



НЕ СПИ!

#5-6 (16)

Ведь должен кто-то бдительно, когда другие спят!

(В.Мехенгер)

М а й - И ю н ь

2 0 0 0

Неофициальный печатный орган киевской секции Ассоциации Анестезиологов Украины
Распространяется бесплатно в рамках программы последипломного обучения врачей

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Л.М.Попова

Вестник интенсивной терапии, 1994 г., № 2, с. 4-9

В клинике критических состояний неврогенного генеза заложены два основных фактора. Первый содержит конкретные представления о поражении тех регионов, которые управляют жизненно важными функциями организма. Сюда относится уровень бодрствования, регуляция и исполнение дыхательного акта, механизм кашлевого рефлекса, функция глотания, голосообразования, регуляция сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки, моторной деятельности кишечника, многообразные расстройства чувствительности.

Вторым фактором является мультиорганная патология. Центральное представительство, регулирующее функции внутренних органов, имеется на всех уровнях нервной системы [15]. Восходящие сенсорные пути топически организованы в определенных отделах, поэтому интеграция автономных ответов выражается в облегчении развития почечной, печеночной недостаточности, бронхолегочной патологии, синдромов коагулопатии, флебитов, флеботромбозов. Существенно нарушается система специфической метаболической регуляции с патологией гипоталамических структур мозга, обеспечивающих терморегуляцию, осмотическое состояние, эндокринные и нейротрансмиттерные функции.

Таким образом, развитие знаний о критических состояниях неврогенного генеза происходит в условиях стыковки расстроенной функции нервной системы и сопутствующей мультиорганной патологии. Неизбежность целостной реакции организма очевидна, но при начальном развитии патологического процесса в нервной системе, правильной и своевременной организации интенсивной терапии (ИТ) многие метаболические расстройства и мультиорганная патология могут не развиваться. Об этом свидетельствует опыт длительной жизни больных при отсутствии собственного дыхания в связи с параличами дыхательных мышц и многолетней ИВЛ, например, после острого полиомиелита свыше 23 лет [2], при боковом амиотрофическом склерозе, где срок ИВЛ достигал 14 лет. В этих наблюдениях отсутствовала бронхолегочная патология [5]. Смерть их наступала от случайных причин.

Особенностью ИТ при неврогенных заболеваниях, в отличие от соматических, является большой ее объем, поскольку замещаются не только утраченные неврогенно регулируемые функции, но и производится коррекция присоединившихся метаболических расстройств и мультиорганной патологии. Отсюда понятны длительные сроки ИТ, что отчасти связано с естественной ограниченностью регенеративных функций нервной системы.

Центральное место в ИТ занимает неврогенная дыхательная недостаточность (ДН). Это положение полностью теоретически оправдано, так как дыхание является единственной вегетативной функцией, целиком находящейся под контролем нервной системы. В организме человека не существует другой важной для жизни вегетативной функции, которая находилась бы в такой зависимости от сохранности путей и центров, заложенных на различных уровнях нервной системы и обеспечивающих регуляцию и исполнение дыхательного акта.

Регуляция дыхания находится под двойным регулирующим контролем центральной нервной системы и третьим, исполнительным - периферическим. Все они являются независимыми по своему топографическому расположению. Первый контроль - произвольный или церебральный [33]. Он начинается от двигательных отделов коры и по кортикоспинальному тракту проводит импульсы до спинальных мотонейронов. Далее происходит исполнение команды периферическими структурами. По кортикобульбарному тракту проводятся произвольные команды к ядрам двигательных черепно-мозговых нервов, обеспечивающих различные фазы глотания, голосообразования, кашлевого рефлекса. Поражение указанных топических единиц, связанных с командными функциями, сопровождается нарушением выполнения произвольных движений.

Вторая система контроля регуляции дыхания - метаболическая или автоматическая. Интегративные центры ее расположены в респираторных ядрах продолговатого мозга [12]. Ритмическая деятельность их непрерывна и регулируется чувствительностью хеморецепторов к изменениям газового состава крови, тканевого метаболизма и афферентными рецепторными влияниями от дыхательных путей и легких. Импульсы от респираторных ядер по респираторному тракту достигают передних рогов спинного мозга, от которых начинается ритмическое исполнение дыхательных движений.

(Продолжение - на стр. 3)

С глубоким прискорбием сообщаем, что Любовь Михайловна Попова, одна из основателей нейрореаниматологии в СССР, недавно ушла из жизни

Заседание киевского общества анестезиологов от 8 июня 2000 г.

Аудитория хирургического корпуса Центральной городской клинической больницы (ул.Шелковичная, 39/1),

Повестка дня

Принципы антибиотикотерапии гнойных менингитов у детей
Крамарев С.А., д.м.н., профессор, Зав. кафедрой детских инфекционных заболеваний УГМУ, главный детский инфекционист МЗ Украины

Герпетичний енцефаліт як актуальна медико-соціальна проблема України
Кононенко В.В., к.м.н., Зав. відділенням інтенсивної терапії НДІ епідеміології та інфекційних хвороб, член Нью-Йоркської академії наук

Критичні стани при нейроінфекційних захворюваннях у дітей - катмнестичні ознаки проблеми
Мартинюк В.Ю., к.м.н., Директор центру для дітей з ураженнями нервової системи, головний дитячий невролог МОЗ України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

Этот выпуск бюллетеня «**НЕ СПИ!**» напечатан благодаря спонсорской помощи представительств фирм «Глакс Веллам» и «Авентис» в Украине. Убедительно просим всех желающих активно участвовать в издании бюллетеня «**НЕ СПИ!**»

Киев, 02222, а/я 152,
Д.В.Гуляеву
(044) 530 54 89
gulyayev@mail.kar.net

ВІТАЛІЙ АДАМОВИЧ ЛІСЕЦЬКИЙ
До 60-річчя з дня народження



14 травня 2000 р. виповнилось 60 років Віталію Адамовичу Лісецькому – доктору медичних наук, професору кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

В.А.Лісецький все своє життя присвятив анестезіології. Після закінчення в 1962 р. Вінницького медичного інституту ім.М.І.Пирогова, клінічної ординатори з торакальної хірургії в 1964 р. і аспірантури з анестезіології в 1966 р. при клініці серцевої хірургії

Українського НДІ туберкульозу і грудної хірургії ім. Ф.Г.Яновського продовжував працювати в тому ж інституті до 1971 р. В 1967 р. Віталій Адамович захистив кандидатську дисертацію «Гемодинаміческие сдвиги у больных аортальным стенозом и митральной недостаточностью, оперированных с применением искусственного кровообращения». За роки роботи в Інституті грудної хірургії В.А.Лісецький не тільки став досвідченим лікарем анестезіологом, котрий володіє всіма методами знеболювання та інтенсивної терапії тяжких хворих, в тому числі оперованих з застосуванням штучного кровообігу, але й опанував суміжну спеціальність торакального хірурга. Він самостійно виконував операції мітральної комісуротомії, перев'язки відкритого артеріального протока.

З 1971 р. В.А.Лісецький працював в Українському НДІ онкології та радіології спочатку старшим науковим співробітником, а з 1980 р. до 1994 р. – завідуючим науково-дослідним відділенням анестезіології та інтенсивної терапії, в організації якого приймав найактивнішу участь. В 1984 р. В.А.Лісецький успішно захищає докторську дисертацію «Гомеостаз и его коррекция при

комбинированном лечении больных раком прямой кишки», в 1993 р. йому присвоєне вчене звання професора. Останнім часом Віталій Адамович працює лікарем анестезіологом київської міської онкологічної лікарні та навчає молодих лікарів в Київській медичній академії післядипломної освіти.

Основним напрямком науково-практичної діяльності Віталія Адамовича є безпечне проведення хірургічних втручань та раннього післяопераційного періоду, вивчення впливу операції та хіміопроменевої терапії на організм онкологічного хворого, корекція виявлених змін. Розробки В.А.Лісецького та співробітників керованого ним відділення дозволили суттєво покращити результати лікування хворих на злоякісні новоутворення. Наприклад, розробка методів профілактики ускладнень променевої терапії дозволила використовувати і впровадити в клінічну практику напівтотальне опромінення, а методи лікування ускладнень променевої терапії з успіхом були застосовані у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. За розробку і впровадження в практику гемосорбційної детоксикації у онкологічних хворих В.А.Лісецький отримав бронзову медаль ВДНГ СРСР та диплом на виставці «Здравоохранение-85».

Ім'я Віталія Адамовича широко відоме в Україні та за її межами. Він є автором 6 монографій, більше 160 наукових праць, 2 винаходів, численних раціоналізаторських пропозицій.

В.А.Лісецький з успіхом поєднує велику науково-практичну роботу з педагогічною та громадською діяльністю. Під його керівництвом захищено 7 кандидатських дисертацій. За роки праці він підготував велику кількість лікарів анестезіологів. Віталій Адамович з успіхом виконував обов'язки члена Правління наукового товариства анестезіологів-реаніматологів СРСР, секретаря Республіканської проблемної комісії, члена оргкомітетів численних форумів. Віталій Адамович входить в редколегію журналу «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія», продовжує активно працювати в організації і проведенні конференцій і з'їздів.

Самовіддана праця В.А.Лісецького відзначена двома медалями, Грамотою МОЗ України, численними подяками МОЗ України та адміністрацій закладів, де він працював і працює.

Асоціація анестезіологів України, колектив Українського НДІ онкології та радіології, редакційна колегія і рада журналу «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія» щиро вітають Віталія Адамовича Лісецького зі славним ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, творчої наснаги і успіхів в його багатогранній діяльності

ЛЕОНІД АПОЛОНОВИЧ ХАРЧЕНКО

До 50-річчя з дня народження



Виповнилось 50 років з дня народження Леоніду Аполонівичу Харченку – завідуючому Українським медичним центром інтенсивної терапії сепсису, Заслуженому лікарю України.

Л.А.Харченко закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту в 1973 році і був направлений на роботу в Київську обласну клінічну лікарню, де проходив інтернатуру з анестезіології і реаніматології.

Починаючи свій шлях в анестезіології з посади медичної сестри відділення реанімації лікарні №14 м.Києва, Леонід Аполонівич швидко виріс

в цій спеціальності як лікар, освоїв суміжні спеціальності судинного хірурга, лікаря хірурга відділення «штучна нирка», лікаря ангиографіста. З 1988 р. переведений на посаду завідуючого відділенням екстракорпоральної детоксикації в клінічній лікарні №3 м.Києва.

Леонід Аполонівич – висококваліфікований лікар, керівник відділення, організатор. В 1989 р. Леонід Аполонівич провів реорганізацію відділення детоксикації в Республіканський реанімаційний протисепсисний центр. З метою покращення ефективності лікування гнійно-запальних процесів і сепсису як їх крайнього прояву, на базі відділення, яке очолює Л.А.Харченко, згідно наказу МОЗ України №24 від 15.02.2000 Республіканський науково-практичний реанімаційний протисепсисний центр реорганізовано в Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису, до якого входить 3 відділення, лабораторія (імунологічна, бактеріологічна, біохімічна) т група по вивченню ефективності антибактеріальних препаратів.

Леонід Аполонівич автор 32 наукових праць, 3 винаходів.

Асоціація анестезіологів м.Києва тепло вітає Леоніда Аполонівича зі славним ювілеєм і бажає йому міцного здоров'я та довгих років творчої діяльності.

Уважаемые коллеги,

Этот выпуск бюллетеня «Не спи!» - последний, распространяющийся свободно. Бюллетень останется бесплатным и в будущем, но с сентября он будет распространяться по членским карточкам, которые будут изготовлены на основании тех самых анкет, которые мы в течение уже четырех месяцев безуспешно просим вас заполнить. Этот шаг необходим для систематизации издательской деятельности и работы общества. Надеемся на ваше понимание.

Внимание!

Третья система является исполнительной и представлена периферическим нейроном, начинающимся от мотонейронов передних рогов спинного мозга, ядер черепномозговых нервов. Импульсы от них передаются по спинномозговому, черепномозговому корешкам, периферическим нервам к нервномышечным окончаниям. Эти анатомические структуры выполняют команды центров, чем и обеспечивается функция важных для газообмена дыхательных мышц и свободное движение воздуха в дыхательных путях при условии сохранения функции мышц глотки, гортани и языка.

Исходя из этих теоретических представлений, клинические проявления неврогенной дыхательной недостаточности (ДН) разнообразны и требуют специальных подходов к ее лечению.

1. Синдром нарушения произвольной регуляции дыхания выявляется при сохранном сознании, понимании заданий и отсутствия афатических расстройств. Происходит утрата произвольного дыхания; по команде не выполняются различные по сложности функциональные пробы. Из-за поражения кортикобульбарных трактов развиваются различные степени псевдобульбарного пареза, утрачивается оральная и фарингеальная фазы глотания, невозможен произвольный кашель. Главным расстройством является псевдобульбарный глоссофаринголарингеальный паралич (ГФЛП), реализующий закупорку дыхательных путей. ДН при синдроме церебральной утраты произвольного дыхания относится к категории обструктивных нарушений. Эффективность спонтанной легочной вентиляции обеспечивается глубокими вдохами. Аферентные импульсы от рецепторных аппаратов легких сигнализируют о недостаточном их растяжении при одинаковых ДО и, достигая интегративных респираторных ядер, непрерывно действующего медулярного дыхательного центра, по респираторному дыхательному тракту реализуют глубокие ДО, примерно, 1 раз на 60-100 дыхательных движений. По объему они приближаются к должным величинам ЖЕЛ [6]. Если бы глубокие вдохи отсутствовали, то повторяющиеся стереотипно одинаковые ДО привели бы к образованию неventилируемых участков легочной ткани и быстрой гибели больных от бронхолегочной патологии.

Феномен глубоких ДО выявляет своеобразную функциональную компенсацию утраченной произвольной регуляции дыхания. Отсюда понятна разумность во время длительной ИВЛ применения глубоких вдохов, прежде ручным управлением, а теперь в автоматическом режиме.

Синдром утраты произвольного дыхания встречается при инсультах, которые, как правило, сочетаются с нарушениями гемостаза и возникновением инфарктных пневмоний. Это объясняет увеличение соотношения вентиляции к кровотоку, увеличение физиологического мертвого пространства. Легочный шунт достигает 20% [6].

Лечение ДН при утрате произвольного дыхания сводится к устранению закупорки дыхательных путей изоляцией их от пищеварительного тракта кормлением через назогастральный зонд, санации верхних дыхательных путей. При наличии нарушений сознания необходимо проведение ИВЛ.

