

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дикального окислення здатні руйнувати пріони в ділянці повторюваних октапептидних амінокислот за наявності міді і лужного рН середовища.

На превеликий жаль, ця стаття створена на основі праць зарубіжних колег. Адже вітчизняних практичних досліджень, крім теоретичних, майже немає. Чи потрібно нам це? Так. Використання продуктів тваринного походження в харчовій, фармацевтичній, косметичній промисловостях – прямий шлях до контакту з патогенними пріонами, а ми від цього не захищені. Вивчення пріонів допоможе відповісти на нові запитання, спонукає переглянути старі аксіоми, відкриє нові горизонти розвитку вітчизняної науки, дасть нам можливість довести свій неабиякий науковий потенціал, заставить прислухатися до нашої думки інших держав-гігантів. Зараз лише створюються лабораторії для вивчення пріонів. Але чи будуть вони функціонувати? Наприклад, у Німеччині, для фінансування таких досліджень, щорічно витрачаються кошти, які в декілька разів перевищують бюджет України. Зрозуміло одне – нація, яка є здоровою і впевненою у своїй безпеці, зокрема з медичної точки зору, – це запорука успішного розвитку і становлення нашої держави на найвищому рівні. Наше майбутнє – у наших руках.

Література

1. Завалишин І.А. Прионові захворювання людини: огляд // Журн. неврології та психіатрії. – 1998. – Т. 98, № 1. – С. 61-66.

2. Borchelt D.R., Scott M., Taraboulos A. et al. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cell // J. Cell. Biol. – 1990. – V. 10, N 3. – P. 743-752.

3. Prusiner S.B. Prions // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95, N 23. – P. 13363-13383.

4. Шлопов В.Г. Прионові захворювання – медико-біологічна проблема XXI століття. – Донецьк: Лебідь, 1998. – 120 с.

5. Зуев В.А., Завалишин І.А., Ройхель В.М. Прионові захворювання людини та тварин: посібник для лікарів. – М.: Медицина, 1999. – 196 с.

6. Prusiner S.B. The prion diseases // Sci. Am. – 1995. – V. 272. – P. 48-57.

7. Giese A., Kretzschmar H.A. Curr Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – V. 253. – P. 203-217.

8. http://www.rusbiotech.ru/investor/razrabotki/23_10_2002.php

9. Наука і техніка 11.12.00. http://dwelle.de/russian/archiv_2/w111200.html.

10. Сажок Р.А., Кролевецкая Н.М. Губчатая энцефалопатія великого рогатого скоту, її зв'язок з захворюваннями людей // Мед. весті. – 1997. – № 3. – С. 4-5.

11. Амнотрофічний лейкоспонгіоз / В.І. Вотяков, І.І. Протас, М.К. Недзведь, Н.Д. Коломиец. – Мінськ: Беларусь, 1990. – 127 с.

12. Завалишин І.А., Гулевська Т.С., Пірадов М.А. Патологія головного мозку при хворобі Крейтцфельда-Якоба // Журн. неврології та психіатрії. – 2000. – № 8. – С. 42-44.

13. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies // Engl. Med. – 1996. – V. 335. – P. 924-930.

14. Wright O. Nobel pioneer gave CJD new lease of life // Times newspaper Ltd – 14 August 2001.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 616.981.232-001.36-08-035

Ж.О. Ребенок

МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ ІНФЕКЦІЙНО-ТОКСИЧНИМ ШОКОМ: ПЕНІЦИЛІН ЧИ ЛЕВОМІЦЕТИН?

