

Менингококковая инфекция: актуальные проблемы

Извекова И.Я.

НГМУ

Цель лекции:

- сформировать представление о клинических проявлениях менингококковой инфекции, принципах лабораторной диагностики разных форм заболевания, алгоритме терапии и профилактики.

Задачи лекции:

Представлять:

- Актуальность проблемы
- Классификацию менингококковой инфекции (МИ);
- Основные методы терапии МИ (этиотропной, патогенетической)
- Основные методы профилактики МИ (специфической, неспецифической)
- интегративные связи: кафедра микробиологии, нервных болезней, патфизиологии, клинической фармакологии

Знать:

1. Типичные клинические проявления различных форм МИ (симптомы, синдромы).
2. Клиническую классификацию МИ
3. Основные современные методы лабораторного исследования (алго-ритм лабораторной диагностики) у пациентов с подозрением на МИ
4. Основные принципы терапии МИ (в зависимости от формы и тяжести и наличия осложнений). Тактика врача при подозрении (выявлении) больного с МИ
5. Способы профилактики МИ

План лекции

1. Актуальность проблемы
 2. Эпидемиология МИ
 3. Летальность от МИ
-
4. Биологическое значение носительства
 5. Структура клинических форм МИ
 6. Менингококкцемия
 7. Патофизиология менингококкцемии и инфекционно-токсического шока
 8. Симптомы, при которых допускаются ошибки диагностики ГФМИ
 9. Этиологическая структура бактериальных менингитов в Российской Федерации
 10. Клиника менингококкового менингита
 11. Дефекты догоспитального этапа
 12. Клинический пример
 13. Летальность при генерализованных формах МИ
 14. Алгоритм терапии шока
 15. Перспективы лечения шока
 16. Антибактериальная терапия гнойного менингококкового менингита
 17. Жидкостный режим при гнойных менингитах
 18. Нерешенные проблемы вакцинопрофилактики МИ
 19. Резюме
 20. Ответы на вопросы лекционного материала.

Литература:

Основная литература:

- Инфекционные болезни(Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров), год: 2003, город: М., изд: Медицина, тип: УЧЛ – Учебник
- Инфекционные болезни и эпидемиология(В. И. Покровский [и др.]), год: 2012, город: М., изд: ГЭОТАР-Медиа, тип: УЧЛ – Учебник

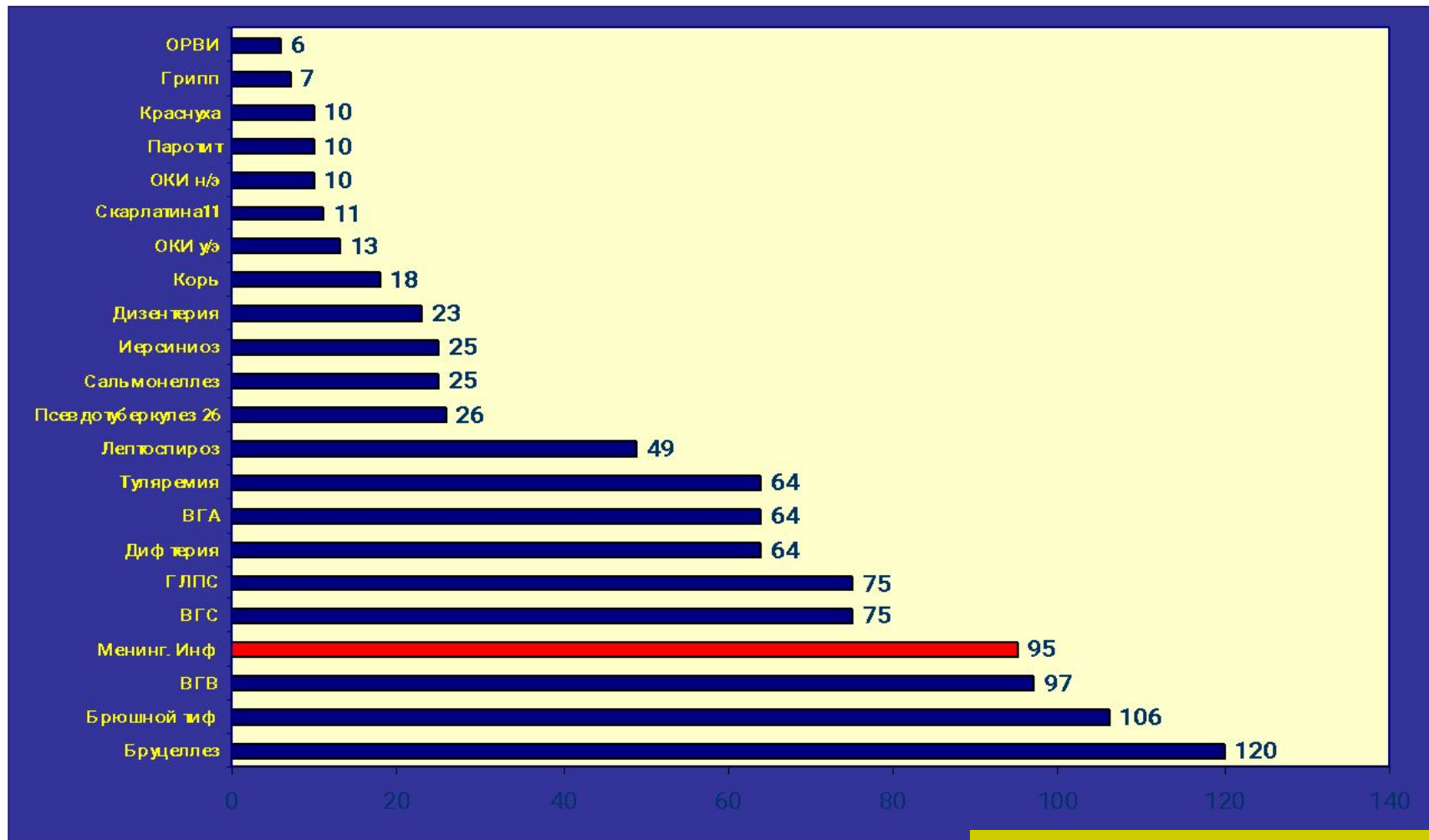
Дополнительная литература:

- Менингиты и энцефалиты(Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. Н. Громько), год: 2006, город: СПб., изд: ФОЛИАНТ, тип: Монография