2. Синдром нарушения автоматической или непроизвольной регуляции дыхания имеет две разновидности. Первая обусловлена снижением чувствительности к $p_a\text{CO}_2$, pH и O_2 медулярного дыхательного центра. Основным признаком ДН является гиповентиляционный синдром, сопровождающийся снижением чувствительности дыхательного центра к углекислоте. Прирост вентиляции (VE/ $p_a\text{CO}_2$ мм рт.ст.) при дыхании 7,4% CO_2 снижается до 0,8-1,0 л/мин/мм рт.ст. (норма 2,6 л/мин/мм рт.ст.) [24]. Гиповентиляционный синдром встречается при болезни Пиквика [4,11], ишемических инсультах в стволе [4,27], энцефалитах различной этиологии [9], при рассеянном склерозе и локализации бляшек в продолговатом мозге [13]. Больные с этим синдромом могут жить длительно, но стойкие гипоксемия и гиперкапния приводят к легочной гипертензии и сердечной недостаточности, полицитемии [11].

Лечение ДН производится с помощью ИВЛ и тренировки собственного дыхания. При болезни Пиквика решающее значение имеет снижение массы тела.

Вторая разновидность нарушения автоматического контроля обусловлена повреждением медулярных респираторных ядер, либо респираторного тракта. Импульсы от этих центров и путей не достигают периферических структур, исполняющих дыхание. В бодрствующем состоянии наблюдаются

гиповентиляционный синдром умеренной степени в виде дисритмии дыхания и снижения чувствительности хеморецепторов к CO_2 и O_2 . Во сне наступает остановка дыхания и смерть во сне - синдром Уидины, впервые описанный Severinghaus J.W. [35] после операции хордотомии (перерезки спиноталамического тракта), предпринимаемой для снятия боли при метастатических карциномах. При этой операции травмируется расположенный по соседству респираторный тракт, чем и объясняется апноэ во сне. Синдром не является исключительной редкостью.

Он описан при многих заболеваниях нервной системы с локализацией процесса в продолговатом мозге: сирингобульбии [7,37], мальформации типа Арнольда-Киари [7,14]. Больные с этими нарушениями являются канкленосителями и нуждаются в ИВЛ во время сна. По нашему опыту, длительность применения ИВЛ во сне колеблется от 1 года до 11 лет [7].

3. Синдром поражения периферического нейрона - паралича исполнения. При локализации поражения в двигательных мотонейронах передних рогов спинного мозга, в ядрах черепномозговых нервов, корешках, периферических нервах и нервномышечных окончаниях развиваются парезы и параличи дыхательных мышц, а также ГФЛП. Синдром развивается при полинейропатиях различного генеза, злокачественной миастении, ботулизме, энцефаломиелитах, коллагенозах и других периферических заболеваниях.

ДН относится к рестриктивно-обструктивному типу. Выявляется резко снижение легочных объемов и емкостей (ЖЕЛ, ОЕЛ, ФОЕ). Снижается растяжимость легких, повышается сопротивление дыхательных путей, увеличивается физиологическое мертвое пространство. Присоединение бронхолегочной патологии сопровождается увеличением соотношения вентиляции к кровотоку, шунтированием крови справа налево, достигающем при ателектаических пневмониях 20-22% [6]. В ранних фазах прогрессирующей слабости дыхательных мышц определяется умеренная гипервентиляция. В поздних стадиях нарастающих парезов дыхательной мускулатуры развивается гиповентиляционный синдром, происходит уравнивание ЖЕЛ и ДО. ЖЕЛ снижается до 15 мл/кг массы (норма 65-70 мл/кг массы тела), тахипноэ превышает 30 в мин, гипоксемия и гиперкапния. Указанные признаки являются абсолютными показателями к применению ИВЛ.

Одновременно с параличами и парезами дыхательных мышц происходит закупорка дыхательных путей. Вследствие ГФЛП самоочищение бронхиального дерева нарушается из-за парезов мышц брюшного пресса, расстраивается механизм кашлевого рефлекса, что в значительной мере способствует развитию бронхолегочной патологии. Лечение ДН при поражении периферического нейрона сводится к устранению закупорки дыхательных путей, санации трахеобронхиального дерева, изоляции дыхательных путей от пищеварительного тракта введением назогастрального зонда в целях питания. Санация трахеобронхиального дерева должна сопровождаться усилением механизма откашливания, массажа грудной клетки, постурального дренажа, усиливающих продвижение секрета. Проведение ИВЛ должно быть непрерывным до восстановления показателей ЖЕЛ (более 20 мл/кг м.т. либо более 30% должных ЖЕЛ). При длительной ИВЛ следует избегать гипервентиляции, так как $p_a\text{CO}_2$ ниже 28-30 мм рт.ст. вызывает нарушение электролитного баланса, почечно-каменную болезнь, сдвиг кривой диссоциации гемоглобина влево, вторичный метаболический ацидоз [3]. Поэтому при длительной ИВЛ гипоксемия подлежит коррекции дополнительным мертвым пространством, объем которого рассчитывается по номограмме [4] под контролем $p_a\text{CO}_2$.

При неврогенной ДН постоянно рассматриваются показания к интубации с применением эндотрахеальных трубок или трахеостомы для проведения длительной ИВЛ. Наш опыт показал, что при ДН неврогенного генеза наиболее существенным является точное определение сроков восстановления адекватного дыхания.

При центральных формах ДН, преимущественно цереброваскулярных заболеваниях, рефлекторной сохранности механизма кашлевого рефлекса, облегчающего санацию трахеобронхиального дерева, уверенности в быстром восстановлении сознания и, следовательно, - управлении собственным дыханием и кашлем, эндотрахеальная интубация для ИВЛ может применяться, но срок ее не должен превышать более 10-12 дней.

Противопоказанием к эндотрахеальной интубации являются стойкая афагия, параличи и парезы дыхательных мышц, потеря чувствительности и трофические расстройства верхних дыхательных путей и бронхов, обусловленные нарушением функции блуждающего нерва. Гнойные назофарингиты, бронхолегочная патология также являются противопоказанием к применению эндотрахеальной интубации.

При периферическом типе ДН подавляющему числу больных бывает необходима трахеостома, причем должны применяться трахеотомические трубки и манжеты низкого давления. Такой подход оправдан, поскольку восстановление функций дыхательных мышц и регресс ГФЛП протекает длительно; ИВЛ требуется в течение нескольких недель и месяцев.

Трахеобронхиальная санация через трахеостому эффективнее. Длительное пребывание эндотрахеальных трубок и, по соседству, назогастрального зонда способствует формированию трахеопищеводных и трахеоваскулярных фистул, иногда внезапно возникающих смертельных кровотечений из плечевого ствола. Эндотрахеальные трубки чаще вызывают постинтубационные стенозы и нарушение голосообразования.

Итак, поддержание адекватного газообмена имеет решающее значение при ИТ ДН неврогенного генеза. Фармакологическая защита мозга, современная и разнообразная, при нарушении газообмена теряет свою значимость.

При периферической ДН адекватная ИВЛ, санация трахеобронхиального дерева и сбалансированное питание через назогастральный зонд имеют первостепенное значение на всем протяжении болезни.

В комплекс ИТ должны быть включены методы специфического лечения в соответствии с клиническим диагнозом. При заболеваниях периферического нейрона, иммунозависимых процессах, например, острых воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях (ОВДП), злокачественной миастении [38], рецидивирующих воспалительных полинейропатиях [21] применяются специфические методы лечения.

Плазмаферез (ПА) необходимо проводить с первых дней болезни по 3-5 сеансов из расчета 20-40 мг/кг м.т. общим объемом на курс лечения до 250 мл/кг. Замещение плазмы достигается 5% альбумином, свежезамороженной плазмой, растворами электролитов.

Имеющиеся в литературе данные об эффективности ПА при ОВДП [32] указывают на сокращение сроков пребывания на ИВЛ вдвое, ускорение восстановления двигательных функций [32,35]. При отсутствии эффекта от ПА применяется иммуноглобулин G [19], который путем регуляции вторичного иммунного ответа [17] снижает демиелинизацию.

Наибольшие трудности представляет лечение рецидивирующих и хронических полинейропатий, составляющих 8-10% от общего числа полинейропатий [21]. Комплексная терапия этих форм состоит из циклов ПА, лечения кортикостероидами, цитостатиками (азатиоприн), Ig G [30,20,21].

Наиболее тяжелыми формами являются порфирийные полинейропатии при острой перемежающейся печеночной порфирии. Болезнь является наследуемым энзимным дефектом [40]. В клинической картине распространены параличи сочетаются с болями в животе, красной мочой, тахикардией, артериальной гипертензией. Летальность после присоединения бульбарных расстройств достигает 80-90% [4]. Основным методом ИТ является срочное применение гематина, специфически нормализующего имеющийся энзимный дефект. Гематин вводится из расчета 4 мг/кг массы тела [18]. Применяются большие дозы глюкозы с целью подавления печеночной синтазы аминоклевулиновой кислоты. «Эффект глюкозы» появляется при суточной дозе глюкозы в среднем 600 г. Запрещается использование медикаментозных средств, индуцирующих болезнь: барбитуратов, сульфамидных препаратов, транквилизаторов, амидопирин, анальгина, тигретола, алкоголя.

Эффективность ИТ при заболеваниях нервной системы подлежит дифференцированной оценке. Если при критических состояниях в связи с заболеваниями периферической нервной системы летальность в условиях ИТ составляет всего 11,3% [27], то при тяжелом течении цереброваскулярных заболеваний (обширных кровоизлияниях, ишемических инфарктах) летальность достигает 70-85% [4]. Между тем, число больных инсультом в ОИТ составляет 35% [4] - 52,3% [26]. При кровоизлияниях в мозг происходит комбинированное воздействие на мозг механического и ишемического повреждений. Первое место при их лечении

относится к нейрохирургическим проблемам - удалению гематомы. В число показаний к оперативному вмешательству входят и этические проблемы. Разрушение обширных территорий мозга, выявленных КТ, могут отразиться на качестве последующей жизни и развитии необратимых неврологических синдромов: апалтический синдром или вегетативная жизнь [8].

При ишемическом инсульте ИТ главным образом направлена на восстановление кровообращения в регионах тромбированного сосуда фибринолитическими препаратами, активатором тканевого плазминогена, снижения возбуждающего влияния нейротрансмиттеров - глутамата, аспартата. Последние, воздействуя на рецепторы нейронов, освобождают ионы Ca^{++} . Избыток их вызывает катаболический каскад энзимов и разрушение мембраны клеток. В конечном итоге происходит спазм сосудов, увеличивается агрегация тромбоцитов, скопление лейкоцитов и кислых радикалов [22].

Терапия, восстанавливающая кровоток, и использование блокаторов кальция эффективны только в первый час после инсульта в фазе «терапевтического окна», когда мембранные функции нейронов еще сохранены [37,39].

Можно надеяться, что в будущем, в первые часы и минуты после ишемического инсульта, будут применяться специфические препараты быстрого реагирования, предупреждающие развитие неврологического дефицита, а в настоящее время в большинстве случаев больные инсультом не госпитализируются в первый час заболевания, и фактор времени бывает упущен. Современные возможности, вместе с тем, позволяют направлять ИТ на снижение летальности и некоторое ограничение неврологического дефицита [25]. При поздней госпитализации обеспечивается лечение отека мозга для того, чтобы предупредить смещение и сдавление ствола.

Используются многочисленные способы снизить внутричерепное давление (ВЧД) осмотическими диуретиками, салуретиками, стероидными гормонами, барбитуратами, гипотермией, гипервентиляцией. По данным Miller et al. [29], лечение, проводимое указанными средствами в различных дозах и сочетаниях, стойкого снижения ВЧД не дает. Маннитол, вызывающий выраженный осмотический эффект между кровью и мозгом, надо использовать осторожно с учетом феномена отдачи, дестабилизации водно-электролитного баланса [10], гиперосмолярности и парадоксального влияния на нее [1,28], почечной недостаточности [30].

Гипервентиляция обладает быстрым эффектом снижения ВЧД. Вследствие гипокапнии, алкалоза наступает церебральная вазоконстрикция, уменьшается кровенаполнение мозга, что, возможно, восстанавливает ауторегуляцию мозгового кровообращения (МК) [31]. Однако гипервентиляция должна использоваться кратковременно, поскольку снижение регионарного мозгового кровотока (РМК) может увеличивать неврологический дефицит. При исходно низком РМК (менее 20 мл/100 г мозга/мин) может возникать церебральная олигемия с падением РМК до критических цифр [16]. Поэтому при отсутствии мониторинга РМК, ВЧД, рН гипервентиляция может быть опасной [3]. Наиболее эффективным методом снижения ВЧД является вентрикулярный дренаж. Недостатками метода являются инвазивность и возможность инфицирования ликворных путей; по данным литературы, эта возможность колеблется от 0 до 22% [28].

В острой фазе инсульта, прежде всего, необходима коррекция дегидратации, наступающей вследствие снижения уровня бодрствования, иммобилизации, нарушений глотания. Простое замещение жидкости через назогастральный зонд восполняет потери воды. Одновременно проводят защитные меры против ишемии мозга сочетанным применением гипертонемии [39], гемодилюции [37] и умеренной гипертензии. Гипертонемия улучшает реологические свойства крови, снижает вязкость крови и плазмы, концентрацию фибриногена, агрегацию тромбоцитов; уменьшается гибкость эритроцитов.

Гемодилюция направлена на снижение гематокрита (Ht). Его повышение и снижение церебрального кровообращения взаимосвязаны, хотя величина Ht в капиллярной и венозной крови не обязательно соответствует его величине в артериальной крови мозга. Ht должен поддерживаться на уровне 35-33%. Применяют изотоническую гемодилюцию, когда объем удаленной кровопусканием крови замещают дилутантом.

При гипертонемической гемодилюции объем замещающего раствора больше, чем объем удаляемой крови, либо последняя не удаляется вовсе. Если Ht выше 42%, рекомендуется проводить

изоволемическую гемодилюцию с одновременным кровопусканием крови не более 2-4 раз. При гиперволемической гемодилюции вводят в среднем 800 мл низкомолекулярного декстрана, либо 6% р-ра гидроксизил-крахмала [23,37]. По нашему опыту, гиперволемическая гемодилюция проводится 3 дня, и к 6 дню Нт устанавливается на цифрах 35-33%.

При изоволемической гемодилюции Нт снижают до 37-35% после 3-4 кровопусканий. Скорость введения дилуанта: 200 мл декстрана можно ввести в течение часа, а остальное на протяжении 4-6, либо весь объем вводят в течение 6 часов.

Противопоказаниями к гиперволемической гемодилюции являются: инфаркт миокарда, некомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, почечная недостаточность (креатинин более 1,3 мкмоль/л), кровоизлияния в мозг и геморрагические инфаркты, тяжелая гипертония (неконтролируемая), аллергия к декстрану, доказательство повреждения гематоэнцефалического барьера [23].

В первые часы ишемического инсульта проводится умеренная артериальная гипертензия с целью улучшения мозгового кровообращения, но при сохраняющейся церебральной ауторегуляции. Мониторинг этого показателя всегда труден. Поэтому целесообразно поддерживать среднее АД не выше 100-110 мм рт.ст.