Республіканський науково-практичний центр гігієни, м. Мінськ (Білорусь)

Хоча менінгококова інфекція (МІ) повинна бути віднесена до керованих інфекцій, за рівнем захворюваності вона зберігає досить високу актуальність як через антигенну недостатність вакцин (тільки проти серогруп А – Росія, В – Куба, А і С – Франція, А, С, V, W135N – США, тоді як серогруп

Neisseria meningitidis не менше 12 (А, В, С, Х, Y, Z, 29E, 135W, Н, І, К, L), не рахуючи поліаглютинабельних і неаглютинабельних сероварів), так і недоліки в організації вакцинації (рівня щепленості). Генералізовані й летальні форми МІ, особливо у дітей перших 3 років життя, здатні викликати не

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

тільки «епідемічні», але й «спорадичні» серовари менінгокока, тобто ті, проти яких вакцини не виробляються, отже, навіть при суворій календарній вакцинації невідкладна етіотропна терапія МІ актуальності не втрачає. Але саме в питанні вживання антибіотиків при найбільш небезпечній формі МІ – менінгококцемії з інфекційно-токсичним шоком (МІ-ІТШ) – найгострішому менінгококовому сепсису [1] – досі немає повної ясності.

Найпоширенішою є відмова від пеніциліну при МІ-шоці на користь левоміцетину. Вказана думка потрапила в методичні рекомендації і керівництва й стала традиційною: «Вживання пеніциліну, особливо в масивних дозах – 32-40 млн ОД на добу, призводить до різкого погіршення стану хворих за рахунок поглиблення шоку і є тактично помилковим» [2]; «Найбільший ефект має пеніцилін з чіткою бактерицидною дією на менінгокок. Лікування пеніциліном може поглибити явища шоку. Не рекомендується призначати й інші бактерицидні препарати через можливість посилення ендотоксичних реакцій. Значно слабшу бактерицидну дію на менінгокок має левоміцетин у разі застосування звичайних терапевтичних доз. Тому йому віддають перевагу» [3].

Проте традиційні уявлення, якщо вони не ґрунтуються на доказових фактах, як відомо, не обов'язково істинні.

Загальновідомо, що на фоні пеніцилінотерапії МІ-ІТШ можуть спостерігатися посилення найнебезпечніших проявів хвороби з можливим летальним вислідом. Для пояснення вказаного явища використовується посилення на реакцію Яриша-Гексгеймера, яка проявляється у частини хворих на сифіліс і Лайм-бореліоз (при останньому у 5-25 %) появою гарячки, ознобу, болю голови, міалгій, еритематозного висипу в межах 24 год після призначення пеніцилінотерапії [4]. Оскільки іншого пояснення реакції Яриша-Гексгеймера, крім ймовірного спірохетолізу під впливом пеніциліну з посиленням вивільненням ліпополісахариду бактерійної стінки (ендотоксинів) не було, саме це пояснення стало загальноприйнятним. Хоча реакція Яриша-Гексгеймера надалі стала називатися ендотоксичним кризом, прямих доказів її розвитку під впливом індукованої пеніциліном ендотоксинемії представлено не було.

Методом аналогії вказана реакція, спостережувана при спірохетозах, стала використовуватися для пояснення явищ загострення МІ-ІТШ при пеніцилінотерапії, тобто розвитку ендотоксичного кризу під впливом пеніциліну. Оскільки МІ-ІТШ

залишати без антибіотикотерапії не можна, бактерицидний пеніцилін здавалося б логічним замінити бактериостатичним левоміцетином, щоб таким шляхом зменшити бактериоліз менінгокока й уникнути ендотоксичного кризу (хоча саме бактериоліз, тобто загибель менінгокока – неодмінна умова одужання від МІ).

Особлива складність ситуації полягає в тому, що: а) потенційна здатність антибіотиків посилювати виділення ендотоксину грам-негативними бактеріями сумнівів не викликає; б) при пеніцилінотерапії загострення явищ МІ-ІТШ спостерігаються достовірно.

Звідси «робилося припущення, що антибіотикотерапія може загострювати симптоми мікробного сепсису». Але останні вичерпні огляди не знаходять доказу того, чи відіграють індуковані антибіотиками ендотоксини важливу роль у патогенезі цього клінічного синдрому» [5].

Логіка, як відомо, не достатньо надійний інструмент, оскільки цілком залежить від початкової точки зору, яка може змінюватися.