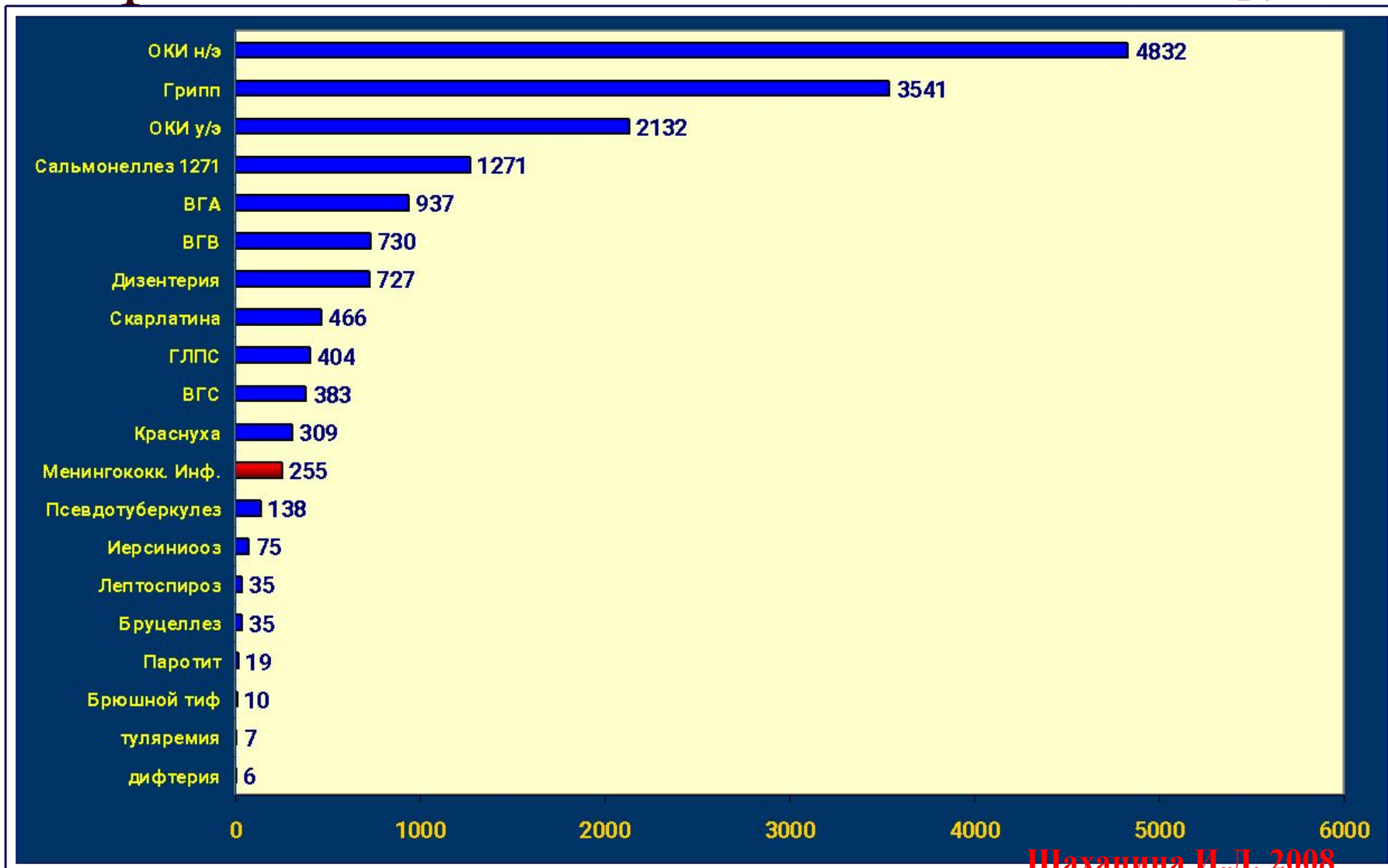
Актуальность проблемы

- Выраженная тяжесть течения и высокая летальность
- Стремительное развитие генерализованных форм, непредсказуемый прогноз
- Необходимость ранней диагностики и оказания экстренной высоко квалифицированной медицинской помощи с первых часов болезни

Экономические потери РФ в связи с 1 случаем заболевания, 2007 (тыс. руб.)

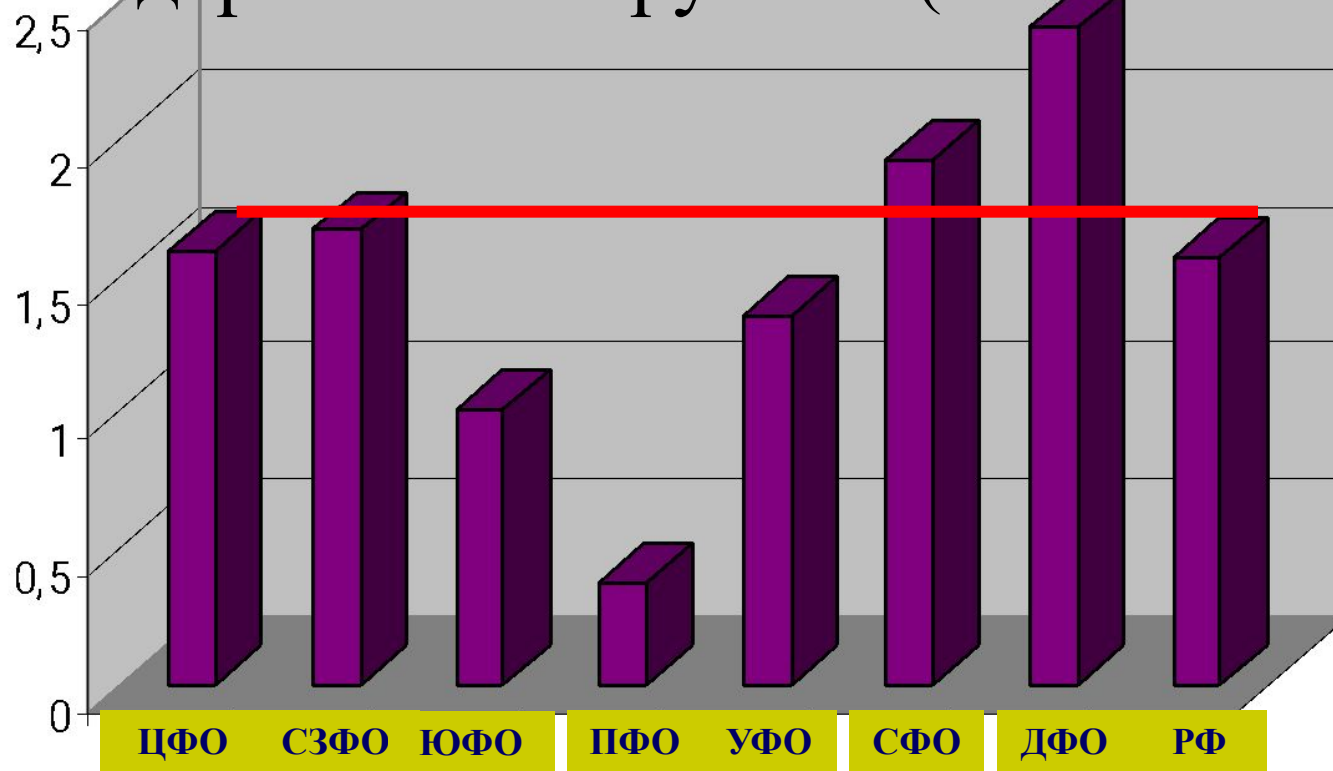


Экономические потери РФ от некоторых инфекционных болезней в 2007 г. (млн. руб.)