ИТ при церебральных заболеваниях, применяемая не в системе срочной терапии, носит характер паллиативной стратегии. Поэтому раннее распознавание инсульта и организация срочной ИТ в будущем, может быть, будут иметь такое же важное значение, как терапия инфаркта миокарда в первые часы его возникновения.

Литература

- И.А.Авдюнина. Изменения осмоляльности плазмы крови у больных в острейшей фазе инсульта. // Невропатология и психиатрия. - 1985. - Т. LXXXV. - 9. - 1317-1323.
- Л.М.Попова. 22 года непрерывной искусственной вентиляции легких при параличе дыхательных мышц. // Анестезиология и реаниматология. - 1980. - 6. - 3-7.
- Л.М.Попова, В.П.Алферова, М.Я.Ходас и др. Кислотно-щелочное равновесие и кислородтранспортная функция крови у больных с параличом дыхательных мышц при многолетней непрерывной искусственной вентиляции легких. // Анестезиология и реаниматология. - 1982. - 5. - 27-32.
- Л.М.Попова. Нейрореаниматология. // М. - 1983.
- Л.М.Попова, И.К.Есипова. Патология легких в условиях 14-летней искусственной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе. // Анестезиология и реаниматология. - 1984. - 1. - 31-37.
- Л.М.Попова, Н.И.Левченко, В.П.Алферова, и др. Дыхательная недостаточность при заболеваниях нервной системы. // Анестезиология и реаниматология. - 1987. - 7. - 42-46.
- Л.М.Попова, В.П.Алферова, А.А.Попов и др. Анноз во сне при синингобульбиомии мальформации Арнольда-Киари. // Анестезиология и реаниматология. - 1990. - 1. - 60-65.
- Л.М.Попова, А.А.Попов, В.Н.Дороговцев и др. Клиника неспонтанного апноэического синдрома. // Анестезиология и реаниматология. - 1992. - 3. - 27-34.
- М.Д.Сидоровская. Клиника нарушений центральной регуляции дыхания. // Клиническая медицина. - 1966. - Т. 44. - 9. - 87-103.
- И.Б.Сировский. Внутричерепная дистензия у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. // Дисс. докт. мед. наук. - 1984.
- J.H.Auchincloss, R.Norecass, T.Cook a al. Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. // J. Clin. Invest - 1955. - 34. - 1537-1545.
- A.J.Berger, R.A.Mitchell, J.W.Severinghaus. Regulation of respiration. // New. Engl. J. Med. 1977. - V. 297. - 2. - 92-97.
- J.W.Boor, R.S.Johnson a al. Reversible paralysis of automatic respiration in multiple sclerosis. // Arch. Neurol. - 1977. - 34. - 686-689.
- R.Bullock, N.V.Tedd. Isolated central respiratory failure due to syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. // British Med. J. - 1988. - 297. - 1448-1449.
- C.S.Burwell, T.D.Rubin, R.D.Whaley a al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: Pickwickian syndrome. // Ann. J. Med. - 1956. - 21. - 811-818.
- D.F.Cechetto. Central representation of visceral function. // Proc. 1987. - 46. - 17-23.
- G.P.Cold. Does acute hyperventilation provoke cerebral oligemia in comatose patients after acute head injury? // Acta Neurochir (Wien). - 1989. - 96. - 100-106.
- P.Cook, M.Dalakas, A.Galdi a al. High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. // Neurology. - 1990. - 40. - 212-224.
- G.J.Dhar, J.Jossenmaier, L.S-Petryke a al. Effect of hemalin in hepatic porphyria. // Ann. Int. Med. - 1975. - V. 83. - 1. - 20-30.
- P.A.Doom, A.Brand, P.F.M.Stengers a al. High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy a double-blind, placebo-controlled crossover study. // Neurology. - 1990. - 40. - 209-212.
- P.S.Dyck. Intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and in neuropathy associated with Ig M monoclonal gammopathy of unknown significance. // Neurology. - 1990. - 40. - 327-328.
- E.Gibbels, P.Hann. Rezidivierende und chronische polyneuriti den metabolische und entzündliche polyneuropathien. // Springer-Verlag. - 1984. - 148-151.
- M.J.G.Harrison. Protection against ischaemia the basis of acute stroke therapy. Current opinion in Neurology and Neurosurgery. - 1992. - 5. - 1. - 33-38.
- A.Hartmann. Die Hamodilution beim zerebralen insult // Akiuelle Neurology. - 1987. - H2. - B 14. - 42-50.
- C.A.Hirschman, R.E.Mc Cullough, I.J.V.Weil. N(•) values for hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man. // J. Appl. Physiol. - 1975. - V. 38. - 6. - 1095-1098.
- J.T.Hoff. Resuscitation in focal brain ischemia. // Crit Care Med. - 1978. - V. 6. - 4. - 245-253.
- K.Kunze, T.Stober. Intensivneurologie als schwerpunkt im Bereich der klinischen neurologie. // Intensivbehandlung. - 1973. - bd 4. - 2. - 570-573.
- B.E.Levin, G.Margolis. Acute failure of automatic respirations secondary to a unilateral brainstem infarkt. // Ann. Neurol. - 1977. - 1. - 583-586.
- M.K.Lyons, F.B.Meyer. Cerebrospinal fluid Physiology and the Management of Increased Intracranial pressure. // Mayo. Clin. Proc. - 1990. - 65. - 684-707.
- J.D.Miller, N.G.Sullivan. Severe intracranial hypertension. // Anesthesiol. Clin. - 1979. - V. 17. - 1. - 19-75.
- C.M.Mohs, K.N.Puff, H.Harders a al. Plasmapherese, Immunsuppression und hoch dosierte Ig G - gaben bei chronischem Guillain-Barre-syndrom und Antikörpern gegen peripheres Nervengewebe. Metabolische und entzündliche polyneuropathien. // Springer Verlag. - 1984. - 310 - 313.
- O.B.Paulson, J.Olesen, M.S.Christensen. Restoration of autoregulation of cerebral blood by hypocapnia. // Neurology. - 1972. - 2. - 286-293.
- Plasmapheresis and acute Guillain-Barre-Syndrom. // Neurology. - 1985. - 3. - 5. - 1096-1104.
- F.Plum. Cerebral control of breathing in ventilatory and phonatory control system. // New York. - 1974. - 208-217.
- E.Rumpl, F.Aichner, F.Gerstenbrand a al. Plasma austauschbehandlung des Guillain-Barre-Syndrom. Metabolische und entzündliche polyneuropathien. // Springer Verlag. - 1984. - 5. - 307-309.
- J.W.Severinghaus, R.A.Mitchell. Ondine's curse. Failure of respiratory center automaticity while awake. // Clin. Res. - 1962. - 10. - 122.
- S.Szacher. Hypoventilationssyndrom bei neuropathologische nachgewiesener Syringobulbie in der Medulla oblongata. // Dis. dokt. Giessen. - 1978.
- D.J.Thomas. Rheology and strokes. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery. - 1992. - 5. - 1. - 44-48.
- K.V.Ioyka, R.Augsprach, U.A.Besinger a al. Treatment of Wyasthenia Gravis and Guillain-Barre Syndrome with Plasma Exchange. // Plasma Exchange. В кн. Plasmapheresis. Plasmaseparation. Schattauer FK Vorlag. - 1980. - 289-296.
- S.Vorstrup, A.Andersen, M.Juhler a al. Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. // Stroke. - 1989. - V. 20. - 7. - 884-889.
- C.J.Watson, C.A.Pierach, F.Bossenmaier et al. Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the inducible hepatic porphyrias. // Proc. Nat. Acad. Sci. Usa. - 1977. - V. 74. - 5. - 2118-2120.

ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

С.А.Крамарев,

д.м.н. профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней УГМУ,
главный детский инфекционист МЗ Украины

Проблема гнойных менингитов в Украине в настоящее время является актуальной. В течение последних 5 лет заболеваемость гнойными менингитами остается на стабильно высоком уровне. Ежегодно в стране гнойными менингитами переболевает от 800 до 1200 детей. Летальность при этом заболевании составляет 4 – 15%.

Нами проанализирована этиологическая структура больных гнойными менингитами, прошедших лечение в клинике детских инфекционных болезней НМУ за последние 3 года. Результаты таковы:

	1997	1998	1999
Всего гнойных менингитов	80	133	60
Из них:			
Менингококковые	60%	65%	70%
Пневмококковые	10%	7,5%	5,7%
Гемофильный	1,3%	1%	1,7%
Грибковые	-	1,5%	-
Туберкулезный	-	-	2,6%
Невыясненной этиологии	28,7%	25,0%	20%

Как видно из представленной таблицы подавляющее большинство гнойных менингитов было менингококковой этиологии. В следующей таблице представлены сведения о структуре менингококковых менингитов:

	1997	1998	1999
Менингококк А	18,4%	15,0%	2,0%
Менингококк В	52,3%	48,6%	33,3%
Менингококк С	13,9%	9,4%	21,6%
Нетипированный менингококк	16,4%	27,0%	35,3%

Таким образом, в г. Киеве последние годы основным возбудителем гнойных менингитов был менингококк серогруппы В. Однако в 1999 г. его удельный вес уменьшился в пользу менингококка серогруппы С, а также нетипированные штаммы менингококков. Возможно это были также серотипы как X, Y, Z, W.

Летальность при гнойных менингитах у детей в клинике детских инфекционных болезней НМУ в 1997 г. составила 6,3%, 1998 – 4,7%, 1999 – 14,3%.

Помимо летальности нами изучены последствия гнойных менингитов у детей, которые прошли лечение в клинике. Результаты исследования показали, что 60% детей имели церебростенический синдром, 25% детей – задержку психомоторного развития, 10% - поражение слуховых нервов, 5% - гипертонический гидроцефальный синдром и 30% - нарушение ассоциативных связей зрительного аппарата с выше расположенными отделами ЦНС.

Успех терапии гнойных менингитов у детей во многом зависит от правильно выбранной и своевременно начатой этиотропной терапии, которая заключается в использовании антибиотиков (АБ).

При лечении гнойных менингитов у детей к антибиотикам, как и к любым другим лекарственным препаратам предъявляются два основных требования: эффективность и безопасность.

Эффективность антибиотикотерапии зависит от имеющейся чувствительности возбудителя гнойного менингита к выбранному антибиотику. В подавляющем большинстве случаев приходится назначать антибиотик эмпирическим путем, исходя из предполагаемого возбудителя заболевания:

Наиболее часто встречаемые возбудители гнойных менингитов у детей	встречаемые возбудители
Новорожденные и дети до 3 месяцев жизни:	<i>Listeria monocynogenes</i>
<i>Streptococcus B</i>	<i>Citrobacter diversus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Дети старше 3 лет:
<i>Serratia marcescens</i>	<i>N. meningitidis</i>
<i>Proteus</i>	<i>Str. Pneumonie</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>

Вторым условием эффективности антибиотикотерапии гнойных менингитов является возможность проникновения последнего через гематоэнцефалический барьер и обеспечение им бактерицидного эффекта в очаге воспаления. Это обстоятельство следует подчеркнуть,

так как не всегда АБ действующий в опыте *in vitro* бактерицидно, сможет обеспечить бактерицидную активность в спинномозговой жидкости. Бактерицидное действие антибиотиков при патологии ЦНС особенно важно, так как она, ЦНС, является органом в наименьшей степени обеспеченной иммунной защитой, в том числе, и факторами клеточного иммунитета. Преимущество в этом случае имеют АБ с продленным действием, особенно те, которые более медленно выводятся из крови, чем из спинномозговой жидкости.

Отличительной особенностью цефотаксима является его слабая связь с белками плазмы (25-40%, для сравнения цефтриаксон 90%), что обуславливает его высокую способность проникать в ткани и среды организма. Этим объясняется способность цефотаксима хорошо проникать даже через мозговые оболочки, не пораженные воспалением

Степень проникновения антибиотиков через гематоэнцефалический барьер

Достаточная, даже при отсутствии воспаления:

Ацикловир	Левомецетин
Флюконазол	Метронидазол
Рифампицин	Сульфаниламиды
Мезлицилин	Бисептол

Достаточная только при наличии воспаления в оболочках мозга:

Амикацин	Цефтазидим
Ципрофлоксацин	Меропенем
Пенициллин G	Цефалотин
Ванкомицин	Метициллин
Ампициллин	Тетрациклин
Цефотаксим (Возможно проникновение и при отсутствии воспаления)	Цефуросим
	Карбенициллин
	Цефоперазон
Цефтриаксон	

Незначительная, даже при воспалении:

Эритромицин	Стрептомицин
Кетоконазол	Сульбактам
Тобрамицин	Клавулановая кислота
Гентамицин	

Нулевая, даже при воспалении:

Клиндамицин	Имипенем
Полимиксин В	Цефалотин
Линкомицин	

Соотношение уровней АБ в крови и спинномозговой жидкости (%)

Ацикловир	50	Цефалотин	13
Амикацин	15-25	Левомецетин	66
Амоксациллин	8-9	Эритромицин	7
Ампициллин	5-10	Флюконазол	70-80
Карбенициллин	20	Гентамицин	10
Цефоперазон	5-10	Меропенем	18-30
Цефуросим	6-88	Пенициллин	3-5
Цефтриаксон	4-17	Ванкомицин	20-30
Цефотаксим	6-27	Ципрофлоксацин	60-90
Цефтазидим	20-40	Пефлоксацин	44-110
Цефпиром	6-87	Офлоксацин	28-75

Представленная степень проникновения АБ через гематоэнцефалический барьер соответствует среднетерапевтическим дозам препаратов. При увеличении дозы до максимально допустимой дозы, а также кратности введения концентрация АБ с СМЖ может увеличиваться в несколько раз. Примером может служить увеличение дозы и кратности введения пенициллина при гнойных менингитах у детей. Так, при среднетерапевтической дозе пенициллина 100 тыс. МЕ/кг массы тела и кратности введения 4 раза в сутки его проникновение в СМЖ не превышает 3-5%, тогда как при введении пенициллина в дозе 300-500 тыс. МЕ/кг массы тела степень его проникновения увеличивается до 20-30%. При этом важно не снижать дозы АБ по мере клинического улучшения, так как процесс выздоровления ведет одновременно к снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Для лечения гнойных менингитов АБ группы макролидов, линкозамидов, нефторированные хинолоны, имипенем, цефокситин, содержащие клавулановую кислоту, сульбактам не применяются. Из

тетрациклінов може бути рекомендован тільки доксациклін при лептоспирозних менингітах. Это связано или с недостаточной степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер, или с бактериостатическим действием препарата, или с его токсичностью. Учитывая выше сказанное, для эмпирической терапии мы рекомендуем следующие антибиотики для стартовой терапии:

Антибактериальные средства, которые могут применяться при лечении гнойных менингитов:

Пенициллины	бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин, мезлоциллин, пиперациллин, тикарциллин
Цефалоспорины	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефпиром, цефуросксим
Левомецетин	
Аминогликозиды	гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин
Ванкомицин	
Сульфаниламиды	
Фторхинолоны	
Флюконазол	