Насправді ж:

1. Левоміцетин – бактериостатичний антибіотик за визначенням – на менінгокок, пневмокок і гемофільну паличку діє бактерицидно! [2].

2. Пеніцилінотерапія МІ-ІТШ супроводжується не тільки погіршенням, але й поліпшенням з одужанням навіть при III стадії шоку. Такі ж результати, тобто поліпшення або погіршення з летальним вислідом, простежуються і при левоміцетинотерапії МІ-ІТШ.

Наводимо наші спостереження.

1. Хвора М., 27 років (медична карта стаціонарного хворого № 1337, інфекційна лікарня, м. Мінськ). Госпіталізована 8.04.99 р. з діагнозом «Менінгококова інфекція, менінгококцемія». Виписана 23.04.99 р. з одужанням.

Захворіла 7.04.99 р.: гарячка, погане самопочуття, геморагічний висип. Під час госпіталізації загальний стан украй тяжкий, притомна, слабкість до прострації, різка блідість з ціанотичним відтінком, м'язові болі, температура тіла 36,0 °С, пульс 88 за 1 хв, АТ не визначається, ЧД 186 за 1 хв, рідкі випороження 2 рази на добу, на шкірі рясний геморагічний висип з некрозами в центрі найкрупніших елементів. Пульс на а. radialis ледве промацується.

Діагноз: менінгококова інфекція, менінгококцемія, інфекційно-токсичний шок, III стадія.

Стан залишався вкрай тяжким до 14³⁰ 9.04.99 р. АТ 80/55 мм рт. ст., 9.04. о 10⁰⁰ АТ 80/40 мм рт. ст., але о 14³⁰ АТ 105/60 мм рт. ст. У крові 8.04. диплококи поза- і внутрішньоклітинно.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Лікування: Пеніцилін 2 млн ОД 6 разів/д., внутрішньом'язово перші доби, далі по 3 млн ОД 8 разів/д. протягом 5 діб. Надалі повне одужання.

2. Хвора Г., 6 років (медична карта стаціонарного хворого № 1418, інфекційна лікарня, м. Мінськ). Госпіталізована 10.03.89 р. о 5 год. Діагноз під час госпіталізації: «менінгококова інфекція, менінгококцемія». Померла о 8³⁰ 10.03.89 р.

Захворіла 9.03.89 р. о 13 год: гарячка 38,0 °С, потім 39,0 °С, блювота, о 22 год з'явився рясний геморагічний висип на тулубі і кінцівках.

Під час госпіталізації загальний стан украй тяжкий, різка блідість з ціанотичним відтінком, рясний геморагічний висип, окремі елементи висипу до 2 см у діаметрі з некрозами в центрі. Температура 38,8 °С, ЧД 38 за 1 хв, ЧСС 160 за 1 хв, АТ 40 і 20 мм рт. ст. Глухі тони серця. Менінгеальні симптоми не визначаються. Притомна. Скарг немає. Незважаючи на лікування, стан не поліпшувався – 6³⁰: температура тіла 37,5 °С, ЧД 32 за 1 хв, ЧСС 128 за 1 хв, АТ 60/40 мм рт. ст.; 7³⁰: ЧД 40 за 1 хв, ЧСС 160 за 1 хв, АТ 90/40 мм рт. ст.; 8⁰⁰: ЧД 40 за 1 хв, ЧСС 150 за 1 хв, АТ 60/20 мм рт. ст.

Діагноз кінцевий: менінгококова інфекція, менінгококцемія, інфекційно-токсичний шок III.

Лікування: левоміцетину сукцинат внутрішньовенно 35 мг/кг разово і далі 75 мг/кг/добу.

О 8³⁰ наступила смерть.

