

УДК 616.831.9—002+616.832.9—008.8

Н. М. МОСИЧУК

ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОМИЦИНА
В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГНОЙНОГО МЕНИНГИТА

При парентеральном введении антибиотиков одни авторы [2, 6, 7, 9] наблюдали проникновение их через гемато-энцефалический барьер и находили их в ликворе в достаточной концентрации, другие же [1, 5, 10] или совсем не обнаруживали антибиотиков в ликворе, или определяли их в малых концентрациях, недостаточных для терапевтического эффекта.

О проникновении антибиотиков неомицинового ряда через гемато-энцефалический барьер в литературе встречаются лишь отдельные сообщения [3, 4, 8].

Мы изучали проникновение мономицина через гемато-энцефалический барьер у собак с экспериментальным гнойным менингитом. Для заражения животных пользовались чистой бульонной культурой стафилококка (штамм 209), содержащей в 1 мл 1 млрд микробных тел, и культурой пиогенного стафилококка, взятого от больных. Заражение производилось путем введения в большую цистерну или субарахноидальное пространство головного мозга суточной культуры возбудителей в количестве 0,5—1 мл. На 2—3-й день, в период разгара заболевания гнойным менингитом, внутримышечно вводили мономицин в дозе 5 тыс. ед/кг через каждые 6 ч. Для определения динамики диффузии антибиотика через гемато-энцефалический барьер концентрация его определялась в крови и спинномозговой жидкости через 1, 3 и 6 ч.

Через несколько дней после введения антибиотика, при уменьшении воспалительных симптомов, мономицин вводился реже (через 12 и 24 ч.), что дало возможность проверить ликвор на концентрацию антибиотика через более длительные промежутки времени. Для сравнения проницаемости мономицина в зависимости от путей введения четырем собакам в течение двух дней препарат вводился внутрикраточно один раз в сутки; определяли его через те же промежутки времени. В случаях, когда возбудитель (стафилококк, штамм 209) был весьма чувствительным к мономицину и результаты лечения были вполне благоприятными, на 3—4-й день лечения температура снижалась почти до нормы, уменьшался лейкоцитоз, улучшалось общее состояние живот-

Таблица 1

День введения антибиотика	Концентрация антибиотика в ед/мл								
	через 1 ч.		через 3 ч.		через 6 ч.		через 12 ч.		через 24 ч.
	кровь	ликвор	кровь	ликвор	кровь	ликвор	кровь	ликвор	ликвор
при внутримышечном введении									
1-й	15,8 ± 0,74	1,31 ± 0,07	8,04 ± 0,16	1,9 ± 0,32	2,42 ± 0,09	1,73 ± 0,12			
2-й	13,49 ± 1,26	1,19 ± 0,09	6,61 ± 1,08	1,78 ± 0,11	3,04 ± 0,21	1,44 ± 0,21			
3-й	14,79 ± 2,08	1,07 ± 0,14	6,03 ± 0,9	1,46 ± 0,21	1,14 ± 0,12	1,13 ± 0,07			
4-й	13,06 ± 0,86	0,81 ± 0,15	7,24 ± 1,04	1,09 ± 0,16	2,33 ± 0,41	1,06 ± 0,13	—	0,43 ± 0,67	0,08 ± 0,01
5-й	11,48 ± 1,29	0,59 ± 0,08	4,27 ± 0,55	0,76 ± 0,09	2,49 ± 0,36	0,71 ± 0,08	—	0,44 ± 0,03	0,09 ± 0,01
при внутрикаротидном введении									
1-й	9,36 ± 1,01	1,84 ± 0,13	3,78 ± 0,56	2,26 ± 0,16	0,75 ± 0,08	1,46 ± 0,11	—	0,38 ± 0,04	0,04
2-й	10,4 ± 1,17	1,72 ± 0,1	4,12 ± 0,34	2,03 ± 0,18	0,9 ± 0,02	1,39 ± 0,08	—	0,46 ± 0,06	0,06 ± 0,01

ных; собаки охотно принимали пищу, живее двигались и активно реагировали на окружающее. При этом значительно снижался цитоз в ликворе (248—406 клеток в 1 мм^3) и нормализовалось спинномозговое давление. Все животные выздоровели.

В таблице приводятся сводные статистические данные о концентрации мономицина в сыворотке крови и ликворе при внутримышечном и внутрикаротидном введениях.

Как видно из таблицы, мономицин у всех животных хорошо проникал через гемато-энцефалический барьер и концентрация его оказалась достаточной для воздействия на инфекционный процесс. Колебания концентрации антибиотика в спинномозговой жидкости у животных были в более широких пределах, чем у здоровых. Чем интенсивнее было воспаление и больше вырабатывалось ликвора, тем в больших количествах антибиотик проникал через гемато-энцефалический барьер и обнаруживался в спинномозговой жидкости.

