозе (100 тыс ЕД/кг·сут, внутримышечно, каждые 6 часов) позволяет создавать в крови детей концентрации этого антибиотика, достаточные для подавления менингококка. С учётом выделения менингококка из нормального ликвора при менингококкемии у 12,8% больных, снижать дозу и кратность введения пенициллина при лечении детей с этой формой ГМИ можно с 4-го дня терапии [2, 3, 11, 12].
- 6 Использование предложенного нами метода объективного контроля за динамикой инфекционного воспалительного процесса и выздоровлением позволяет рассчитывать на дальнейшее совершенствование этиотропной терапии не только менингококковой инфекции, но и других бактериальных инфекций.

## СПИСОК РАБОТ,

### ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Кудин А.П., Панютин А.В., Панютин Е.А., Астапов А.А., Крапивин В.А., Давыдов Р.Р., Грак Л.А. Содержание дефензинов в плазме и спинномозговой жидкости у детей с менингитами // - Здоровоохранение Белоруссии. - 1993. - №9. - с. 33-35.
- 2 Кудин А.П. Обнаружение менингококка в нормальном ликворе // - Мед. новости. - 2000. - №2. - С. 60-63.
- 3 Кудин А.П., Барановская Г.В., Астапов А.А., Ключко Н.Л. Чувствительность менингококков к антибиотикам выбора // - Мед. новости. - 2000. - №3. - С. 60-63.
- 4 Кудин А.П., Астапов А.А., Барановская Г.В. Особенности клиники генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных пенициллин-резистентными штаммами менингококков // - Мед. новости. - 2000. - № 4. - С. 55-57.
- 5 Кудин А.П. Короткий курс этиотропной терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей // - Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. - 2000. - № 3. - С. 110-111.
- 6 Кудин А.П. Содержание С-реактивного белка в крови и ликворе при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей // - Мед. новости. - 2001. - № 2. - С. 60-63.
- 7 Кудин А.П., Астапов А.А., Барановская Г.В. Сравнительная характеристика различных методов определения С-реактивного белка в сыворотке крови детей с генерализованными формами менингококковой инфекции // - Мед. новости. - 2001. - № 3. - С. 62-64.
- 8 Кудин А.П. Уровень некоторых острофазовых показателей воспаления при генерализованной менингококковой инфекции у детей // - Мед. новости. - 2001. - № 5-6. - С. 64-68.
- 9 Кудин А.П. Короткий курс этиотропной терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей // - Рецепт. - 2001. - № 4. - С. 84-88.
- 10 Кудин А.П., Нашкевич Н.Н., Колета С.Т., Астапов А.А. Содержание некоторых цитокинов в крови и ликворе детей с генерализованными формами менингококковой инфекции // Мед. новости. - 2001. - № 10. - С. 66-68.
- 11 Кудин А.П., Астапов А.А., Жданов Ю.И. Обоснование возможности использования новой схемы назначения пенициллина у детей с менингококкемией // Мед. новости. - 2001. - № 11. - С. 73-76.
- 12 Кудин А.П., Астапов А.А., Жданов Ю.И. Использование



фармакокинетических показателей пенициллина для обоснования новой схемы лечения детей с менингококцемией // В кн.: «Актуальные вопросы современной медицины. Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию БГМУ, в двух частях». Часть I / Под ред. проф. С.Л. Кабака. - Мн.: БГМУ, 2001. - С. 239-241.

- 13 Кудин А.П., Барановская Г.В. Изменение некоторых острофазовых показателей воспаления при бактериальных менингитах у детей. // - В кн.: «Здоровье детей Беларуси». Сборник материалов VII съезда педиатров Республики Беларусь, Минск, 8-9 сентября 1999г. - Минск, 1999. - С. 112-113.
- 14 Кудин А.П., Астапов А.А. Некоторые острофазные показатели воспаления у детей с генерализованной менингококковой инфекцией // В кн.: «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний». Материалы Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов (г.Гомель, 13-14 декабря 2001г.). - Мозырь, Издательский Дом «Белый ветер», 2001. - С. 171-174.
- 15 Кудин А.П., Астапов А.А. Синдром системного воспалительного ответа как критерий тяжести заболевания при генерализованной менингококковой инфекции у детей // В кн.: «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний». Материалы Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов (г.Гомель, 13-14 декабря 2001г.). - Мозырь, Издательский Дом «Белый ветер», 2001. - С. 174-177.

## РЕЗЮМЭ

Кудзін Аляксандр Пятровіч

**АПТЫМІЗАЦЫЯ ПЕНІЦЫЛІНАТЭРАПІІ ГЕНЕРАЛІЗАВАНЫХ  
ФОРМ МЕНІНГАКОКАВАЙ ІНФЕКЦЫІ У ДЗЯЦЕЙ З УЛІКАМ  
ДЫНАМІКІ ВОСТРАГА ЗАПАЛЕНЧАГА АДКАЗУ**

**Ключавыя словы:** генералізаваная менингококавая інфекцыя, этыятропная тэрапія, вострофазны адказ, С-рэактыўны бялок, жалеза, халестэрын, інтэрлейкін-8, рэцэптары да фактару некрозу пухлін-α, дэфензіны, пеніцылін.