Рекомендуемые антибиотики при эмпирической терапии гнойных менингитов у детей разного возраста

Возраст детей	Антибиотики	Наиболее возможные возбудители	Этиотропная терапия	Длит-сть лечения (дни)
Новорожденные	Ампициллин + аминогликозид или Клафоран или цефтриаксон	Стрептококк гр. В	Ампициллин + аминогликозид или Клафоран	14-21
		Энтеробактерии	Клафоран или цефтриаксон + аминогликозид	21
		Листерия	Ампициллин +	21
		Стафилококк	Ванкомицин	14-28
1-3 мес.	Ампициллин+ Клафоран или цефтриаксон	Синегнойная палочка	Цефтазидим	14-21
		То же, что у новорожденных	То же	То же
		Гемофильная палочка	Клафоран или цефтриаксон	10-14
3 мес. - 5 лет	Цефотаксим (Клафоран) или цефтриаксон	Менингококк Пневмококк	Пенициллин или левомецетин, или Клафоран	7-10 10-14
		Менингококк Пневмококк	Пенициллин левомецетин, или Клафоран или цефтриаксон	То же
старше 5 лет и взрослые	Пенициллин, левомецетин или Клафоран или цефтриаксон	Менингококк Пневмококк	Пенициллин левомецетин, или Клафоран или цефтриаксон	То же

При назначении антибиотиков детям при гнойных менингитах, когда дозы препаратов могут значительно превышать среднетерапевтические дозы необходимо учитывать побочные эффекты антибиотиков. Так, зная то, что аминогликозиды, особенно 1-2 поколения плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, имеют широкий спектр побочных эффектов, концентрация их в крови может быть не предсказуемой (или очень высокой, что дает возможность быстро проявиться токсическим эффектам либо недостаточной для лечения менингита). Поэтому желательно назначать детям аминогликозиды 3 поколения (амикацин) под контролем их содержания в крови и только для предотвращения или ликвидации системного воздействия патогенных микробов на организм ребенка. И никоим образом в качестве монотерапии гнойного менингита. Тоже самое можно сказать о назначении левомецетина, тетрациклинов при гнойных менингитах детям первых месяцев жизни. Степень очистки препарата, технология его производства также влияет на частоту возникновения побочных эффектов и эффективность.

Оптимальным в качестве стартового антибиотика при лечении гнойных менингитов у детей может быть препарат Клафоран. Это обусловлено тем, что в последние годы в литературе появились сведения о том, что 50% штаммов менингококков и 35% штаммов пневмококков устойчивы к пенициллину, тогда как 100% микробов чувствительны к Клафорану (F. Velasques et. al., 1995). Имея такие данные литературы в Клинике детских инфекционных болезней НМУ, была изучена чувствительность 32 штаммов менингококков серогрупп А и В к антибиотикам. Результаты исследования показали, что 8% штаммов менингококка группы А устойчивы к пенициллину, 12% - к левомецетину, 28% штаммов менингококка группы В были устойчивы к пенициллину и 31% - были устойчивы к левомецетину. Все изучаемые штаммы менингококков были чувствительны к Клафорану.

Изучение клинической эффективности антибиотиков при гнойных менингитах менингококковой этиологии у 107 детей показало, что положительный клинический эффект был достигнут у 87,9% (из 66 детей), леченых пенициллином, у 85% (из 20 детей) леченых левомецетином и у 92,5% (из 21 ребенка), леченых Клафораном.

Высокая клиническая эффективность Клафорана при гнойных менингитах у детей, по сравнению с «традиционными антибиотиками», применяемыми при этой патологии, его сравнительно невысокая цена, отличающая в 3-5 раз, по сравнению с другими цефалоспоридами 3 поколения, дает возможность использовать его в качестве стартового препарата при эмпирической терапии гнойных менингитов у детей, особенно раннего возраста.



ГЕРПЕТИЧНИЙ ЕНЦЕФАЛІТ ЯК АКТУАЛЬНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА УКРАЇНИ

В.В. Кононенко

Зав. відд. інтенсивної терапії Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб, к.м.н., член Нью-Йоркської АН

Сьогодні у світі відмічається зростання захворюваності на різні клінічні форми герпетичної інфекції (ГІ). Не винятком є й Україна, в якій число клінічно манифестних форм ГІ помітно збільшується після катастрофи на ЧАЕС. В останні роки спостерігається постійне невпинне зростання кількості хворих з найскладнішими проявами ГІ у вигляді енцефалітів, менингоенцефалітів, енцефаломієлітів (ГЕ). Після 1986 року захворюваність на ГЕ зросла не менше, ніж у 10 разів, і не має тенденції до зниження. Страждають на ГЕ всі вікові групи населення. Реєструється ГЕ у всіх регіонах країни. Безумовно, такому становищу сприяють зубожіння населення, екологічні негаразди, забруднення довкілля та інші негативні чинники, що погіршують діяльність імунної системи. ГЕ має вкрай тяжкі наслідки – висока летальність (25-30%) та відсоток стійкої інвалідизації (50-80%), як фізичної, так і психічної.

Витрати на лікування одного хворого в гострому періоді ГЕ, без урахування витрат на догляд і реабілітацію становлять величезну суму. Витрати на лікування тяжких його наслідків, за даними американських вчених дорівнювали в середньому не менше 30.000 \$.

Але існує потужний препарат, який "вбиває" віруси герпесу там, де вони є, як можливо ранньому, його призначенню наслідки захворювання стають більш позитивними. Це зовіракс (ацикловір) виробництва англійської фармацевтичної компанії GlaxoWellcome, за створення якого була призначена Нобелівська премія у 1984 році.

Спіраючись на наш багаторічний досвід лікування ГЕ ми дійшли висновків:

- при лікуванні герпетичного енцефаліту альтернативи зовіраксу немає;
- необхідне призначення зовіраксу в максимально ранні строки захворювання – при першій підозрі на герпетичний енцефаліт;
- ефективне при герпетичному енцефаліті тільки внутрішньовенне використання зовіраксу в дозі до 30 мг/кг на добу тривалістю не менше 10 днів, а частіше до 20-28 днів.

При використанні зовіраксу суттєвих побічних дій, які б потребували відміни препарату, в жодному випадку лікування ГЕ ми не спостерігали.

Комплекс необхідного первинного обстеження хворого з підозрою на ГЕ (IgG, IgM, PCR крові та спинномозкової рідини, МРТ головного чи спинного мозку) на сьогодні становить 120 \$. Лікування одного хворого становить близько 1.000 \$. Жодний державний медичний заклад не в змозі фінансово забезпечити повноцінне лікування навіть одного хворого на ГЕ. Тому, більшість хворих на ГЕ приречена на неповноцінне лікування та у "крайньому" випадку – на стійку інвалідизацію.

Як бачимо, ГЕ в Україні – дуже актуальна медико-соціальна проблема. Вважаємо за необхідне привертати увагу лікарських товариств до цієї проблеми та об'єднати зусилля для створення дієвих заходів та структур для своєчасної діагностики та повноцінного лікування хворих на ГЕ.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(Конспект лекции на Зальбургском Корнелльском семинаре по неврологии, 1997 г.)

Bacterial infections of CNS

B. Iglseder

Эпидемиология:

- Частота: 5-10 случаев на 100'000 населения в год
- *N.influenzae*: 2,9/100'000
- *N.meningitidis*: 1,35/100'000
- *S.pneumoniae*: 1/100'000
- Другие Грам-отрицательные палочки (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*)

Факторы риска:

- Факторы со стороны больного
- Детский или пожилой возраст
- Нарушения иммунитета
- Факторы со стороны окружающей среды
- Многонаселенная квартира
- Детские учреждения
- Учреждения по хроническому уходу (дома престарелых, и т.п.)

Основные возбудители

- *N.influenzae*:
 - Нетипируемая *N.influenzae*: неинкапсулированный У взрослых, при рецидивирующем менингите, у иммунизированных детей
 - *N.influenzae* (серотип b): инкапсулированный Основной возбудитель у детей
- *S.pneumoniae*: инкапсулированный 84 серотипа
- *N.meningitidis* Менингит вызывают 5 серотипов: Группы А и С обычно вызывают эпидемический менингит, группы В, W, Y - вызывают эпидемический менингит, группа Y связана с пневмонией и менингитом

Патогенез

- Распространение с кровью Наиболее частый путь
- Из близлежащих структур ЛОР-инфекции
- Прямая инвазия Травматическая Ятрогенная
- Наиболее частые входные ворота Распространение с кровью из верхних дыхательных путей, проходящее 5 основных стадий:
 - 1- колонизация носоглотки
 - 2- проникновение в кровоток
 - 3- выживание в крови
 - 4- проникновение через гематоэнцефалический барьер
 - 5- выживание и размножение в спинномозговой жидкости

Патоморфология

- Субарахноидальное образование гноя
 - 1- гиперемия и воспаление сосудов делают возможным проникновение лейкоцитов через сосудистую стенку
 - 2- отек коры
- Субарахноидальное отложение фибрина
 - 1- расширение желудочков вследствие блокады оттока и недостаточной реабсорбции
 - 2- васкулит (облитерирующий эндартериит)
 - 3- субдуральная гигрома

Патофизиология

- Высвобождение цитокинов, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей в спинномозговую жидкость Вызванное клеточной стенкой грам-положительных или липополисахаридами Грам-отрицательных микроорганизмов Интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей вызывают адгезию лейкоцитов к эндотелиальной стенке и последующее их проникновение в спинномозговую жидкость: лейкоциты вырабатывают лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, простагландины и токсические метаболиты кислорода, которые повреждают гематоэнцефалический барьер, прорывая плотные сочленения и усиливая пиноцитоз »обоснование для применения кортикостероидов«
- Церебральные нарушения вследствие
 - 1- токсических эффектов
 - 2- неадекватной перфузии тканей, обусловленной
 - А- повышенной метаболической потребности
 - Б- снижения мозгового кровотока системная гипотензия васкулит
- повышенное внутричерепное давление

Клинические проявления (Iglseider et al. 1994)

- Ригидность шеи: 91%
- Головная боль и тошнота: 91%
- Лихорадка: 83%
- Нарушения уровня сознания:
 - кома – 16%
 - сопор – 16%
 - сомноленность – 31%
 - бодрствование – 37%
- Судороги: 9%

Диагноз

- Рентгеновское и нейровизуализационное исследование компьютерная томография рентгенография грудной клетки и параназальных синусов транскраниальное доплеровское ультразвуковое исследование магниторезонансная томография
- Электрофизиологическое исследование
- Люмбальная пункция

История

- 1805 г.: G. Viessesux: «эпидемическая спинномозговая лихорадка»
- 1887 г.: Выделение *N.meningitidis*
- 1891 г.: Первая люмбальная пункция (Quinke)
- 1904 г.: Лошадиная антименингококковая сыворотка (Flexner)
- 1932 г.: Сульфаниламиды
- 1941 г.: Пенициллин (Florey)

Спинномозговая жидкость

Типичные находки

- Число лейкоцитов: >1000/мкл
 - 90% - полиморфноядерные нейтрофилы
- Белок >120 мг%
- Глюкоза <30 мг%
- Лактат >30 мг%
- Повышенное содержание лизоцима и лактат-дегидрогеназы

Нормальные показатели у новорожденных детей

- Число лейкоцитов: <32/мкл
- Полиморфноядерные клетки <60%
- Белок <170 мг%
- Глюкоза >30 мг%
- Отношение концентраций глюкозы в спинномозговой жидкости и крови >0,44

Нормальные показатели у детей раннего возраста, более старших детей и у взрослых

- Число лейкоцитов: <6/мкл
- Полиморфноядерные клетки <1%
- Белок <45 мг%
- Глюкоза >45 мг%
- Отношение концентраций глюкозы в спинномозговой жидкости и крови >0,5

Бактериологические исследования

- Мазок по Граму: выявляет микроорганизмы в 80% случаев
- Посев: на неселективные и селективные среды
- Иммунные методы латексная изоагглютинация встречный иммуноэлектрофорез ELISA (иммуноферментный (твердофазный) анализ радиоиммунный анализ
- Полимеразо-цепевая реакция

Лабораторные исследования

- СОЭ, С-реактивный белок, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты
- Функция печени и почек
- Система свертывания крови
- Электролиты (в частности натрия) и осмолярность
- Посевы крови и мочи, мазок из носоглотки
- Биопсия кожных поражений

Лечение

- Лечение острого заболевания Жизнесохраняющие мероприятия Антибиотикотерапия
- Предотвращение возникновения заболевания у лиц, бывших в контакте с больными
- Изоляция
- Химиофилактика и иммунизация

Жизнесохраняющие мероприятия

- Лечение гипотензии и шока Восполнение объема, прессорная терапия
- Поддержание проходимости дыхательных путей
- Лечение судорог и гипертермии
- Поддержание внутричерепного давления в допустимых пределах
- Лабораторный мониторинг Электролиты, функция почек, перегрузка жидкостью, нарушения свертываемости, спинномозговая жидкость, газы крови

Аппаратный мониторинг

- Компьютерная томография
Гидроцефалия, инфаркт, абсцесс, церебрит, субдуральная эмпиема ?
- Транскраниальная доплерография
Васкулит, в частности при менингите *S.pneumoniae* (3-7 день)
- Электрофизиологическое исследование
Применимо у больных в коматозном состоянии или у больных, которым проводится ИВЛ в условиях седации и анальгезии

Антибиотикотерапия

Фундаментальные положения

- Лечение должно быть начато как можно раньше
- Проникновение в спинномозговую жидкость:
Зависит от растворимости в липидах, степени ионизации, градиента pH, связывания с белками, размера и структуры молекул, активного транспорта, воспаления
- Эффективные дозы = высокие дозы
- Необходим выбор соответствующего антибиотика
- Необходимо применение бактерицидных антибиотиков

Анамнестические факторы, помогающие в выборе антибиотика

- ЛОР- инфекции: *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*
- Пневмония: *S.pneumoniae*, streptococci
- Эндокардит: *Staph.aureus*, *S.pneumoniae*
- Травма: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, Грам-отрицательные энтеробактерии
- Нозокомиальные: *Pseud.aeruginosa*, *H.influenzae*, Грам-отрицательные энтеробактерии
- Шунт: стафилококки, Грам-отрицательные энтеробактерии
- Иммуносуппрессия: Листерия, Грам-отрицательные энтеробактерии
- Спленэктомия, алкоголизм: *S.pneumoniae*
- Наркоманы, применяющие в/в путь введения: *Staphylococcus*, *Pseud.aeruginosa*

Преобладающие возбудители в зависимости от возраста

- Взрослые:
N.meningitidis, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*
- Дети:
H.influenzae, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*
- Дети раннего возраста:
Streptococcus группы b, *E.coli*, Грам-отрицательные палочки