Заболееваемость генерализованными формами МИ

в Федеральных округах (на 100 тыс. населения)



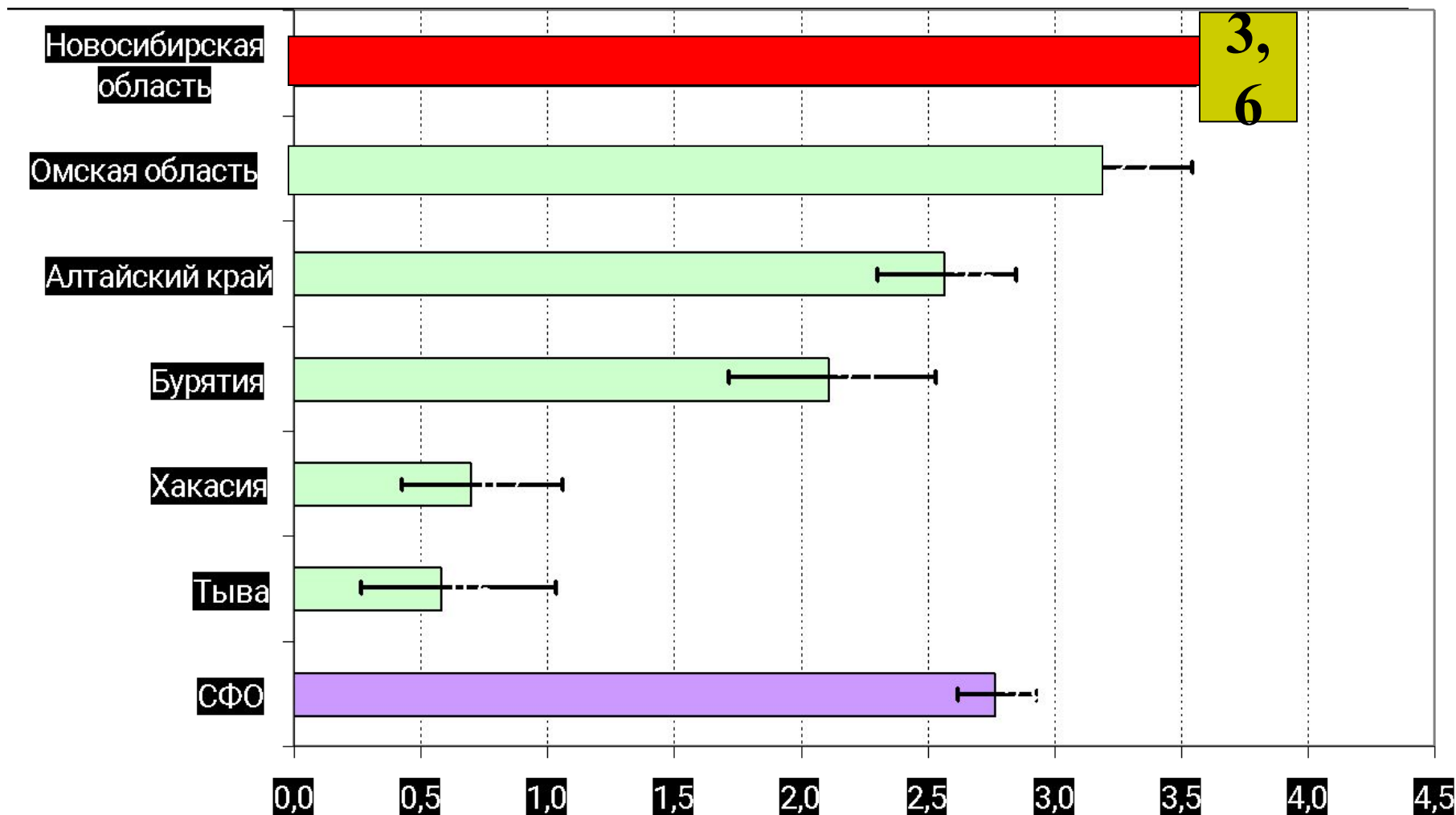
Субъекты Российской Федерации с наиболее высокими показателями
заболеваемости населения ГФМИ

Астраханская область – 6,12

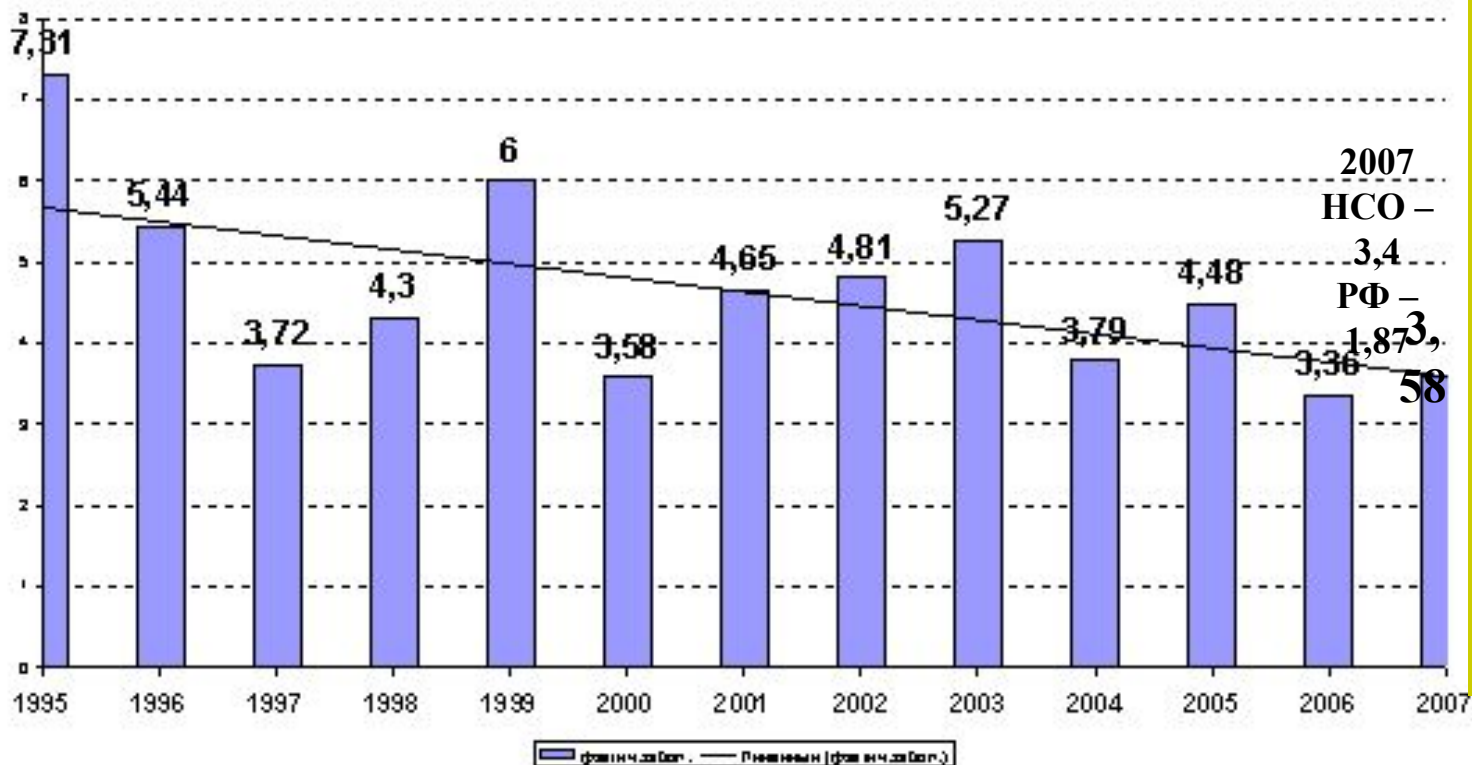
Хабаровский край – 4,17

Еврейская автономная область – 3,2

Среднегодовые уровни заболеваемости МИ в 6 субъектах РФ 2003-2007 гг. (на 100 тыс. населения)



Динамика заболеваемости МИ в Новосибирске



2008г.