Отже, ідея обов'язкового використання левоміцетину замість пеніциліну при МІ-ІТШ небездоганна саме логічно, оскільки сумнівною є її початкова передумова. Оскільки пеніцилін переважає левоміцетин при МІ, обговорювана ідея, при всій її традиційності, ніколи не приймалася без заперечень. «ми не спостерігали скільки-небудь доказових реакцій бактеріолізу при використанні масивної внутрішньовенної антибіотикотерапії... у 93 хворих на генералізовані форми менінгококової інфекції, сепсис і пневмонії. Доза бензилпеніциліну 5-10 млн ОД внутрішньовенно плюс внутрішньом'язово до сумарної дози 24-28 млн ОД/д.» [6].

На фоні обговорюваної ситуації позиція педіатрів-інфекціоністів вбачається компромісною: «при менінгококцемії з розвитком інфекційно-токсичного шоку дозу перших 1-2 ін'єкцій пеніциліну слід зменшити удвічі порівняно з розрахунковою, щоб уникнути посилення ендотоксинемії у зв'язку з масовою загибеллю менінгококів. Розрахункова доза пеніциліну 200-400 тис. ОД/кг/д.» [7].

Пеніцилінотерапія менінгококцемії, яка розглядається як гострий менінгококовий сепсис [8], є найрезультативнішим засобом лікування, оскільки приводить до одужання у всіх випадках без винятку, у

тому числі і в дозах 100 тис. ОД/кг/д. протягом 4-5 діб за умови своєчасного використання [9]. Труднощі виникають при МІ з наявністю менінгіту/менінгоенцефаліту, але не через недостатню пригнічувальну дію пеніциліну на менінгокок, а через погане його проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр (в нормальних умовах 1:10). Збільшення дози пеніциліну за межі середньотерапевтичної не супроводжується, як виявилось, підвищенням терапевтичного ефекту у зв'язку з особливістю його взаємодії з рецепторами, що «чіпляють пеніцилін» на поверхні грам-негативних бактерій. Мега-дози пеніциліну при МІ є не засобом інтенсивного пригнічення менінгокока, а засобом подолання низької пеніциліно-проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Індукована пеніциліном і левоміцетином ендотоксинемія при МІ не може бути ані інтенсивною, ані тривалою, оскільки швидко знижується внаслідок прогресуючої загибелі менінгокока під впливом антибіотика. Саме тому інфекційно-токсичний шок при МІ спостерігається тільки до антибіотиколікування. Навпаки, на фоні антибіотикотерапії формування інфекційно-токсичного шоку при МІ ніколи не було зареєстровано.

Отже, пеніцилін при МІ-ІТШ, у тому числі і в мегадозах, фактором небезпечної ендотоксинемії не є, рівно як і левоміцетин не є засобом «пом'якшувальної» антибіотикотерапії при МІ-ІТШ. Але якщо пеніцилін практично не токсичний, то левоміцетин вельми токсичний – один летальний результат на 10-40 тис. пацієнтів тільки за рахунок гематотоксичності, – через що його рекомендується використовувати як антибіотик резерву [8].

Прогресуюче погіршення явищ МІ-ІТШ у процесі лікування пояснюється не ендотоксинемією, а ступенем пригнічення/пошкодження адаптаційних можливостей систем життєзабезпечення організму. Якщо інфекційно-токсичний шок триває до лікування в межах доби, найчастіше він стає інкурабельним [1]. На фоні яких антибіотиків виявиться інкурабельність шоку в процесі лікування – не принципово.