У всех животных в той или иной степени отмечена гиперпродукция ликвора и в первые дни заболевания повышенное ликворное давление (50—90 мм вод. столба, норма—30—40). В последующие дни в результате введения мономицина уменьшались воспалительные явления в оболочках, меньше продуцировалось ликвора, снижалось его давление и одновременно мономицин меньше проникал из крови в спинномозговую жидкость; концентрация антибиотика в крови при этом не изменялась. В первые дни заболевания проницаемость мономицина через барьер у некоторых животных превышала в 2—3 раза по сравнению с здоровыми собаками. Лечебный эффект мономицина зависел от степени проницаемости его через гемато-энцефалический барьер. Чем больше антибиотика проникало в ликвор, тем скорее шло выздоровление.

Результаты лечения мономицином, как правило, сказывались уже со 2—3-го дня с момента лечения. Наступало значительное снижение температуры, лейкоцитоза в крови и цитоза в спинномозговой жидкости. Собаки становились более живыми, лучше принимали пищу. У 5 собак температура стала нормальной к 4-у дню, у 2—к 6-у. В ликворе восстановление цитоза происходило несколько медленнее. На 4—6-й день цитоз равнялся 88—326 клеткам в 1 мм^3 . Общее состояние и поведение животных к 5—6-у дню ничем не отличалось от поведения здоровых животных. Нами отмечено, что концентрация мономицина в спинномозговой жидкости при внутрикаротидном введении его у собак была несколько выше в первых двух порциях, чем при внутримышечном введении. Она равнялась в первый день через час $1,84 \pm 0,13$ ед/мл и через 3 ч.— $2,26 \pm 0,16$ ед/мл. Через 6 ч. содержание антибиотика в спинномозговой жидкости было несколько ниже, чем при внутримышечном введении и равнялось $1,46 \pm 0,11$ ед/мл.

Следующим этапом наших исследований была проверка эффективности лечения мономицином гнойных менингитов, вызванных фло-

рой, малочувствительной к этому антибиотику (+ +). Животных заражали бактериологическим материалом (стафилококк), выделенным из гнойной раны больного. Заражение производилось путем введения в спинномозговую жидкость субокипитально 0,5—1 мл суточной культуры. Из 5 собак менингит развился только у 3; одна собака погибла от септицемии (менингеальный синдром не развился), другая перенесла заражение и не заболела. Начальные проявления заболевания отмечены со 2-го дня. Собаки становились вялыми, повышалась температура, они плохо ели. В крови нарастало количество лейкоцитов и повышалась РОЭ. Через 1—2 дня у всех 3 собак развился гнойный менингит. С 2—3-го дня начали внутримышечное введение мономицина в дозе по 10 тыс. ед/кг веса через каждые 6 ч. Кровь и ликвор исследовали через те же промежутки времени. Отмечено, что концентрация антибиотика в сыворотке крови и спинномозговой жидкости мало чем отличалась от концентрации, выявленной нами при ранее проведенных исследованиях. Однако результаты лечения были иными. Выздоровели две собаки. (одна погибла на 9-й день от гнойного менингита). Выздоровление затягивалось. Температура, лейкоцитоз в крови и цитоз в спинномозговой жидкости снижались медленно. Температура стала нормальной лишь к 7—8-у дню. Собаки длительное время были вялыми. Состояние в последствии погибшей собаки постепенно ухудшалось, температура не снижалась ниже 39,3°. Лейкоцитоз в крови был высокий (17240). Цитоз в ликворе незначительно увеличивался и перед гибелью животного достиг 4326 клеток в 1 мм³. На вскрытии было обнаружено гнойное воспаление мозговых оболочек с резким полнокровием и стазом сосудов оболочек и мозга; наблюдали набухшую и отечную эпендиму боковых и третьего желудочков.

Гнойный менингит, вызванный малочувствительными микроорганизмами к мономицину, труднее поддается лечению внутримышечными инъекциями антибиотика, чем менингит, вызванный флорой, хорошо чувствительной к нему. При этом концентрация антибиотика в ликворе при внутримышечном его введении является недостаточной для лечебного эффекта.

Впоследствии мы повторили эксперимент, вызвав у 4 собак гнойный менингит стафилококком, малочувствительным к мономицину ($\pm$ +). С развитием клиники менингита у одной собаки с 3-го, у 3 с 4-го дня мы цистернально начали вводить мономицин один раз в сутки в дозе 1 тыс. ед/кг. Спинномозговую жидкость исследовали на концентрацию антибиотика через 3, 6 и 24 ч. Было обнаружено, что содержание мономицина через 3 ч. равнялось $41,23 \pm 6,9$ ед/мл, через 6 ч. — $22,81 \pm 2,43$ ед/мл, а через 24 ч. концентрация его снижалась до $4,26 \pm 0,8$ ед/мл. Кумулирования антибиотика в ликворе при повторных цистернальных введениях не наблюдалось. С уменьшением воспалительного процесса концентрация мономицина в ликворе во всех взятых пробах оказалась несколько выше, чем в первые дни. Снижение концентрации антибиоти-