МИ

Россия –

1,67

НСО – 2,58

ГФМИ

Россия –

1,45

НСО – 1,97

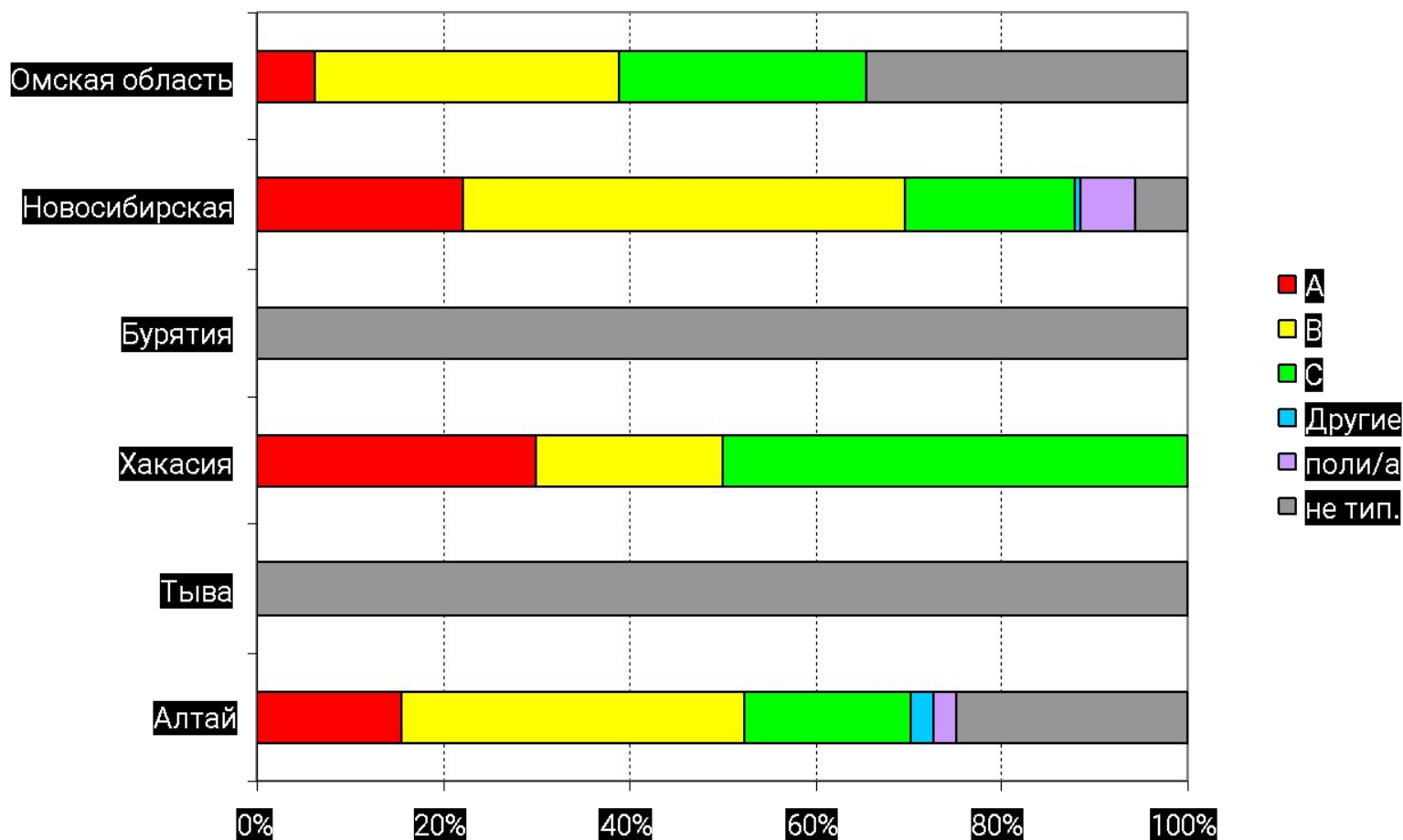
Дети до 1

г.

– 53,5

Данные Роспотребнадзора

Серогрупповая принадлежность *N. meningitidis* от больных ГФМИ в 6 регионах 2003-2007 гг.



Серогрупповая принадлежность *N. meningitidis* 2004 – 2007

2008 НСО: А – 20,6%; В – 29,4%; С – 17,6%

2008 МДКБЗ: А – 14,2%; В – 42,8%; С – 42,8%

Взрослые 1997 – 2007 г.г.: А – 34%; В – 40,5%; С – 20%

Штаммы	2008	2007г.	2006г.	2005г.	2004г.
<i>N.meningitidis</i> гр. А	1(14,2%)	5(41,6%)	6,6%	6 (25%)	11 (58%)
<i>N.meningitidis</i> гр. В	3 (42,8%)	6(50%)	53,3%	14 (58%)	5 (26%)
<i>N.meningitidis</i> гр. С	3(42,8%)	1(8,3%)	40%	3 (12.5%)	3 (15.7%)

МДКБ№3.

Летальные исходы: 2004г. – нет, 2005г. – 2, 2006г. – 1, 2007г. – 1, 2008 - нет

Частота МИ в зависимости от возраста детей (Новосибирск 2004 – 2007; НСО 2008)