Эмпирическая антибиотикотерапия

- Взрослые:
Пенициллин G, ампициллин, цефалоспорины 3 поколения
- Нозокомиальная:
Цефалоспорины 3/4 поколения, оксациллин, аминогликозиды, ванкомицин, рифампицин, ципрофлоксацин
- Дети раннего возраста:
Ампициллин, цефалоспорины 3/4 поколения, аминогликозиды
- Дети:
Ампициллин, цефалоспорины 3 поколения

Специфическое лечение

- *N.meningitidis* – пенициллин G, цефалоспорины 3 поколения
- *S.pneumoniae* – пенициллин G, цефалоспорины 3 поколения
- *H.influenzae* – цефалоспорины 3 поколения, ампициллин
- Streptococci B – пенициллин G, цефалоспорины 3 поколения
- Грам-отрицательные энтеробактерии – цефалоспорины 3 поколения или пиперациллин + аминогликозид
- *Pseudomonas aeruginosa* – цефтазидим или пиперациллин + аминогликозид
- *Staphylococcus* – ванкомицин + рифампицин
- Листерия – Ампициллин, триметоприм-сульфаметоксазол
- Бактериоды – Метронидазол, хлорамфеникол

Альтернативные варианты

- *S.pneumoniae*
Штаммы, резистентные к пенициллину и цефалоспорином, часто резистентны и к хлорамфениколу.
Альтернативы: Меропенем, Ванкомицин + рифолдин
- *N.meningitidis*
Пенициллин-резистентные штаммы часто восприимчивы к цефалоспорином 3 поколения
- *H.influenzae*
Сочетание с хлорамфениколом

Продолжительность лечения

- *N.meningitidis* – 7-10 дней
- *H.influenzae* – 10 дней
- *S.pneumoniae* – 10-14 дней
- Листерия – 14-21 день
- Streptococci B – 14-21 дней
- Энтеробактерии – 21 день

Профилактика

Показания

- Контакт в семье
- Контакт с выделениями из полости рта больного
- Тесный контакт более чем 4 часа в сутки в течение недели перед вспышкой
- Лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшим (ясли, дома призерения), следует рассматривать как лиц, имевших контакт в семье

Антибиотикопрофилактика

- *H.influenzae* – рифампицин
Взрослые: 600 мг в сутки в течение 4 дней
Дети 1 мес. – 12 лет – 20 мг/кг в сутки в течение 4 дней
Дети <1 мес. – 10 мг/кг в сутки в течение 4 дней
- *N.meningitidis*
- Рифампицин
Взрослые – 600 мг каждые 12 часов в течение 2 дней
- Ципрофлоксацин
Взрослые 500 мг каждые 12 часов в течение 5 дней
Дети 1 мес. – 12 лет – 10 мг/кг каждые 12 часов в течение 2 дней
Дети <1 мес. – 5 мг/кг каждые 12 часов в течение 2 дней

Иммунизация

- *S.pneumoniae*
Поливалентная вакцина против 23 штаммов, показания: аспления (врожденная, приобретенная или функциональная)
- *N.meningitidis*
Вакцина против групп A,C,W,Y.
Показания: поездки в эпидемические зоны, призыв на воинскую службу, аспления, недостаточность комплемента
- *H.influenzae*
Вакцинация обычно проводится в графике рутинной вакцинации

Дифференциальный диагноз

- Субдуральное кровоизлияние
- Вирусный менингоэнцефалит
- Столбняк
- Тепловой удар
- Злокачественный нейролептический синдром
- Абсцесс мозга
- Мозговая малярия
- Менингит, вызванный риккетсиями, кандидами, и др.

Осложнения

- Отек мозга и вклинение
- Артериит и последующий инфаркт мозга
- Септический синус-тромбоз
- Гидроцефалия
- Стерильный субдуральный выпот
- Абсцесс мозга, субдуральная эмпиема
- Очаговые симптомы
- Септический шок
- Мультиорганная недостаточность
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- Артрит
- Несахарный диабет
- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
- Острый респираторный дистресс-синдром
- Рабдомиолиз

Адьювантная терапия

- Кортикостероиды
Доказана эффективность у детей с менингитом, вызванным *H.influenzae*, влияние на воспалительный каскад в экспериментах на животных
- Гепарин
Лечение выбора при тромбозе венозного синуса, возможен благоприятный эффект при васкулите, сопутствующем менингиту, вызванному *S.pneumoniae*; оказывает влияние на адгезины
- Экспериментальные методы лечения
- Антитела к цитокинам, возбудителям, фактору некрозу опухолей
- Фильтрация ликвора

Факторы, определяющие

неблагоприятный прогноз (Iglislar et al., 1994)

- Возраст (старше 40 лет)
- Цитобактериальная диссоциация
- Возбудитель (*S.pneumoniae*, *Pseud.aeruginosa*)
- Запоздалое начало лечения
- Исходные сопутствующие заболевания (спленэктомия, эндокардит, диабет)
- Нарушения уровня сознания
- Сосудистые осложнения



ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ
(J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27th ed., 1997)

Анатомическая локализация/диагноз/влияющие обстоятельства	Этиология (обычная)		Рекомендуемое лечение		Дополнительные диагностические или лечебные вмешательства, комментарии
	Первого выбора	Альтернативное	Первого выбора	Альтернативное	
Первичный или распространение из прилежащих зон	<i>Streptococci</i> (60-70%), <i>Bacteroides</i> (20-40%), <i>Enterobacteriaceae</i> (25-33%), <i>S.aureus</i> (10-15%), Редко: <i>Nocardia</i>	Парентерально цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим 2,0 г внутривенно каждые 4 часа или цефтриаксон 2,0 г внутривенно каждые 12 часов) + метронидазол 7,5 мг/кг каждые 6 часов или 15 мг/кг каждые 12 часов	Пенициллин G 20-24 млн ед внутривенно один раз в сутки + метронидазол	Если данные компьютерной томографии свидетельствуют о переломе (JNS 59: 972, 1983), абсцесс <2,5 см, большой неврологический стабильн и в сознании, - начать антибиотикотерапию и наблюдать. В противном случае необходимо хирургическое дренирование. Усугубление неврологического состояния обычно требует оперативного вмешательства. Получены хорошие результаты применения пенициллина G (а высокие дозы) + метронидазола без цефалоспорины 3 поколения или пенициллина-резистентного синтетического пенициллина. Мы применяем парентеральные цефалоспорины 3 поколения из-за высокой частоты выделения <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>S.aureus</i> как возбудитель редко встречается без положительного посева крови или признаков эндокардита. Группа <i>Strept.mitellii</i> особенно способна вызывать абсцессы	
После операции, после травмы	<i>S.aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	(Нафциллин или оксалиллин) по 2 г каждые 4 часа внутривенно + парентеральный цефалоспорины 3 поколения	Ванкомицин по 1,0 г каждые 12 часов внутривенно + парентеральный пенициллин 3 поколения	При подозрении на внутриоперационную инфекцию и метициллин-резистентный золотистый стафилококк, - вместо нафциллина или оксалиллина применить ванкомицин. Парентеральный цефалоспорины 3 поколения - как при первичном абсцессе мозга	
У ВИЧ-инфицированных больных (СПИД)	<i>Toxoplasma gondii</i>	См. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 86	См. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 86	У ВИЧ-положительного больного с множественными кольцевидными поражениями при усиленных компьютерной или магниторезонансной томографии-эмпирическое антикоксипламенное лечение. У 75-80% пораженных при усилении компьютерной или магниторезонансной томографии-эмпирическое антикоксипламенное лечение. У 75-80% достигается эффект. Наличие антител к токсоплазме повышает вероятность достижения ответа на лечение. При отсутствии эффекта в течение 10-14 дней - может быть целесообразной биопсия мозга	
Субдуральная эмпиема. У взрослых в 60-90% случаев является результатом распространения инфекции из параназальных синусов или среднего уха. Лечение - такое же, как при первичном абсцессе мозга. При неотложном состоянии - необходимо дренировать	Негерпес simplex, arbovirus, бешенство, паразиты	Эмпирическая антибактериальная терапия не показана. Ацикловир оказывает благоприятное действие при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса (табл. 10, с. 93)	Эмпирическая антибактериальная терапия не показана. Ацикловир оказывает благоприятное действие при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса (табл. 10, с. 93)	В эндемичных зонах у 3-4% с тяжелой малярией <i>Falciparum</i> имеется бактериальный менингит (см. ниже) (CID 23: 219, 1996)	
Менингит (вспешный): псевдоототитис, нормальное содержание глюкозы в спинномозговой жидкости, отрицательные результаты посева на бактерии	Энтеровирус, герпесвирус-2 человека, вирус лимфоцитарного хориоменингита, другие вирусы, лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, метронидазол, внутривенный иммуноглобулин), редко лептоспироз	Менингит бактериальный. Лямбда-пункция не позже чем через 30 минут, затем эмпирическое лечение. При очаговом неврологическом дефиците - начать эмпирическое лечение, выполнить компьютерную томографию головы, затем (при отсутствии объемного процесса) - исследование спинномозговой жидкости	Менингит бактериальный. Лямбда-пункция не позже чем через 30 минут, затем эмпирическое лечение. При очаговом неврологическом дефиците - начать эмпирическое лечение, выполнить компьютерную томографию головы, затем (при отсутствии объемного процесса) - исследование спинномозговой жидкости	При возможности - посев спинномозговой жидкости на энтеровирус. Антибактериальные препараты, эффективные в отношении энтеровирус в клинических условиях. Инфекция герпесвирусом-2 человека редко не сопровождается генитальным герпесом. При подозрении на лептоспироз: положительный эпидемиологический анамнез, наличие телятита, холангита, дерматита, нефрита	
Дети 1-3 мес. (детские дозы - см. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 113)	Стрептококки групп B,D, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Listeria</i>	Ампициллин + цефотаксим См. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 113	Ампициллин + гентамицин См. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 113	У детей раннего возраста с низкой массой тела при рождении - уровни протромбиновых ампициллинов в спинномозговой жидкости неспецифичны, поэтому необходим мониторинг. Возможна выработка резистентности к цефотаксиму при его применении в закрытых популяциях, какими являются отделения интенсивной терапии новорожденных. Цефотаксим и цефтриаксон неэффективны против листерий и энтерококков, поэтому необходимо добавление ампициллина	
Дети старше 3 мес. (детские дозы - см. J.P. Sanford, D.H.Gilbert, R.C.Moellering, M.A.Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27 th ed., 1997, стр. 113)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>meningococci</i> , <i>H.influenzae</i> , + возбудители, свойственные новорожденным	Ампициллин + (цефотаксим или цефтриаксон) + дексаметазон (дозировка - в комментариях)	Хлорамфеникол + гентамицин + дексаметазон (дозировка - в комментариях)	Используются данные в поддержку применения дексаметазона, 1-е введение за 15-20 минут до первого введения антибиотика. Доза: либо 0,4 мг/кг каждые 12 часов внутривенно - 2 дня, либо 0,15 мг/кг каждые 6 часов - 4 дня (L.n 346: 1675, 1995; JAC 37: 1051, 1991; PIDJ 14: 1037, 1995)	
Дети старше 7 лет (детские дозы - табл. 12, стр. 113) В США частота <i>H.influenzae</i> , типа b, снижена благодаря применению протенин-связанной вакцины	<i>S.pneumoniae</i> , <i>meningococci</i> , <i>H.influenzae</i> . Распространенность <i>S.pneumoniae</i> , характеризующегося выраженной резистентностью, требует эмпирического лечения	Ампициллин + (цефотаксим или цефтриаксон) + дексаметазон. При распространенности цефтриаксон-резистентных <i>S.pneumoniae</i> , превышающей 2-5% (цефотаксим или цефтриаксон) + ванкомицин + дексаметазон	При тяжелой аллергии к пенициллинам: хлорамфеникол + ванкомицин + дексаметазон. Исследуются: цефим 50 мг/кг каждые 8 часов внутривенно 7-10 дней - столь же эффективен, как цефотаксим (AAC 39: 937, 1995)	В США эмпирическое применение пенициллина G не рекомендуется. Пенициллин G применяется в странах с низкой распространенностью резистентных <i>S.pneumoniae</i> . Доза дексаметазона: либо 0,4 мг/кг каждые 12 часов внутривенно - 2 дня, либо 0,15 мг/кг каждые 6 часов - 4 дня (см. выше) У животных применение стероидов сопровождалось более низким уровнем ванкомицина в спинномозговой жидкости; у пациентов уровень ванкомицина в спинномозговой жидкости нормальные (PIDJ 14:1037, 1995) Повторно исследовать спинномозговую жидкость через 24-48 часов после начала лечения при (1) падении резистентных организмов, (2) отсутствии клинического улучшения. Обычная продолжительность лечения 7 дней. В табл. 11 - профилактика при контакте с менингококками или <i>hemophilus</i>	