**Аб'ект даследавання:** 106 дзяцей з генералізаванымі формамі менингококавай інфекцыі, 17 дзяцей з іншымі інфекцыйнымі захворваннямі, 27 здаровых дзяцей  
**Мэта:** удасканаленне пеніцылінатэрапіі генералізаваных форм менингококавай інфекцыі ў дзяцей з улікам дынамікі вострага запаленчага адказу.

**Метады:** клінічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, фізіка-хімічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі.** Найбольш інфарматыўнымі біяхімічнымі тэстамі, якія адлюстроўваюць дынаміку запаленчага працэсу, з'яўляецца канцэнтрацыя СРБ, жалеза і халестэрыну. Пад кантролем клінічных і лабараторных прымет згасання запалення ў часткі дзяцей з генералізаванай менингококавай інфекцыяй можна скараціць працягласць прымянення пеніцыліну да 4-5 сутак. Узровень пеніцыліну ў крыві пры выкарыстанні сярэдніх доз антыбіётыку дастатковы для падаўлення менингакоку. З улікам прысутнасці менингакоку ў ліквары ў 12,8% хворых з менингакакцэміяй, зніжаць дозу і кратнасць увядзення пеніцыліну рэкамендуецца з 4 дня лячэння.

**Выкарыстанне вынікаў.** Прапанаваная схема аператыўнага кантролю за дынамікай запалення дазваляе ў часткі дзяцей з генералізаванай менингококавай інфекцыяй скараціць тэрміны этыятропнага лячэння і дозы пеніцыліну без шкоды для эфектыўнасці лячэння.

**Вобласць прымянення:** інфекцыйныя хваробы, педыятрыя.



## РЕЗЮМЕ

Кудин Александр Петрович

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С УЧЁТОМ ДИНАМИКИ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА.

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

**Объект исследования:** 106 детей с генерализованными формами менингококковой инфекции, 17 детей с другими инфекционными заболеваниями, 27 здоровых детей.

**Цель.** Усовершенствование пенициллинотерапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с учетом динамики острого воспалительного ответа.

**Методы:** клинические, биохимические, иммунологические, физико-химические, статистические.

**Полученные результаты.** Наиболее информативными биохимическими тестами, отражающими динамику воспалительного процесса, являются концентрация СРБ, железа и холестерина. Под контролем клинических и лабораторных признаков угасания воспаления у части детей с генерализованной менингококковой инфекцией можно сократить продолжительность применения пенициллина до 4-5 суток. Уровень пенициллина в крови при использовании средних доз антибиотика достаточен для подавления менингококка. С учетом присутствия менингококка в ликворе у 12,8% больных с менингококсемией, снижать дозу и кратность введения пенициллина рекомендуется с 4 дня лечения.

**Использование результатов.** Предложенная схема оперативного контроля за динамикой воспаления позволяет у части детей с генерализованной менингококковой инфекцией сократить сроки этиотропного лечения и дозы пенициллина без ущерба для эффективности лечения.

**Область применения:** инфекционные болезни, педиатрия.

## THE SUMMARY

Alexandr P. Kudin

## OPTIMIZATION of PENICILLIN THERAPY of the GENERALIZED FORMS of a MENINGOCOCCAL INFECTION At CHILDREN, CONSIDERING THE DYNAMICS OF ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE

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

**Object of research:** 106 children with the generalized forms of a meningococcal infection, 17 children with other infectious diseases, 27 healthy children.

**The purpose.** Improvement of Penicillinum therapy of the generalized forms of a meningococcal infection at children, considering the dynamics of acute inflammatory response.

**Methods:** clinical, biochemical, immunological, physico-chemical, statistical.

**The received results.** Most informative biochemical tests reflecting the dynamics of inflammatory process, are concentration CRP, iron and cholesterol. It is possible to reduce the duration of the application of Penicillinum to 4-5 days under the control of clinical and laboratory attributes of fading of an inflammation at a part of children with a generalized meningococcal infection. The level of Penicillinum in blood when average doses of an antibiotic are used is sufficient for suppression of meningococci. It is recommended to reduce a dose and frequency of Penicillinum beginning from the fourth day of treatment, taking into account the presence of meningococci in the liquor at 12,8 % of the patients with meningococemia.

**Use of results.** The offered circuit of the operative control behind dynamics of an inflammation allows at a part of children with a generalized meningococcal infection to reduce the terms of antibacterial treatment and the dose of Penicillinum without damage to the efficiency of treatment.

**Area of application:** infectious diseases, pediatrics.

Подписано в печать 04.04.2002. Формат 60x84/16. Бумага писчая. Печать офсетная.  
Гарнитура "Times". Усл. печ. л. 4,46. Уч.-изд. л. 4,22. Тираж 100 экз. Заказ 128.  
Издатель и полиграфическое исполнение –  
Белорусский государственный медицинский университет.  
ЛВ № 410 от 08.11.99. ЛП № 51 от 17.11.97.  
220050, г. Минск. Ленинградская. 6.