2008г. НСО ГФМИ: дети – 67,3% ; взрослые – 32,7%

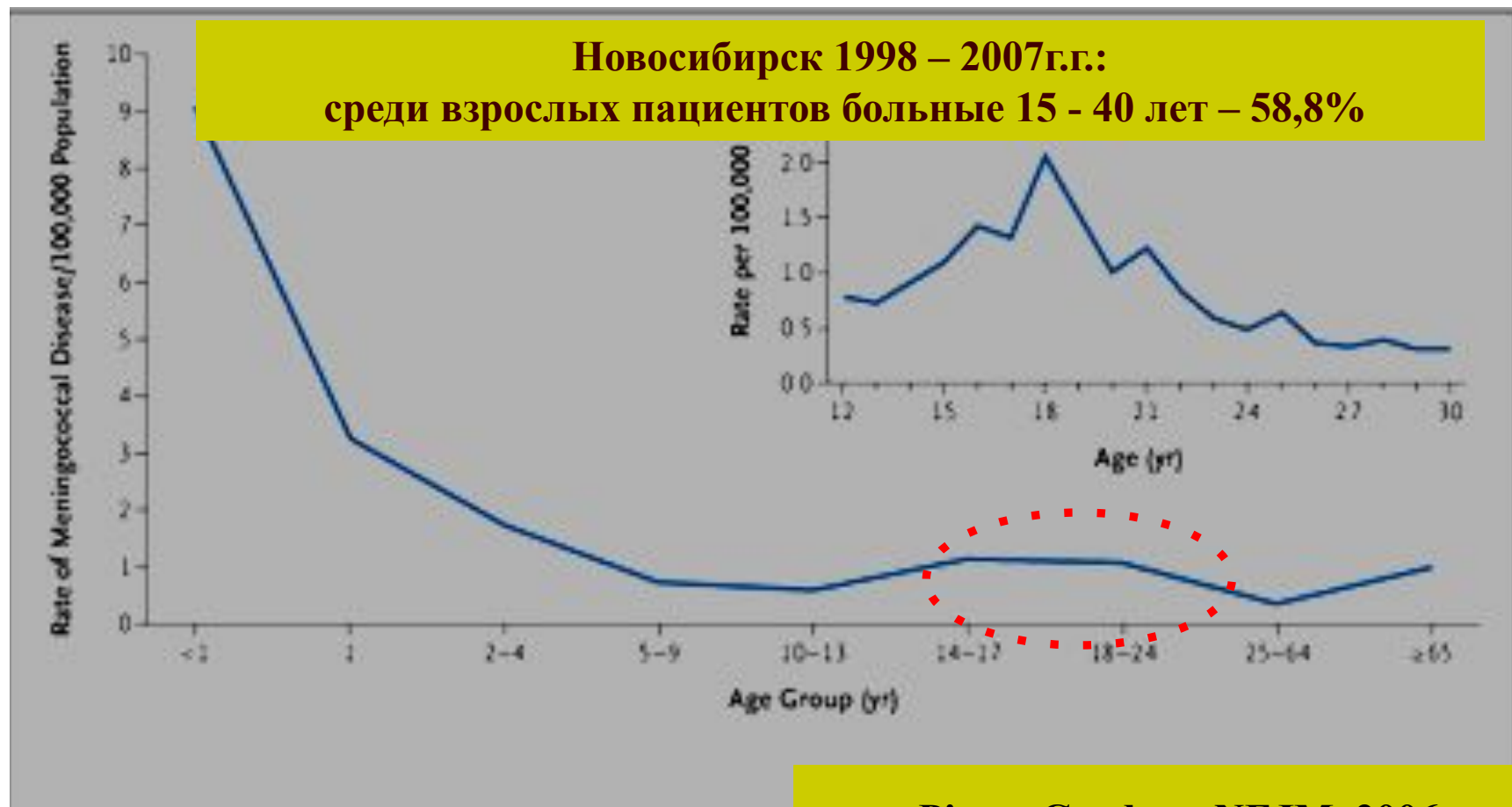
2007г. Новосибирск: дети до 14 лет – 42 (2006г. -47%) от заболевших

	Муж	Жен	До1 г	1-3	3-7	7-10	10-14
2004	50%	50%	17 (52%)	7 (22%)	4 (13%)	3 (10%)	1 (3%)
2005	62%	38%	19 (49%)	17 (44%)	1 (26%)	1	1
2006	14 (47%)	16 (53%)	11 (36%)	9 (30%)	6 (20%)	3 (10%)	1 (3,3%)
2007	17 (68%)	8 (32%)	9 (36%)	10 (40%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)

2008г. НСО - Заболеваемость ГФМИ детей до 1 года – 53,5/100 тыс. (24,8)

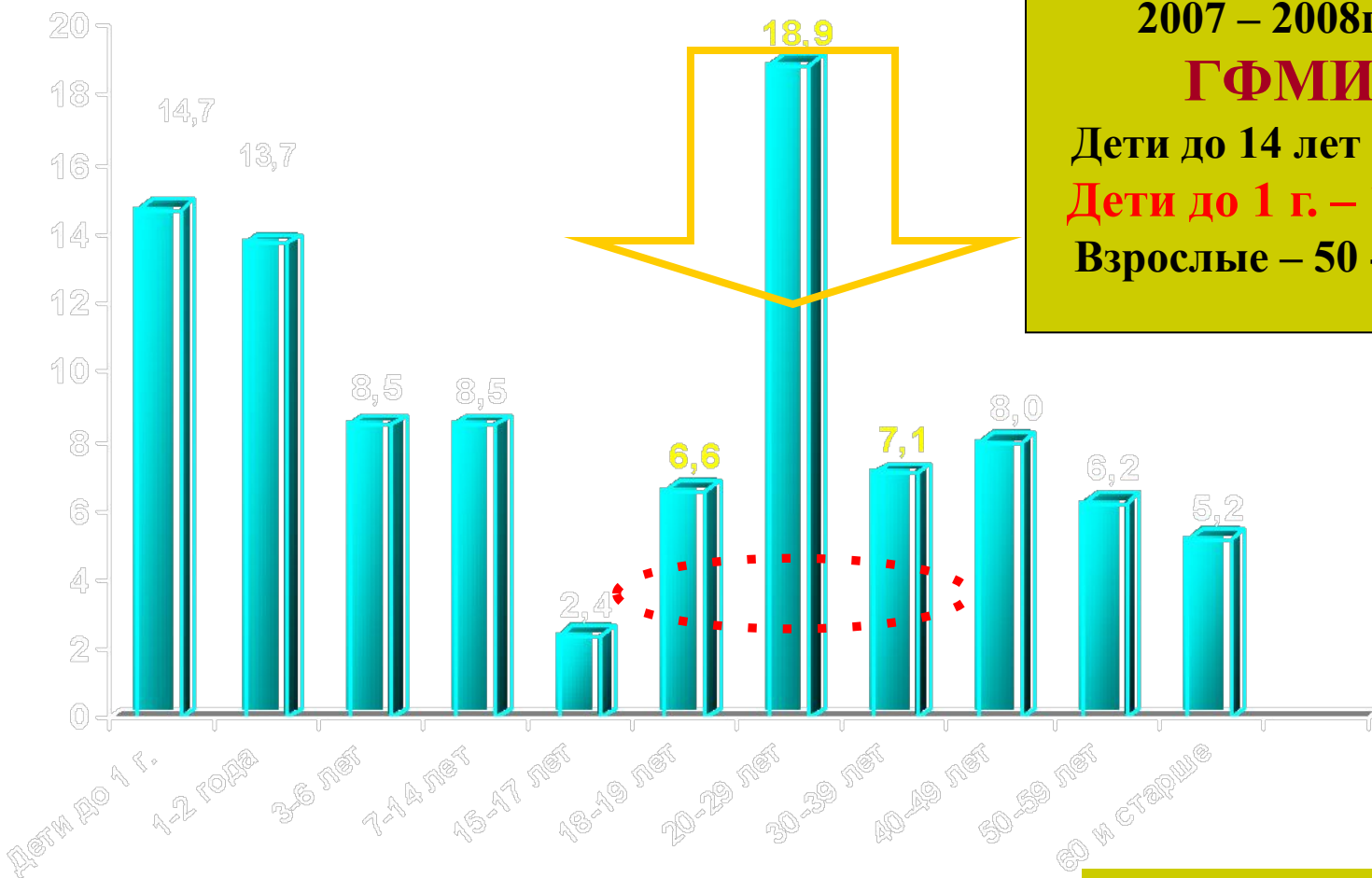
Детей до 14 лет – 8,61/100 тыс. (11,9); взрослые – 1,3/100 тыс.

Частота МИ в зависимости от возраста США 1991 - 2002



Pierce Gardner, NEJM, 2006

Возрастная структура больных МИ в Москве (2007 г.)