<p>В возрасте 7-50 лет - При низкой распространенности (<2%) резистентных <i>S. pneumoniae</i> (детские дозы - табл. 12, стр. 113) - При высокой распространенности (>2%) резистентных <i>S. pneumoniae</i> - см. сноску (*)</p>	<p><i>S. pneumoniae</i>, meningococci, <i>H. influenzae</i> См. также «старше 50 лет» и «послеоперационный менингит»</p>	<p>(Цефотаксим по 2 г каждые 4 часа внутривенно, или цефтриаксон по 2 г дексаметазон (первое введение) + антибиотикотерапии) 0,4 мг/кг каждые 12 часов 2 дня + ампициллин 50 мг/кг каждые 6 часов внутривенно Ванкомицин (15 мг/кг внутривенно каждые 6 часов детям, или 1,0 г внутривенно каждые 12 часов взрослым) + (цефотаксим или цефтриаксон). Некоторые применяют дополнительно рифамицин 600 мг в сутки (детям 20 мг/кг/сутки внутривенно). При подозрении на листерию - добавлять ампициллин. Дексаметазон - см. выше</p>	<p>При тяжелой аллергии к пенициллину: хлорамфеникол 12,5 мг/кг каждые 6 часов внутривенно + триметоприм-сульфаметоксазол (триметоприм 5 мг/кг) каждые 6 часов внутривенно + дексаметазон. Одобрены также: меропенем 1 г каждые 8 часов внутривенно (детям 20-40 мг/кг каждые 8 часов) + дексаметазон Хлорамфеникол (не бактерициден в отношении резистентного <i>S. pneumoniae</i>). Клинически активен против резистентного <i>S. pneumoniae</i> in vitro, но клинических данных нет. Меропенем одобрен к применению при менингите; активен in vitro против резистентных <i>S. pneumoniae</i> - клинические данные ограничены. Дозы: 1,0 г каждые 8 часов (детям 20-40 мг/кг каждые 8 часов внутривенно) + дексаметазон</p>	<p>При тяжелой аллергии к пенициллину: хлорамфеникол 12,5 мг/кг каждые 6 часов внутривенно + триметоприм-сульфаметоксазол (триметоприм 5 мг/кг) каждые 6 часов внутривенно + дексаметазон. Одобрены также: меропенем 1 г каждые 8 часов внутривенно (детям 20-40 мг/кг каждые 8 часов) + дексаметазон</p>	<p>Цефалоспорины неактивны в отношении листерии, тогда как ампициллин и триметоприм-сульфаметоксазол - активны. Ограниченные данные о применении дексаметазона у взрослых свидетельствуют в его пользу при обнаружении бактерий в ликворе Граму (что свидетельствует о большом числе бактерий), у больных в коме, при признаках повышенного внутричерепного давления ± паралич черепно-мозговых нервов (JAC 37: 1051, 1996) Общая ссылка: Лл 346: 1875, 1995; AAC 39: 2171, 1995</p>	<p>Имплемент может быть активен против резистентных <i>S. pneumoniae</i>, но его применение следует избирать вследствие способности провоцировать сувороти. Сообщается о безуспешности применения парентеральных цефалоспоринов 3 поколения против резистентных <i>S. pneumoniae</i> (NEJM 332: 893, 1995). У детей некоторые учреждения рекомендуют повысить дозу цефотаксима с 200 до 250-300 мг/кг/сутки, чтобы преодолеть промежуточную резистентность к цефалоспоринам (AAC 40: 218, 1996)</p>	<p>Дексаметазон не оказывает влияния на проникновение ванкомицина в спинномозговую жидкость (AAC 39: 1988, 1995) При лекарственной резистентности <i>S. pneumoniae</i> или при отсутствии клинического эффекта - следует повторить спинную пункцию через 24-48 часов</p>	<p>Лечение вызванного коформной флорой или <i>P. aeruginosa</i> - см. Листероз - см. CID 24:1, 1997</p>	<p>Высокая распространенность (>2%) резистентности к <i>S. pneumoniae</i>: ванкомицин + (цефотаксим или цефтриаксон) + дексаметазон. При обнаружении в окрашенном по Граму мазке Грам-отрицательных бактерий - цефтриаксон 2,0 г каждые 8 часов внутривенно Должен быть эффективен меропенем в дозе по 1 г внутривенно каждые 8 часов, но это показание еще не утверждено FDA</p>	<p>Если посевом обнаружено коформная флора или <i>resistivans</i>, некоторые авторы добавляют гентамицин интратекально (4 мг каждые 12 часов в боковой желудочек). Не следует применять цефалогин - его метаболит неактивен в спинномозговой жидкости. Меропенем не обладает свойственной имплене способностью вызывать судороги</p>	<p>Обычно для лечения необходимо раннее удаление шунта. Первоочередности. Adv PID 11: 29, 1996; IDCP 4: 277, 1995</p>	<p>Длинный перечень возможных возбудителей: бактерии, паразиты, грибки, вирусы, злокачественные новообразования, васкулит, и прочая этиология - см. IDCP 1: 158, 1992</p>
<p>Профилактика у лиц, контактных с менингококком или другими заболеваниями, сопровождающимися ослаблением организма</p>	<p><i>H. influenzae</i> или <i>N. meningitidis</i> - см. J.P. Sanford, D.H. Gilbert, R.C. Moelleling, M.A. Sande, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 27th ed., 1997, стр. 107 Чаще всего <i>S. pneumoniae</i>. <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>N. meningitidis</i></p>	<p>Ванкомицин (до тех пор, когда будет установлено, что у больного нет метациллин-резистентных золотистых стафилококков) по 1 г каждые 12 часов + цефтриаксон по 2 г каждые 8 часов внутривенно Детям: ванкомицин по 15 мг/кг/сутки внутривенно, разделив суточную дозу на 4 введения + либо цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 часов, либо цефтриаксон по 50 мг/кг каждые 12 часов (при Грам-отрицательных палочках) Взрослым: Ванкомицин 1,0 г каждые 12 часов внутривенно + рифамицин 600 мг/сутки внутрь (при обнаружении на окрашенном по Граму мазке только грам-отрицательных бактерий - только парентеральный цефалоспориин 3 поколения) Лечение зависит от этиологии. Необходимости в неотложной эмпирической терапии нет</p>	<p>Если этиология не установлена, - лечение как у взрослых старше 50 лет + исследование содержания криптококкового антигена в спинномозговой жидкости и сыворотке (см. комментарии)</p>	<p>С леоботамс: В настоящее время большинство авторов несут лечение всех течениях (порабильное сознание, в спинномозговой жидкости - более 20 клеток /мкл, криптококковый антиген в сыворотке (1:1024) - флюконазол 400 мг в сутки внутривенно в течение 6-10 недель, затем уступающее лечение в дозе 200 мг внутривенно в течение неопределенного времени</p>	<p>С леоботамс - наиболее частый возбудитель у больных со СТИДом. Следует принимать во внимание также <i>H. influenzae</i>, <i>resistivans</i>, туберкулез, сифилис, вирусы, гистоплазма, коксидиоидоз. Выполнить посевы крови и определить содержание криптококкового антигена в спинномозговой жидкости и сыворотке. При наличии антигена или положительном мазке с окраской тушью - лечить. Риск <i>L. monocytogenes</i> повышается более чем в 60 раз, у 1/4 проявляется менингит (CID 17: 224, 1993)</p>	<p>Первоначальное лечение амфотерицином В при <i>S. leobotams</i>: Амфотерицин В 0,5-0,8 мг/кг/сутки внутривенно до прекращения лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, стабилизации состояния больного. Затем прекратить введение амфотерицина В и начать лечение флюконазолом в дозе 400 мг/сутки до полной продолжительности курса (флюконазол в дозе 200 мг внутривенно ежедневно в течение неопределенного времени)</p>	<p>Первоначальное лечение амфотерицином В при <i>S. leobotams</i>: Амфотерицин В 0,5-0,8 мг/кг/сутки внутривенно до прекращения лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, стабилизации состояния больного. Затем прекратить введение амфотерицина В и начать лечение флюконазолом в дозе 400 мг/сутки до полной продолжительности курса (флюконазол в дозе 200 мг внутривенно ежедневно в течение неопределенного времени)</p>	<p>Длинный перечень возможных возбудителей: бактерии, паразиты, грибки, вирусы, злокачественные новообразования, васкулит, и прочая этиология - см. IDCP 1: 158, 1992</p>	<p>С леоботамс - наиболее частый возбудитель у больных со СТИДом. Следует принимать во внимание также <i>H. influenzae</i>, <i>resistivans</i>, туберкулез, сифилис, вирусы, гистоплазма, коксидиоидоз. Выполнить посевы крови и определить содержание криптококкового антигена в спинномозговой жидкости и сыворотке. При наличии антигена или положительном мазке с окраской тушью - лечить. Риск <i>L. monocytogenes</i> повышается более чем в 60 раз, у 1/4 проявляется менингит (CID 17: 224, 1993)</p>	<p>Первоначальное лечение амфотерицином В при <i>S. leobotams</i>: Амфотерицин В 0,5-0,8 мг/кг/сутки внутривенно до прекращения лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, стабилизации состояния больного. Затем прекратить введение амфотерицина В и начать лечение флюконазолом в дозе 400 мг/сутки до полной продолжительности курса (флюконазол в дозе 200 мг внутривенно ежедневно в течение неопределенного времени)</p>	<p>Первоначальное лечение амфотерицином В при <i>S. leobotams</i>: Амфотерицин В 0,5-0,8 мг/кг/сутки внутривенно до прекращения лихорадки, головной боли, тошноты, рвоты, стабилизации состояния больного. Затем прекратить введение амфотерицина В и начать лечение флюконазолом в дозе 400 мг/сутки до полной продолжительности курса (флюконазол в дозе 200 мг внутривенно ежедневно в течение неопределенного времени)</p>	<p>Резистентные <i>S. pneumoniae</i>: распределение по чувствительности к пенициллину на группы: восприимчивы (МИК <0,1-1,0 мкг/мл), и резистентные (МИК ≥ 2 мкг/мл), и резистентные (МИК ≥ 2 мкг/мл), и резистентные (МИК ≥ 2 мкг/мл). Отмечается значительная географическая вариабельность степени и распространенности резистентности. По недавнему обзору, проведенному в 30 центрах в ноябре 1994 г. по апрелю 1995 г., 14% штаммов имели промежуточную чувствительность, 9,5% - значительную резистентность к цефотаксиму / цефтриаксону составили 3-5%. К рифамицину резистентность встречалась редко (0,5%), ванкомицину - не встречалась (AAC 40: 1208, 1996). В странах с очень низкой распространенностью пенициллин-резистентных <i>S. pneumoniae</i> (например, Великобритания, Дания, Бельгия) целесообразно внутривенное введение пенициллина G в качестве первоначальной эмпирической терапии, если возбудитель при микроскопии спинномозговой жидкости с окраской по Граму похож на пневмококки</p>

ЭНЦЕФАЛИТ

L.A.Wilson. Encephalitis.

In: Handbook of current diagnosis and treatment (eds.: R.Pounder, M.Hamilton),
Churchill Livingstone & Current Medicine, 1995

Диагноз

Симптомы

Головная боль, нарушения поведения, лихорадка, светобоязнь, сонливость
Спутанность сознания, кома, судороги – при прогрессировании

Проявления

Сонливость, спутанность сознания, раздражительность, кома
Ригидность шеи – вследствие сочетания с воспалением мозговых оболочек (может отсутствовать)
Отсутствующие очаговые полушарные проявления: гемипарез и дисфазия, свидетельствуют о вероятном энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса
Атаксия, нистагм, миоклонус, непроизвольные движения, разгибательный подошвенный рефлекс

Исследования

Компьютерная томография и магниторезонансная томография мозга: помогают исключить другие причины и могут обнаружить набухание мозга. Очаговое поражение нижних отделов височной доли и орбитальных отделов лобной доли вирусом простого герпеса может проявиться на обычной компьютерной томограмме головы лишь через несколько дней, но при томографии с усилением обнаруживается раньше.

Анализ спинномозговой жидкости: Давление спинномозговой жидкости может быть повышено. Обычно обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение концентрации белка, нормальная концентрация глюкозы. Определение четырехкратного повышения титра специфических вирусных антител помогает только при ретроспективном анализе. Ранней специфической диагностике помогают методы ELISA и ген-амплификация с полимеразо-цепевой реакцией.

ЭЭГ: обнаруживает распространенную медленную активность с диффузными нарушениями в мозге и может выявить периодические комплексы над височной областью при энцефалите, вызванной вирусом простого герпеса

Осложнения

Судороги: возникают у многих больных и требуют тщательного лечения
Отек мозга: может привести к смертельному исходу и требует неотложных мер к снижению внутричерепного давления

Дифференциальный диагноз

Менингит: бактериальный, туберкулезный, грибковый, вирусный

Острый рассеянный энцефаломиелит

Токсическая энцефалопатия при системной инфекции

Метаболическая энцефалопатия: обычно отсутствие лихорадки, головной боли или нарушений в спинномозговой жидкости

Абсцесс мозга, эмпиема, субдуральная гематома, другие объемные процессы

Этиология

➤ Вирусная инвазия в мозг вызывает воспалительную реакцию различной выраженности, сопровождающуюся скоплением лимфоцитов и других мононуклеарных клеток вокруг сосудов, деструкцией нервных клеток и глии; возможен геморрагический инсульт

Эпидемиология

➤ Самая частая причина спорадического энцефалита – вирус простого герпеса

➤ Другие вирусы герпеса, в частности герпес зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра – частые причины, особенно при нарушенном иммунитете, например у больных, перенесших трансплантацию, и при СПИДе.

➤ Арбовирусный энцефалит развивается в зонах, где москиты кусают людей

➤ Частота паротитного энцефалита и подострого склерозирующего энцефалита снизилась с внедрением прививок. Последний является прогрессирующим поздним осложнением коревой инфекции

➤ Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, часто встречается у больных СПИДом и обусловлена вирусом полиомы человека, осложняя иммунную недостаточность

➤ ВИЧ может вызвать менингоэнцефалит при сероконверсии, а позже – медленно прогрессирующую деменцию

Лечение

Фармакологическое лечение

- Против многих вирусов, вызывающих энцефалит, нет эффективного лечения; часто конкретный вирус-возбудитель не может быть идентифицирован
- Судороги требуют немедленного противосудорожного лечения, чтобы избежать развития разрушительных последствий их продолжения и повторения
- Полная поддерживающая терапия необходима для обратного развития заболевания и хорошего исхода
- Раннее начало внутривенного введения ацикловира снижает смертность и дальнейшую заболеваемость при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса; лечение не следует откладывать до получения результатов биопсии мозга, которая редко бывает результативной

Дозировка: Ацикловир 10 мг/кг внутривенно инфузионно каждые 8 часов в течение 10 дней (взрослым)
500 мг/м² каждые 8 часов (детям 3 мес. – 12 лет)

- Противопоказания: Гиперчувствительность
- Особенности: При нарушении функции почек необходимо снижение дозы
- Взаимодействия: Возможно взаимодействие с зидовудином
- Побочные эффекты: Обычно отсутствуют
- Ганцикловир может оказаться полезным, если вероятным возбудителем является цитомегаловирус
- При применении зидовудина отмечено улучшение вызванной ВИЧ энцефалопатии

Цели лечения

Лечение энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса

Предотвращение рецидивирования судорог

Снижение повышенного внутричерепного давления

Обеспечение оптимальной реабилитации при необходимости

Другие лечебные меры

Искусственная вентиляция легких, маннитол, дексаметазон при отеке мозга

Поддержание баланса жидкости, питание, обеспечение проходимости дыхательных путей

Прогноз

➤ Исход зависит от конкретного возбудителя, от возраста пациента, сопутствующих исходных заболеваний

➤ Смертельный исход и тяжелые инвалидизирующие последствия часты при запоздалой диагностике и лечении энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса

Последующее наблюдение и лечение

➤ Специализированная неврологическая реабилитация может быть важна для больных с инвалидизирующими последствиями заболевания

Основные источники литературы

Aurelius E. et al.: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Lancet 1991, 337: 189-192

Whitley RJ: Viral encephalitis. N Engl J Med 1990, 323: 242-250

ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

В. Окнин

Русский медицинский журнал, Т. 6. №13

Диагностика вирусных инфекций центральной нервной системы (ЦНС) часто затруднительна, так как рутинные лабораторные методы (культивирование вирусов и серологические реакции) не дают удовлетворительных результатов. Данные методы являются ретроспективными и не влияют на лечение конкретного больного. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с ее скоростью и высокой чувствительностью обладает большим потенциалом для диагностики инфекций ЦНС. Однако клиническая оценка с помощью ПЦР затруднительна из-за отсутствия удовлетворительного теста сравнения – “золотого стандарта”.

Цель работы – определить точность ПЦР цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при диагностике вирусных инфекций ЦНС.