ка в течение суток с затиханием воспалительного процесса шло медленно. Если к концу дня после первого введения мономицина содержание антибиотика равнялось $4,26 \pm 0,8$ ед/мл, то на 5-й день концентрация его равнялась $9,41 \pm 2,44$ ед/мл. Субокципитальные инъекции мономицина у собак, больных гнойным менингитом, оказывали заметное влияние на цитоз и белок спинномозговой жидкости. С улучшением состояния животных постепенно уменьшался цитоз в ликворе и несколько медленнее шло восстановление белка (они нормализовались значительно позднее, чем отметились признаки клинического выздоровления). Побочных реакций при неоднократном субокципитальном введении мономицина в дозе по 1 тыс. ед/кг веса ни разу не наблюдалось.

В заключение следует отметить, что мономицин, применяемый внутримышечно в дозе 5 тыс. ед/кг, при лечении гнойного менингита у собак, вызванного флорой, хорошо чувствительной к нему (+++), проникает через гемато-энцефалический барьер в количествах, достаточных для эффективного воздействия на инфекционный процесс. В случаях, когда флора мало чувствительна к данному антибиотику, лечебный эффект меньше выражен.

Кафедра факультетской хирургии
и нервных болезней
Ивано-Франковского медицинского
института

Поступило 11/VII 1968 г.

Ն. Մ. ՄՈՍԻՅՉՈՒԿ

ՄՈՆԻՏԻՆԳԻ ԽՏՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՂՆՈՒՂԱՅԻՆ
ՀԵՂՈՒԿՈՒՄ՝ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ԹԱՐԱԽԱՅԻՆ ՄԵՆԵՆԳԻՏԸ ԲՈՒԺԵԼԻՍ

Ա մ փ ո փ ո մ

Հեղինակը հետազոտել է մոնոմիցինի թափանցումը հեմատո-էնցեֆալիկ արգելքի միջոցով՝ էքսպերիմենտալ թարախային մենինգիտով հիվանդ շների մոտ: Կենդանիներին վարակելու համար ծգտագործվել է ստաֆիլոկոկի մաքուր կուլտուրան, շտամ 209 և հիվանդներից վերցված պիրոգենային ստաֆիլոկոկի կուլտուրան: Վարակումը կատարվել է ստաֆիլոկոկի մեկ օրվա կուլտուրայի 0,5—1 մլ քանակությամբ մտցնելով գլխուղեղի մեծ ցիստերնը կամ սուբարախնոիդալային տարածությունը, որի համար արվել է տրեպանացիոն բացվածք քոնքոսկրի մեջ: Թարախային մենինգիտի հիվանդության 2—3-րդ օրերին սկսել ենք 6 ժամը մեկ անգամ ներմկանային ներարկել մոնոմիցին՝ 5 հազար միավոր/կգ: Մոնոմիցինի դիֆուզիայի դինամիկան հեմատոէնցեֆալիկ արգելքի միջոցով որոշելու համար, պարզել ենք նրա խտությունը արյան մեջ և ողնուղեղային հեղուկում՝ 1, 3, 6, իսկ առանձին դեպքերում նաև 24 ժամ հետո:

Եթե մենինգիտը շների մոտ առաջացել է անտրիքիոտիկի նկատմամբ զգայուն ֆլորայի կողմից, ապա 5 հազար միավոր/կգ դոզայով ներմկանային

ներարկված մոնոմիցինը անհրաժեշտ քանակությամբ անցնում է հեմատո-
էնցեֆալիկ արգելքի միջոցով և էֆեկտիվ ազդեցություն ունենում ինֆեկցիոն-
պրոցեսի վրա: Իսկ այն դեպքում, երբ ֆլորան սակավ զգալուն է տվյալ ան-
տիբիոտիկի նկատմամբ, ապա բուժական էֆեկտը թույլ է արտահայտվում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александров Н. Н. В кн.: Антибиотики, их свойства и применение в медицине. Л., 1958.
2. Волевич Р. В. В кн.: Главный военный госпиталь Вооруженных Сил СССР, VI. М., 1949.
3. Имшенецкая В. Ф. Мицерин. М., 1961.
4. Кунрат Н. А. Мономицин и его применение в клинике. М., 1962.
5. Сизоненко Т. П. Автореферат. Рига, 1965.
6. Супрунов В. К. Вестник отоларингологии, 1949, 3, стр. 32.
7. Харитонов К. К. и Мамаева Е. С. Труды Новосибирского научно-исследовательско-го института травматологии и ортопедии, 8. 1961, стр. 74.
8. Шлыков А. А. Мицерин. М., 1961.
9. Verron C., Verron J. Z. Kinderheilkunde, 1955, 76, 4.
10. Lithander A., Lithander B. Acta path. microbiol. scand., 1964, 61, 4.