Новосибирск

2007 – 2008 г.г:

ГФМИ

Дети до 14 лет - 94%

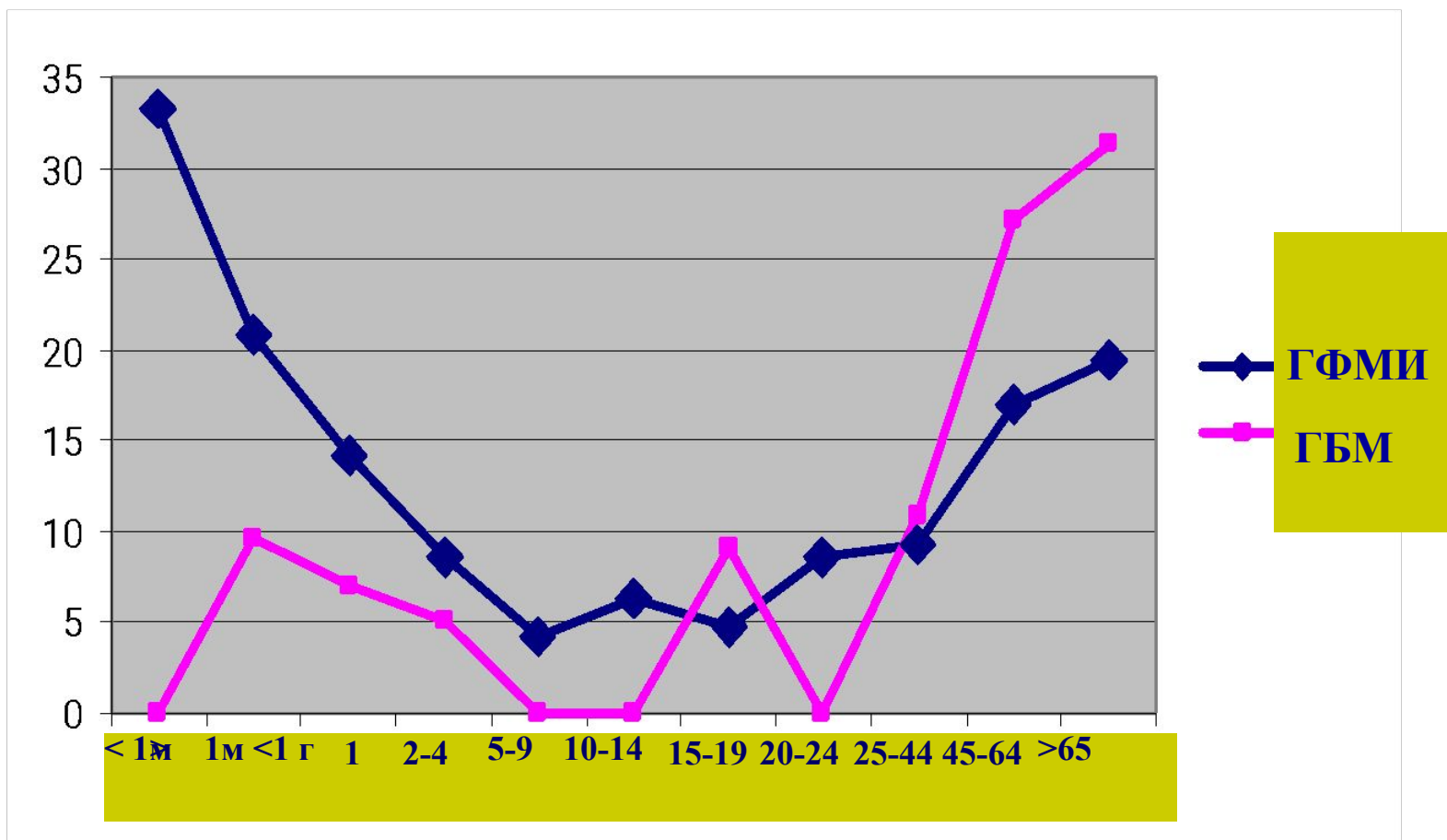
Дети до 1 г. – 100%

Взрослые – 50 - 60%

Летальность по возрастным категориям при ГФМИ и ГБМ в РФ в 2007 году

N=2439/284

Общая летальность –11,6



возраст

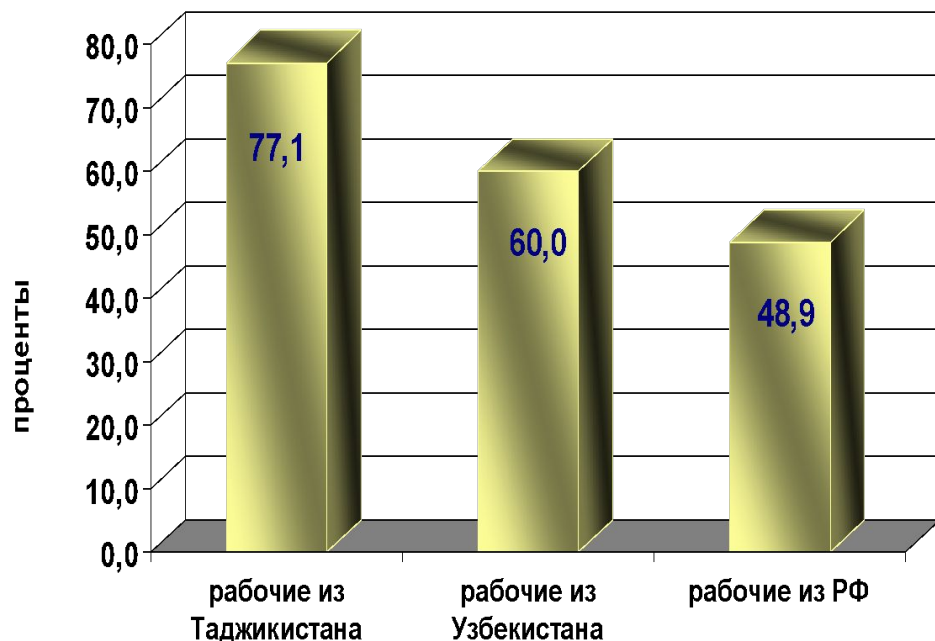
Королева И.С. Москва
2008

Биологическое значение носительства

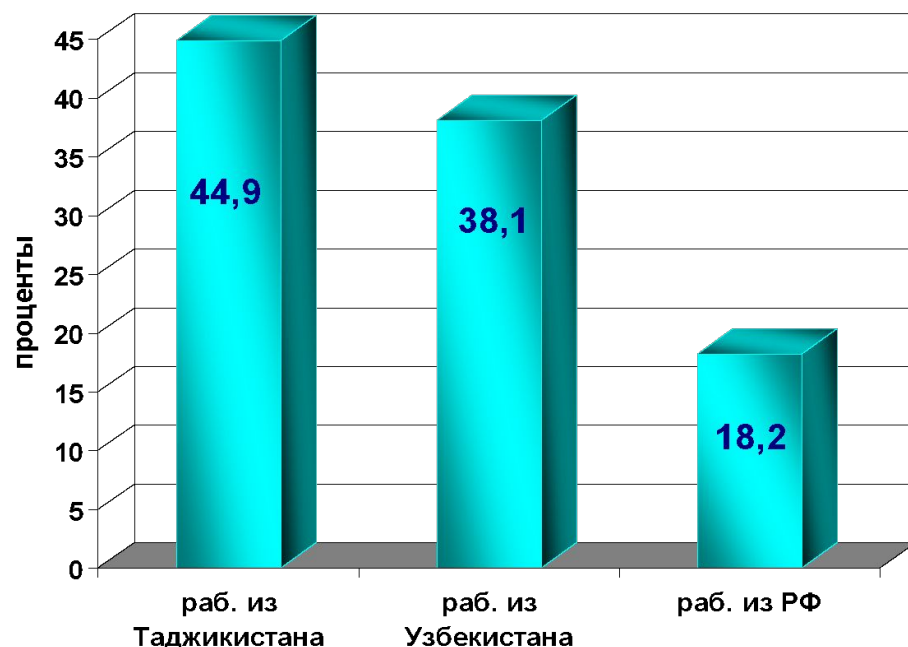
- После перенесения носительства возникает **системный иммунный** ответ к капсульному полисахариду, который защищает от заболевания, вызванного менингококком гомологичной серогруппы
- **Местный (мукозный) иммунный ответ** на носительство – мало напряженный и не всегда защищает от повторной колонизации гомологичным и гетерологичным штаммом. Повторные перенесения носительства способствуют поддержанию системного иммунитета благодаря «бустер»-эффекту