Авторы исследовали с помощью ПЦР образцы ЦСЖ на наличие вирусов, связанных с инфекциями ЦНС в Великобритании: энтеровируса, вируса простого герпеса, ветряной оспы – опоясывающего лишая, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, герпеса типа 6, эпидемического паротита, кори и аденовируса. Наиболее часто выявлялись энтеровирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр и ветряной оспы – опоясывающего лишая, поэтому после изучения первых 200 образцов ЦСЖ все последующие анализировали только на данные четыре вируса. Собраны клинические и лабораторные данные о 410 пациентах больниц Оксфорда, разделенных на четыре группы по степени вероятности наличия вирусной инфекции ЦНС: определенное ($n = 12$); вероятное ($n = 51$); возможное ($n = 7$); отсутствие вирусной инфекции ЦНС ($n = 340$). В оксфордской когорте вирусная ДНК или РНК выявлена методом ПЦР у 22 (5,4%) больных: у 8 – энтеровирус, у 3 – вирус простого герпеса типа 2, у 3 – вирус ветряной оспы – опоясывающего лишая, у 3 – вирус Эпштейна – Барр, у 2 – вирус простого герпеса типа 1, у 1 –

цитомегаловирус, у 1 – JC-вирус. В подгруппе определенной вирусной инфекции ЦНС положительный результат ПЦР получен у 10 (83%) из 12 больных, во второй подгруппе – у 10 (20%) из 51, в третьей – ни у кого и в четвертой – у 2 из 340. Для идентификации клинических факторов, независимо связанных с положительным результатом ПЦР, применен регрессионный анализ, показавший, что лихорадка, вирусспецифическая сыпь и содержание лейкоцитов в ЦСЖ от 5 в 1 мкл независимо указывают на положительный результат ПЦР. С менингизмом, головной болью, спутанностью сознания, приступами эпилепсии, очаговой неврологической симптоматикой достоверной связи не выявлено.

Всего было исследовано 2233 образца ЦСЖ 2162 больных. Положительный результат ПЦР получен у 143 (6,6%) больных. У 77 больных выявлены энтеровирусы, у 20 – вирус простого герпеса типа 1, у 16 – вирус ветряной оспы – опоясывающего лишая, у 11 – вирус Эпштейна – Барр, у 7 – нетипичный вирус простого герпеса, у 6 – вирус простого герпеса типа 2, у 3 – цитомегаловирус.

Авторы делают **вывод**, что вероятность определенного диагноза вирусной инфекции ЦНС у больного с положительным результатом ПЦР в 88 раз выше, чем у больного с отрицательным результатом. Отрицательный результат ПЦР может быть использован с умеренной степенью доверия для исключения диагноза вирусной инфекции ЦНС. Авторы полагают, что ПЦР станет первичным тестом диагностики менингита и энцефалита вирусной этиологии.

Литература:

Jeffery JKM, Read SJ, Peto TEA, Mayon-White RT, Bangham CRM. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997; 349: 313–7

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

О. Хабиб

Русский медицинский журнал, т. 5, №7

Неврологические осложнения (НО) ВИЧ-инфекции могут быть как вызваны самим ретровирусом, так и обусловлены дисфункцией иммунной системы. Речь идет не только об известных оппортунистических инфекциях, поражающих мозг [токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия и криптококковый менингит], но также и о комплексной СПИД-деменции, вызываемой самим ВИЧ, и поражении периферической нервной системы, например генерализованной нейропатии. В статье приводятся основные патогенетические механизмы этих заболеваний и соответствующие им на практике диагнозы.

Классификация. Предлагаются две взаимодополняющие классификации: патогенетическая и топическая.

Патогенетическая классификация:

Нарушение иммунорегуляции

Аутоиммунные заболевания (ранняя и средняя стадии ВИЧ-инфекции): острый энцефалит, нейропатии; подострые и хронические идиопатические демиелинизирующие нейропатии; SD-подобные заболевания.

Обусловленные иммуносупрессией оппортунистические инфекции/неоплазии (поздняя стадия ВИЧ-инфекции): церебральный токсоплазмоз; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); первичная лимфома (ПЛ) ЦНС; цитомегаловирусные энцефалиты, полирадикулоневриты, множественные мононевриты.

Заболевания, вызванные ВИЧ: комплексная СПИД-деменция; дистальная сенсорная полинейропатия.

Вторичные состояния

Метаболические/токсические: гипоксические энцефалопатии; передозировка наркотиков; нуклеозидные нейропатии; зидовудиновые нейропатии.

Психические расстройства: реактивный психоз, депрессия.

В топической классификации перечисляются поражения, характерные для различных отделов ЦНС (оболочки, головной и спинной мозг) и периферической нервной системы (нервные окончания и корешки, мышцы).

НО ВИЧ-инфекции определяются степенью повреждения иммунной системы: на ранних стадиях аутоиммунными реакциями, на поздних – дефицитом клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов CD4 и макрофагов),

токсическими осложнениями в связи с приемом лекарств, метаболическими расстройствами, выработкой цитокинов.

Cryptococcus neoformans вызывает менингит (субарахноидальное пространство хорошая среда для роста грибов). *Toxoplasma gondii* поражает серое вещество, образуя гематогенные абсцессы в диссептальных отделах и коре. Вирус JS, вызывающий ПМЛ, поражает олигодендроциты, являясь причиной демиелинизации белого вещества. Различные патогены имеют свои мишени в ЦНС и наносят характерные повреждения; анатомическая локализация возникающих вследствие этого заболеваний, равно как и их симптоматика, предсказуема.

Заболевания ЦНС в большинстве случаев появляются в поздней стадии. Энцефалопатия в начальной стадии острой ВИЧ-инфекции напоминает постинфекционные аутоиммунные заболевания, и причина ее пока неясна. Второй тип предположительно аутоиммунного поражения мозга, напоминающего рассеянный склероз, как патологически, так и по реакции на лечение кортикостероидами описан как средняя фаза системной ВИЧ-инфекции. Но эти заболевания редки. С прогрессированием иммуносупрессии и снижением числа лимфоцитов CD4 резко возрастает количество НО. С учетом анатомии неврологических дефицитов и симптоматики выделены следующие группы: 1) головная боль (ГБ) или менингеальные симптомы; 2) очаговые симптомы; 3) не локализованная церебральная/моторная дисфункция; 4) миелопатия

Головная боль. При отсутствии явных очаговых симптомов ГБ может свидетельствовать о наличии очагового/множественного мелкоочагового паренхиматозного поражения в «немой» зоне. При отсутствии таких поражений ГБ чаще всего либо обусловлена менингитом, либо является так называемой ВИЧ-ГБ. Основным возбудителем менингита является *S. neoformans*, неврологическая симптоматика может быть минимальной, доминируют недомогание, повышенная температура, ГБ. В ликворе могут отмечаться нормальный уровень глюкозы, слегка повышенное количество белка, небольшой плеоцитоз. Поэтому необходимо прицельно искать в ликворе либо криптококков, либо антиген.

Предполагают, что причиной второго типа менингита – асептического – является ВИЧ. Течение острое или хроническое, основной симптом – ГБ, иногда явления менингизма. Характерен мононуклеарный плеоцитоз, в ликворе обнаруживают 20 и более клеток в 1 мл у больных

со сниженным количеством лимфоцитов CD4. Причина ВИЧ-ГБ не совсем ясна. В некоторых случаях ГБ является индикатором общей инфекции, иногда вызвана цитокинами, действующими на сосуды и другие чувствительные краниальные структуры. Причиной менингита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции могут быть и микобактерии туберкулеза.

Очаговые поражения ЦНС. Чаще всего наблюдаются церебральный токсоплазмоз, ПЛ ЦНС, ПМЛ. Клиническая симптоматика, данные компьютерной томографии (КТ), а также результаты пробного лечения и биопсии мозга позволяют быстро и точно поставить диагноз токсоплазмоза и ПЛ ЦНС. Для всех трех состояний характерны симптомы поражения полушарий (гемипарез, афазия, апраксия, гемианестезия, гомонимная гемианопсия) и нехарактерны поражения ствола и мозжечка. Для токсоплазмоза характерно быстрое развитие поражений - в течение нескольких дней от начала заболевания, ПМЛ развивается медленно, в течение нескольких недель, лимфома занимает промежуточное положение. Церебральный токсоплазмоз протекает с нарушениями сознания, высокой температурой, ГБ; иногда картина генерализованного энцефалита маскирует очаговые симптомы. На компьютерной томограмме у больных токсоплазмозом и ПЛ определяются очаговые поражения, окруженные зоной отека. Характерно контрастное усиление - более четкое в виде кольца при токсоплазмозе и более диффузное при лимфоме. При токсоплазмозе абсцессы обычно обнаруживают в сером веществе дизэнцефальной области и коры, лимфома поражает глубинные отделы мозга - чаще всего прилежащее к желудочку белое вещество. При ПМЛ очаги поражения не похожи на таковые при токсоплазмозе или лимфоме, их обнаруживают в подкорковом белом веществе, более четкие изображения получают посредством ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), очаги определяются в T1-, и в T2-режимах (в отличие от СПИД-деменции, при которой пораженные подкорковые волокна определяются только в T2-режиме). Обнаруженные с помощью КТ/ЯМР изменения соответствуют имеющемуся очаговому неврологическому дефициту (при СПИД-деменции такого соответствия не наблюдают).

Другими возможными причинами очаговых поражений на поздних стадиях ВИЧ-инфекции могут быть цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, туберкулезные абсцессы мозга, демиелинизация или васкулит, вызванные вирусом Herpes zoster. Диагноз уточняют с помощью биопсии мозга или по характеру поражений в других органах (легкие, кровь).

Неочаговые поражения ЦНС. Метаболические и токсические энцефалопатии, микроваскулярные поражения при сепсисе и ДВС, диссеминированные микроинфекции (энцефалитиды, чаще всего ЦМВ), энцефалитическая форма токсоплазмоза с множеством микроскопических повреждений, а также криптококковый менингит могут протекать с нарушением сознания. Легкая инфекция ЦМВ с образованием микроглиальных узелков и случайные ЦМВ-включения, обнаруживаемые на аутопсиях, обычно не дают клинической симптоматики. Поставить диагноз трудно, так как клинические симптомы и данные КТ неспецифичны. Ключом к диагнозу может быть низкая сывороточная концентрация натрия.

Комплексная СПИД-деменция и ВИЧ-инфекция ЦНС. Этот синдром еще называется ВИЧ-1-ассоциированным когнитивно-моторным комплексом. Подкорковая деменция сопровождается скованностью, расстройством когнитивных функций и моторного контроля. Вначале больные испытывают затруднения с концентрацией и скоростью мышления, вербализацией, жалуются на забывчивость, теряют мысль на середине при чтении. Моторные нарушения выявляются только при замедлении движений конечностей и глаз. В дальнейшем нарастает психомоторная деградация, усугубляется расстройство моторных (тетрапарез, патологические рефлексы) и когнитивных функций. Спастически-атактическому нарушению походки и гиперрефлексии гистологически соответствует вакуолярная миелопатия. На этой стадии при ЯМР-исследовании практически всегда отмечают атрофию мозга и диффузное/мелкоочаговое поражение белого вещества и базальных ядер. В ликворе определяется повышенная концентрация суррогатных маркеров активации иммунной системы, включая b2-микроглобулин и неоптерин. Повышенная концентрация этих маркеров в ликворе не патогномонична для СПИД-деменции, поскольку наблюдается и при оппортунистических инфекциях, и при ПЛ, но при отсутствии этих состояний считается признаком СПИД-деменции.

Эпидемиология. Комплексная СПИД-деменция развивается на поздних стадиях инфекции ВИЧ-1 на фоне выраженной иммуносупрессии. По проспективным данным многоцентрового когортного исследования, после 5-летнего периода заболеваемость СПИД-деменцией составляет 7,3 на 100 человеко-лет, если количество клеток CD4 не превышает 100, 3 на 100 человеко-лет, если число клеток CD4 составляет 101 - 200, и 0,5 на 100 человеко-лет, если число клеток CD4 - 500 и более.

Наличие СПИД-деменции предвещает скорый летальный исход: по данным клинических исследований, смертность среди 97 больных СПИДом II - IV стадии за 6 мес составила 67%, что почти в 3 раза превышает смертность при пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*. **Патогенез.** Уже на ранних стадиях системной ВИЧ-инфекции головной мозг, мягкие оболочки подвергаются воздействию вируса, что сопровождается иммунным ответом в пределах головного мозга. И вирусная агрессия, и иммунные реакции являются метастатическими, так как представляют собой транслокацию инфицированных вирусом клеток организма и иммунных клеток из системной циркуляции в мозг. Последующее развитие событий определяется двумя факторами: 1) эффективностью иммунной защиты, т.е. степенью подавления репликации вируса в пределах головного мозга (СПИД-деменция и ВИЧ-энцефалит развиваются далеко не у всех больных с высокой вирусемией); 2) появлением тропных к макрофагам генетических вариантов вируса (хорошая репликация в макрофагах и родственных клетках и плохая - в клетках лимфоцитарного ряда). Возможно, что в развитии поражений мозга играет роль и специфическая адаптация вируса к макрофагам и микроглии мозга. Это наблюдение соответствует гистологическим находкам: продуктивное воспаление захватывает в основном макрофаги и микроглию, приводя к полиядерно-клеточному энцефалиту. ВИЧ поражает также астроциты (при этом выделяется продукт регуляторного гена *nef*, а не продукт структурного гена или новое поколение вирусов), эндотелиальные клетки и нейроны. Предполагают, что инфицирование макрофагов и микроглии включает иммунопатологические процессы, так или иначе обуславливающие нейротоксический эффект. Токсичностью обладают наружный гликопротеин ВИЧ *gp120*, продукты регуляторных генов *nef* и *tat*. Иммунные реакции на вирус (особенно неэффективные) могут тоже активировать продукцию нейротоксинов. Оба вида токсичности - врожденная и приобретенная - постоянно активируются цитокинами, которые в свою очередь тоже включают различные нейродегенеративные механизмы (N-метил-D-аспартат-рецепторы, продукцию окиси азота и др.). **Лечение.** С учетом патогенеза СПИД-деменции основными направлениями являются: 1) антивирусная терапия как способ вторичной профилактики и лечения; 2) лечение токсических проявлений.

Серией исследований доказано, что зидовудин можно использовать и как терапевтическое, и как профилактическое средство у больных СПИД-деменцией и ВИЧ-1-инфекцией головного мозга. Вопрос оптимальной дозировки остается открытым, так как только в одном проспективном исследовании высокие дозы (1000 и 2000 мг в день) оказались эффективнее плацебо (функциональное улучшение) при лечении симптоматической СПИД-деменции.

Эффективность других нуклеозидных препаратов, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и других противовирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции мозга должным образом не проверена.

Таким образом, у клиницистов нет четких руководств для лечения больных, резистентных или не толерантных к зидовудину. Вспомогательное лечение с целью ослабления токсических проявлений и дисфункции подразделено на три вида: а) иммуносупрессия при иммунопатологических реакциях; б) использование нейротропных; в) компенсаторное воздействие на нейронные системы. Эти стратегии сейчас проверяются в клинических испытаниях.