Відновлення активності систем життєзабезпечення при ІТШ безпосередньо від антибіотикотерапії не залежить. Етіотропна терапія здатна стримувати і запобігати розвитку ІТШ за рахунок пригнічення збудника і зниження його пошкоджувальної дії. Тому антибіотикотерапія, розпочата до розвитку шоку, є гарантією запобігання ІТШ при МІ. Якби пеніцилінотерапія МІ поглиблювала б інфекційно-токсичні пошкодження, то її використання, хоча б в окремих випадках, призводило б до розвитку ІТШ. Але таких випадків, як відомо, не зареєстровано. Отже, посилення ІТШ при МІ на фоні антибіотикотерапії є проявом інкурабельності ІТШ, що неадекватно тлумачать.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Західна медицина щодо етіотропної терапії МІ, у тому числі МІ-ІТШ, ніколи не мала сумнівів: «Пеніцилін G залишається медикаментом вибору, незважаючи на повідомлення з Європи про появу резистентності штамів менінгокока при низькому дозуванні пеніциліну (адекватна доза 12-24 млн ОД/д.). Хлорамфенікол також дієвий, майже як і пеніцилін, і може залишатися медикаментом вибору в менш розвинених станах, а також при алергії до пеніциліну, – доза хлорамфеніколу 2,0-4,0 г/д.» [10].

Таким чином, антибіотикотерапія інфекційно-токсичного шоку при менінгококцемії без менінгіту з однаковим успіхом може здійснюватися середньотерапевтичними дозами пеніциліну або левоміцетину. Пеніцилін як практично не токсичний препарат має перевагу. При поєднанні інфекційно-токсичного шоку з менінгоковим менінгітом можуть застосовуватися мега-دوزи пеніциліну без загрози загострень явищ шоку.

Література

1. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. Бочоришвили В.Г. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – С. 84.

2. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. – С-Пб.: Фолиант, 2000. – С. 189.

3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: Здоров'я, 2001. – С. 255.

4. Вельгин С.О. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-боррелиоза в Республике Беларусь: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2000. – 20 с.

5. Morrison D.S., Bucklin S.E. Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. – New York: Eugen Faist, Raven Press, 1995. – P. 37-46 // Сепсис: Сб. статей и рефератов. – Киев: Нора-Принт, 1997. – С. 7-8.

6. Чайцев В.Г. Неотложные состояния при основных инфекциях. – Л.: Медицина, 1982. – С. 64.

7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням. – Москва: Геотар-мед, 2002. – С. 524.

8. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – С. 119.

9. Кудин А.П. Оптимизация пенициллинотерапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с учетом динамики острого воспалительного ответа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 20 с.

10. Harrison's Innere Medizin / C.Y. Isselbacher - D.T. Ausg. der 13. Aufl. / hrsg. von Curt Y.G. Schmailcl. – Berlin; Wien [u.a.]: Blackwell Wiss. – Verl. Tek. 6, absch. 6, capit., S. 770.

© Муляр С.Г., 2004
УДК 616.91/97

С.Г. Муляр

ГІПЕРТЕРМІЯ*

Станція швидкої допомоги, м. Біла Церква Київської області

Мова йтиме про підвищену температуру тіла людини при інфекційних захворюваннях та інших конфліктах макроорганізму з мікроорганізмом.

Як медицина трактує гіпертермію як явище? Як застосовує в практичній діяльності це явище? Деякі люди жахаються цього явища і, як наслідок, ведуть нещадну боротьбу з цим страховиськом – гіпертермією, хоча сором'язливо називають її захисною реакцією організму...

Гарячка як пристосувальна реакція спрацьовує, звичайно, стереотипно. Тому в окремих випадках, залежно від хвороби, віку, індивідуальної реактивності організму, вона може стати небажаною, навіть шкідли-

вою. Гарячка погіршує самопочуття, викликає дискомфорт, негативно позначається на обміні речовин. Особливих спотворень зазнає білковий обмін під впливом мікробних токсинів і продуктів розпаду тканин (токсичне руйнування білків). Підвищується частота серцевих скорочень, частота дихання, з'являються такі симптоми, як біль голови, безсоння, корчі... Хоча, в цілому, гарячка – еволюційне надбання, яке має захисне значення, тобто сприяє видужанню.

Якщо мова йде про якусь інфекційну хворобу, то перераховуючи характерні прикмети чи симптоматику недуги, починають з характеристики температури: наскільки вона висока, а вже потім беруть

* – у зв'язку з наполяганням автора уживається саме такий термін (*прим. ред.*).