Распространенность бактерионосительства среди рабочих – строителей Москвы

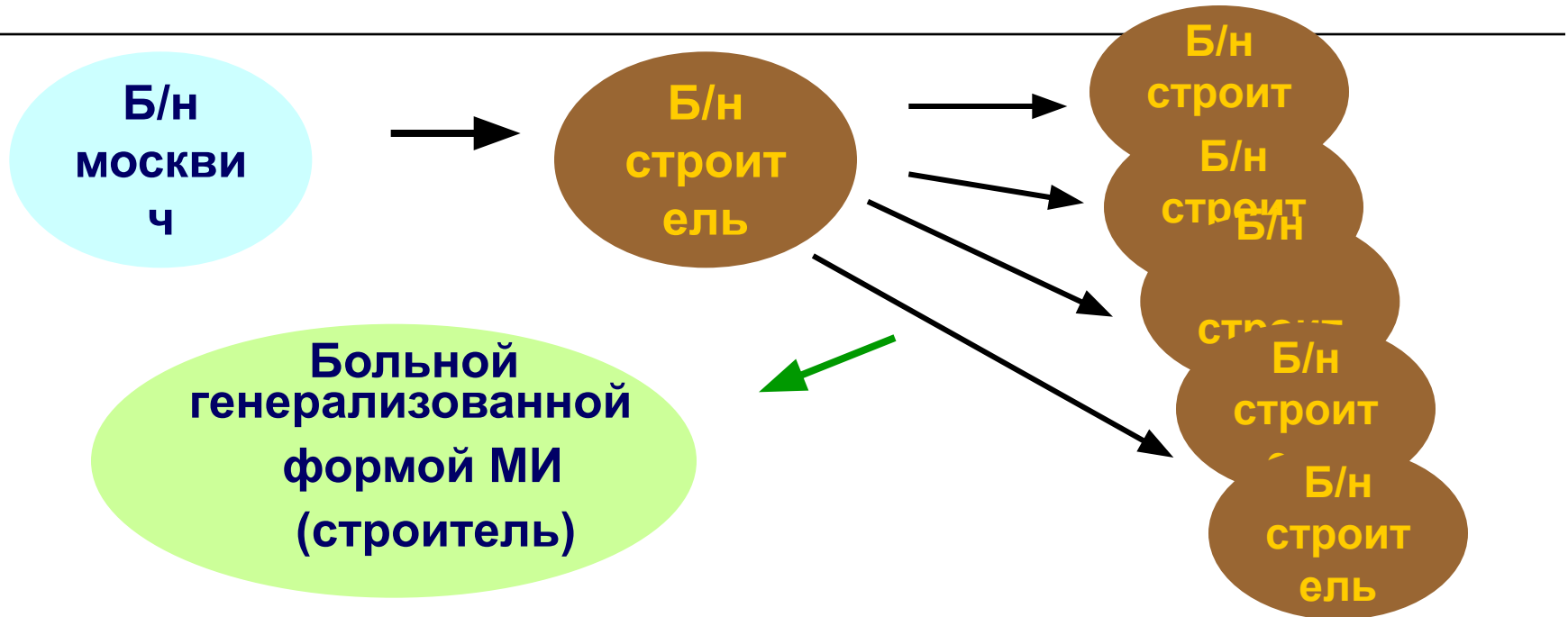
Общий уровень б/н



Менингококк серогр. А



Распространение МИ среди строителей Москвы, приехавших из стран ближнего зарубежья

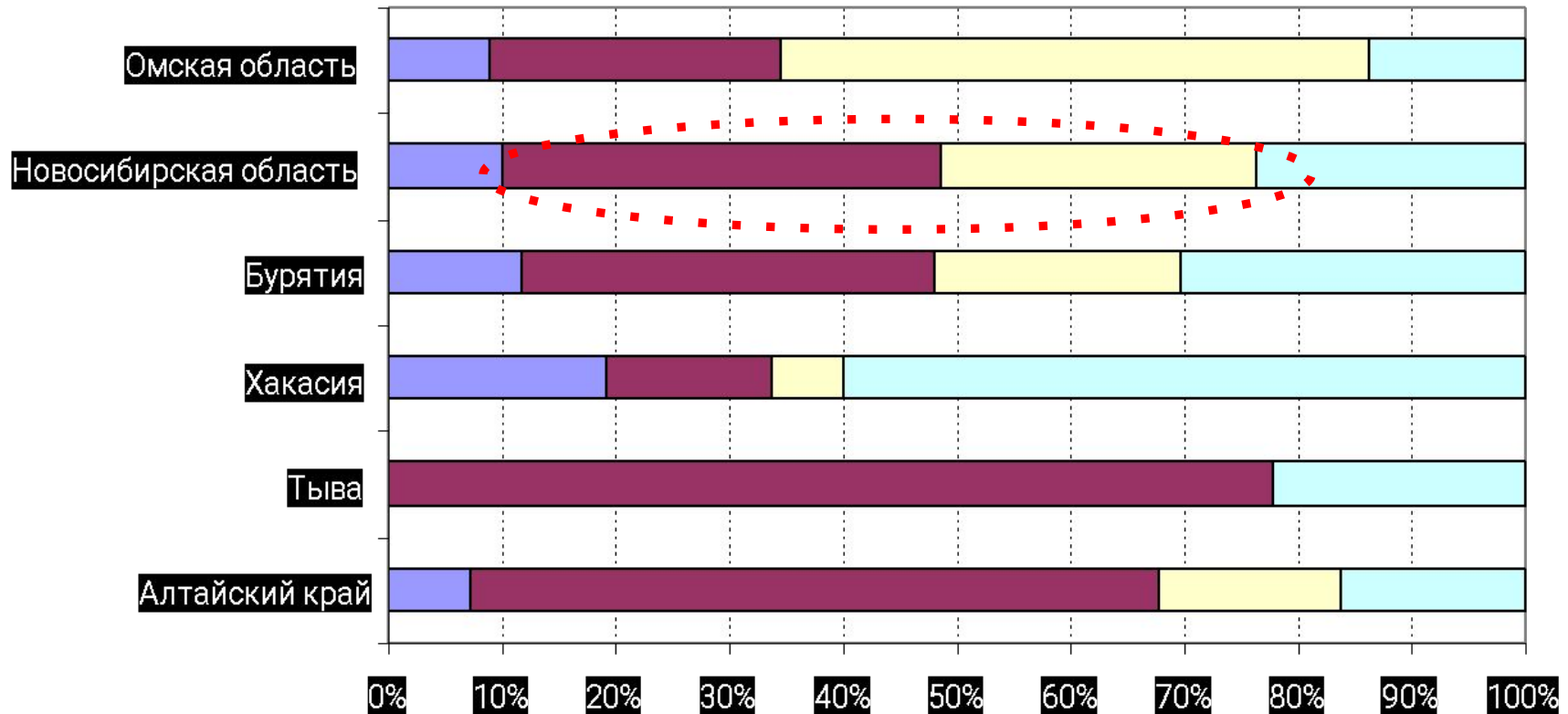


Распространение инфекции произошло в результате тесного контакта строителей во время работы и проживания в условиях не отвечающих требованиям СНиП

Результаты генетического маркирования менингококков серогруппы А в Москве 2007г.