Нейромышечные осложнения вызываются теми же патогенетическими механизмами. Заболевание периферической нервной системы - подострое или хроническое демиелинизирующее нейропатии - возникает в основном вследствие аутоиммунных нарушений. Эти нейропатии чаще всего развиваются в клинически латентную стадию и похожи на обычные, хотя количество клеток в ликворе выше и восстановление после лечения менее успешное.

Лечение - то же: кортикостероиды, переливание плазмы, внутривенное введение глобулинов. Поражение нейромышечной системы оппортунистическими инфекциями нехарактерно, исключение составляет ЦМВ, вызывающий подострую прогрессирующую восходящую (от люмбосакрального уровня) полирадикулопатию с выраженным болевым синдромом; в ликворе выявляют плеоцитоз с патогномоничным для ЦМВ преобладанием нейтрофилов. Важна ранняя диагностика, так как своевременное лечение значительно улучшает прогноз. На ранних стадиях течение доброкачественное (аутоиммунный васкулит), на поздних - развивается тяжелый мононеврит. Наиболее частые виды нейропатии - дистальная, аксональная (преимущественно сенсорные); они могут протекать очень тяжело, сопровождаться болезненными дизестезиями при относительно сохраненных мышечной силе и проприоцептивной чувствительности.

Литература:

Price RW. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 1996;348:445-52.

ОЧЕНЬ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫЙ ТЕКСТ ВЫСТУПЛЕНИЯ ПЕРЕД ВЫПУСКНИКАМИ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ ПРИ ПРИЕМЕ ИХ В ИНТЕРНАТУРУ

(Утвержден Минздравом)

Первоисточник и первоначальное название затерялись в народе. Имя автора сохранено: И.Полонецкий

Дорогие коллеги!

Сегодня я необычайно серьезен, ибо за несколько минут должен научить вас тому, чему вас не научили за шесть лет. Как быть врачом? Не как быть врачам, этого сейчас не знает никто, но как быть врачом, несмотря ни на что.

Выпускники мединститута делятся на две категории. Одни уже сейчас понимают, что шесть лет назад совершили трагическую ошибку, другие поймут это через пару месяцев после выпуска

Если кто-то из вас все же решится выйти на работу по специальности, его ждет совершенно новая компания, к встрече с которой нужно быть морально готовыми

Санитарки

Это существа неопределенного возраста, пола и цвета халата. Если вы не в состоянии определить возраст, пол и цвет халата, ориентируйтесь на ведро и швабру. Санитарок надо любить. Они знают о вас все, поскольку выносят за вами бутылки. Если контакт будет налажен, подробности ваших бурных дежурств останутся в тайне. Если нет – выносите бутылки сами.

Сестры

Их тоже надо любить, но только, я подчеркиваю, только как сестер. Некоторые, особенно хирурги, придерживаются иного мнения, и за это благодарные сестры обращаются к ним на ты, что раздражает, особенно в присутствии больных. Если же вам ну очень захочется расслабиться без отрыва от производства, обратитесь в другое отделение. Сестры там такие же хорошие, но зато не такие родные. И все-таки, мой вам совет: старайтесь дежурить с самыми старыми сестрами. Это избавит вас, во-первых, от искушения, а во-вторых, от работы. Опытной сестре врач первого года службы может только помешать. Если среди ночи больному вдруг понадобится помощь, сестра не разбудит вас, заботясь не столько о вашем сне, сколько о здоровье больного. И боже вас упаси делать назначения или, хуже того, определять группу крови, не посоветовавшись с сестрой. Родные и близкие покойного никогда вам этого не простят.

Врачи

Это люди, забывшие все, чему их учили в институте. И их можно понять: зачем забивать голову всяческой ерундой, когда единственное, что требуется от врача – это ведение медицинской документации. Никогда не цитируйте в их присутствии учебники, монографии и лекции. В лучшем случае вас просто не поймут, в худшем – возненавидят. Поэтому напрягите свою память и постарайтесь забыть как можно больше. Это поможет вам быстро влиться в коллектив. Врачей разрешается любить, но любить не так, как сестер. Особенно, если врач относится к противоположному полу и не противоположному возрасту. Есть несколько признаков, позволяющих различать врачей разных специальностей.

Акушер-гинеколог

У него здоровый цвет лица, крепкий сон. Все, что он вынес из института, – это призыв экзаменаторов: «Тужьтесь!». Пьет только благородные напитки. В теплой мужской компании бывает невообразимо скучен, так как наотрез отказывается говорить и пить «за баб-с». Если женщина жалуется, что ее от этих мужиков уже тошнит, неизменно отвечает: «Надо было предохраняться». После нескольких лет работы у гинекологов развивается профессиональная болезнь: сращение пальцев типа «пистолета Макарова». Это, однако, не мешает ему уверенно держать ручку, вилку и стакан. Прошу прощения, бокал. О тех, кто пользуется стаканами, речь пойдет дальше.

Терапевт

Отличается от гинеколога цветом лица, крепостью сна и большим количеством микробов. На обходах говорит много и о чем угодно, стараясь избытком слов компенсировать нехватку лекарств. Пьет мало, потому что мало приносит. Заветное желание – свернуть шею тому, кто придумал добавлять в спирт хлоргексидин и прочую отраву. Профессиональные болезни – смотри справочник терапевта.

Хирург

Продолжительность обхода – 45 секунд. Любимое выражение: «Что с него взять, кроме аппендикса». Пьет много, потому что много приносит. Когда приносит мало, орет, матерится, лезет на стенку, и пьет еще больше.

Народная примета: если врач не хочет открывать бутылку зубами, значит это стоматолог.

Завотделением

Это ваш непосредственный начальник. Любите его, если он попросит. Иначе вместо премии получите отпуск в декабре.

Главврач

В переводе на русский язык – завхоз. Последний раз видел больного лет двадцать назад и, скорее всего, остался недоволен. Выходит из кабинета только по нужде, не имеющей ничего общего с нуждами больницы. Мало кто знает его в лицо. Если вы случайно встретите незнакомого человека солидных лет в неестественно белом халате, галстуке и с отсутствующим взглядом, можете поздороваться – это он.

Профессор

Выглядит почти так же, как главврач, но отличается от него нездоровым интересом к больным. Профессор, гуляющий по институту, опасен только для студентов. Профессор, гуляющий по клинике, убежден, что умеет лечить, и примерно раз в месяц пытается это продемонстрировать. Поэтому ваша задача – не допускать его к больным. Если же обход неминуем, идите в библиотеку и ознакомьтесь с профессорскими трудами. На вопрос профессора: «Что получает больной?» четко и с выражением расскажите схему, предложенную им в 1959 году. Профессор будет счастлив и ни за что не заглянет в лист назначений. После обхода намекайте больному, что с него бутылка. И помните: единственный профессор, который никогда не ошибается, – это патологоанатом.

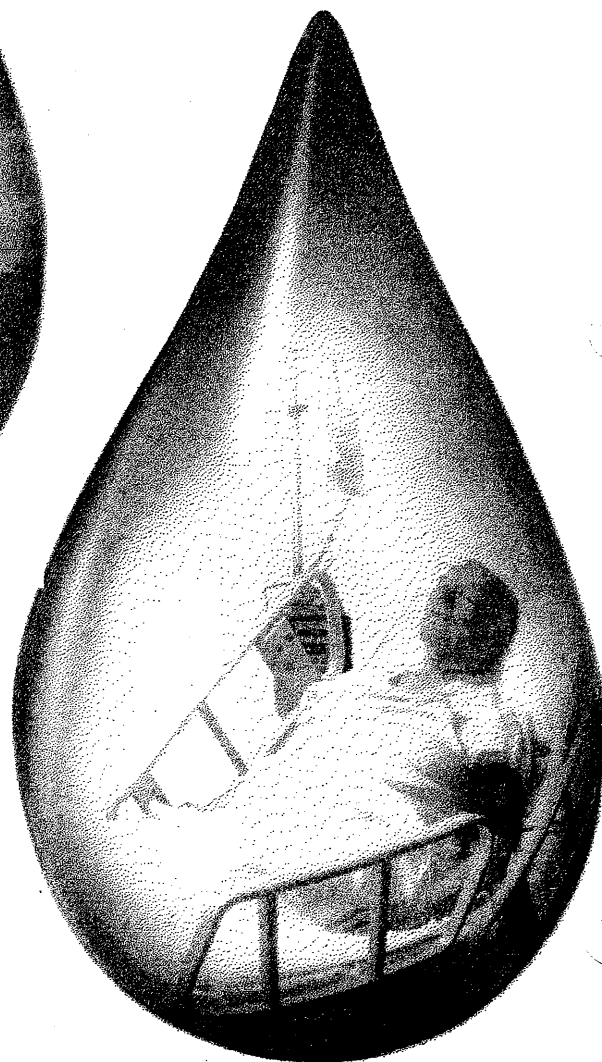
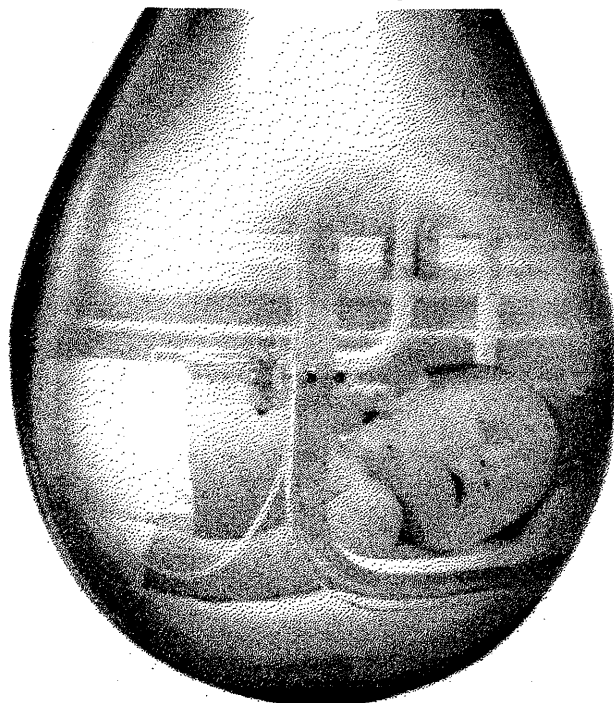
Кстати, о больных. В отличие от вас, они думают, что наша медицина бесплатная и общедоступная. Если вы попытаетесь их в этом разубедить, на вас могут пожаловаться. Поэтому лечите их бесплатно и общедоступно, и когда им это надоест, они сами проявят сознательность. Будьте готовы к любым неожиданностям. Если какая-нибудь старушка скажет, что она вас узнала, что именно вы лечили ее пятнадцать лет назад, сразу соглашайтесь. Тогда больные решат, что врач, во-первых, опытный – как-никак пятнадцать лет, а во-вторых, хороший, раз бабушка жива. Некоторые несознательные пациенты позволяют себе высказывания типа «Вам за это деньги платят». Отвечайте им так: «Если, по-вашему, это деньги, то по-моему, вы уже здоровы». Действует безотказно.

Зарплата

Это то, на что в принципе невозможно прожить и что никогда не платят по двадцатым и пятым числам. Если до вас дошли слухи, что кто-то получил ее в срок, можете не сомневаться – это главврач, его замы и главный бухгалтер. Некоторые говорят: «Как нам платят, так мы и будем работать» и ошибаются. Если вы будете работать хорошо, вам могут предложить взятку. Взятка отличается от зарплаты тем, что ее много, за нее не надо расписываться, и она не облагается налогами. Не лишайте возможности больного вознаградить вас за труды. В противном случае пойдут слухи о вашей бескорыстности, и вам никто никогда ничего не даст. Многие сначала не знают, как себя вести. Мой совет – спросите у дающего: «А сестрам заплатили?» Этим вы очистите свою девственно чистую совесть и заслужите любовь сестер. И учтите: некоторым больным дать взятку труднее, чем вам – ее принять. Краснея и потея, они так и вертятся вокруг вас, пытаются незаметно засунуть конвертик в ваш карман. Для облегчения процесса найдите на халат дополнительные карманы в самых доступных для больного местах. А если вас смущает слово «взятка», называйте ее «премия». Это помогает.

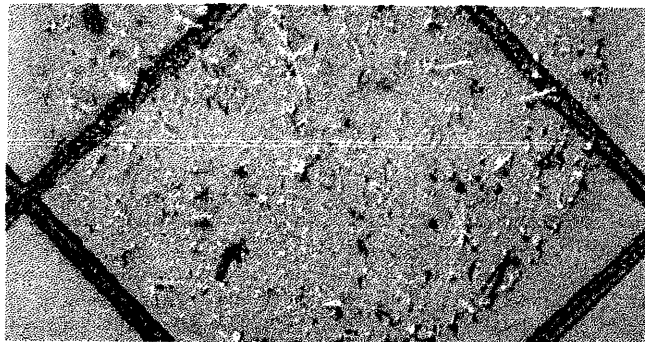
И последнее. **Что такое медицина?** Медицина – это школа бизнеса. Как только человек становится хорошим врачом, он тут же бежит что-то продавать. Как же определить этот переходный момент? Вам поможет еще одна примета. Если однажды вы воскликнете: «Будь проклят тот момент, когда я сел за баранку этого плысоса!», – значит, вы уже состоялись как врач. Успехов вам в вашем нелегком труде!

Ваши пациенты уязвимы:
Могут ли генерики цефотаксима
обеспечить те же гарантии,
что и Клафоран® ?

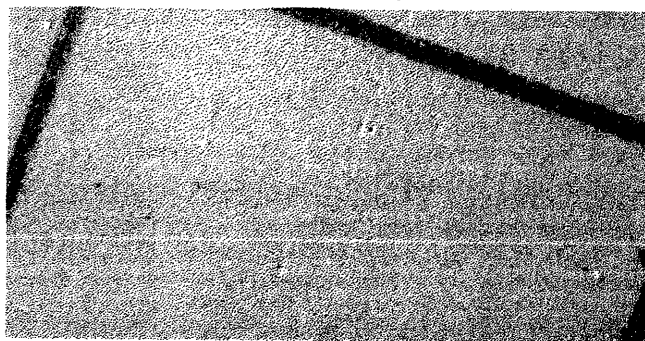


Исследование наличия посторонних включений
в соответствии с требованиями USP XXIII
(микрофотографии):

(1) Генерический цефотаксим (Alkem Laboratories Ltd, India)



(2) Клафоран (Aventis, France-Germany)



Клафоран® -
разумный выбор

- Watterich U., Mutschler E. Quality of cefotaxim sodium preparations. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1995; 45 (1): 74-80
- USP XXIII - National Formulary 18, Rockville, Md: US Pharmacopoeia; 1995 (suppl. 1-6)
- European Pharmacopoeia

Оригинальный
Клафоран
Цефотаксим
Гарантия качества