- Менингококковые штаммы серогруппы А от больного и носителей из очага рабочих – строителей из Узбекистана **идентичны по генетической структуре** (*принадлежат к одному сиквенс - типу –ST 75*)
- Менингококковые штаммы серогруппы А, выделенные от больных москвичей и приезжих рабочих – строителей **идентичны по генетической структуре** и *принадлежат к сиквенс - типу –ST 75, циркулирующему в Москве*
- Выявление единого генетического моноклона менингококков гр. А **свидетельствует об одном источнике распространения инфекции**
- **Новосибирск 2008г.:** в домашних очагах (Лыткина И.Н 2008 455 человек) выявлено 3,7% носителей того же серотипа; в группах риска (обследовано 150 человек) – выявлено 3,3% носителей - полиаглютинабельные штаммы (Данные Роспотребнадзора Новосибирска)

Структура клинических форм МИ в 6 регионах СФО (в %)



Анпилова Н.Г. Омск 2008

■ цереброспинальный менингит ■ менингококцемия ■ менингит+менингококцемия ■ назофарингит

Менингококкцемия: динамика сыпи

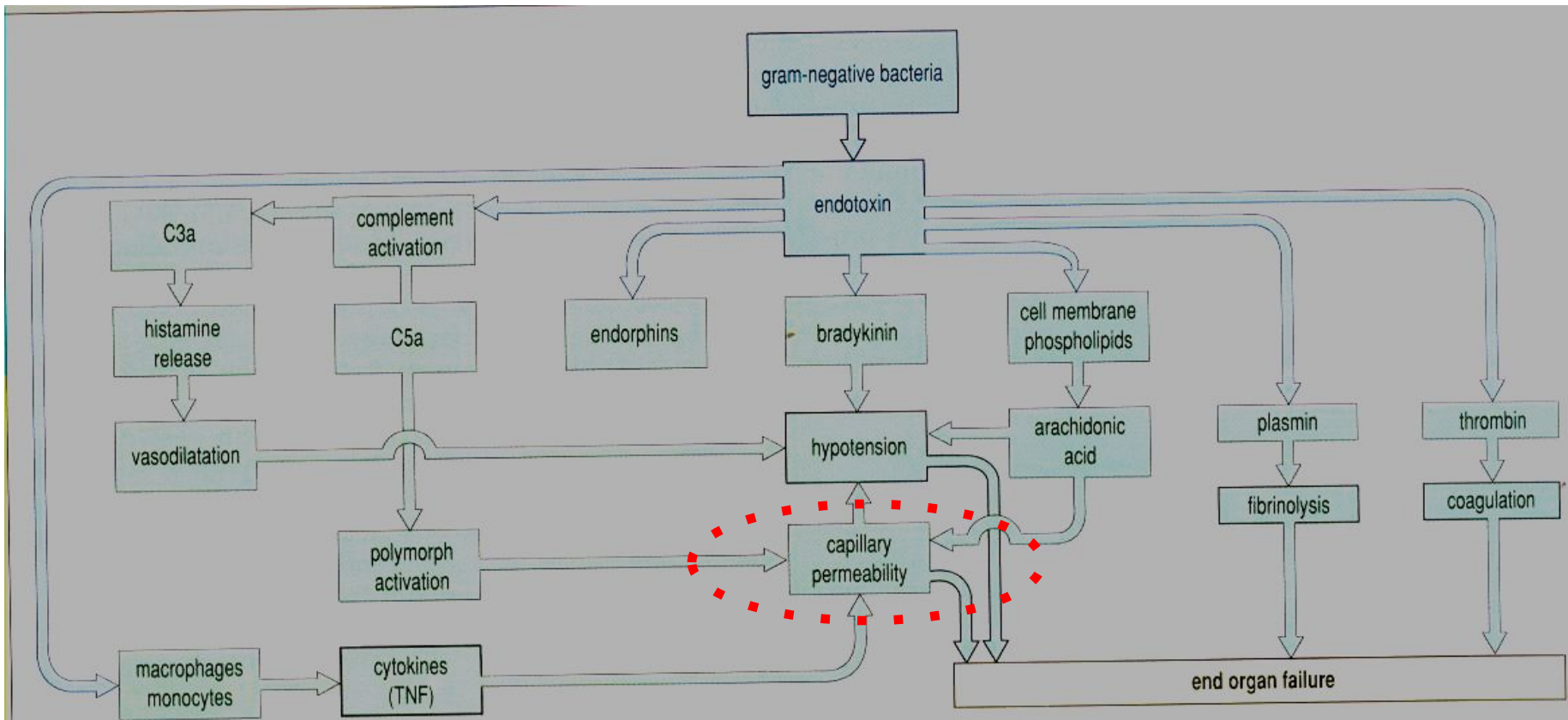


Геморрагическая «звездчатая» («кляксоподобная») сыпь от мелкоточечных геморрагий до крупных экхимозов

Локализуется на **ягодицах, бедрах, голенях**, боковой поверхности живота. Элементы сыпи возвышаются над кожей, не исчезают при надавливании, при соскобе можно выделить менингококк

Окраска сыпи неодинаковая, т.к. сыпь «подсыпает» в течение 1-2-х суток заболевания

Патофизиология менингококкцемии и инфекционно-токсического шока



Поражение микроциркуляторного звена с «капиллярной утечкой» – патофизиологическая основа менингококкового сепсиса

-
- Скорость прогрессирования шоковых реакций при МИ **стремительна**: шок развивается в течение **1-3 часов** и даже **30-40 минут** от появления сыпи или **8-12 часов** после пика подъема температуры
 - ИТШ III: от момента регистрации первых признаков шока (на дому) до его полного развития проходит **обычно 40-60 минут**
 - **При отсутствии адекватной терапии смерть наступает через 12-48 часов** от начала заболевания или **5-20 часов** от момента появления сыпи

Обращаемость и госпитализация детей с ГФМИ в 2004 -2007 годах

год	День госпитализации			День обращения		
	2-3	3-5	более 5	1 -2	3-5	более 5
2004	24 (74%)	7 (2.2%)	1 (3.2%)	31 (97%)		1 (3%)
2005	24 (62%)	6 (15.3%)	-	16 (41%)	19 (49%)	3 (7.7%)
2006	25 (83,3%)	3 (10%)	2 (6,6%)	28 (93%)	1 (3.3%)	1 (3,3%)
2007	20 (80%)	4 (16%)	1 (4%)	23 (92%)	2 (8%)	-

2008г. – Новосибирск – поздней госпитализации не было!!!

Собств. данные

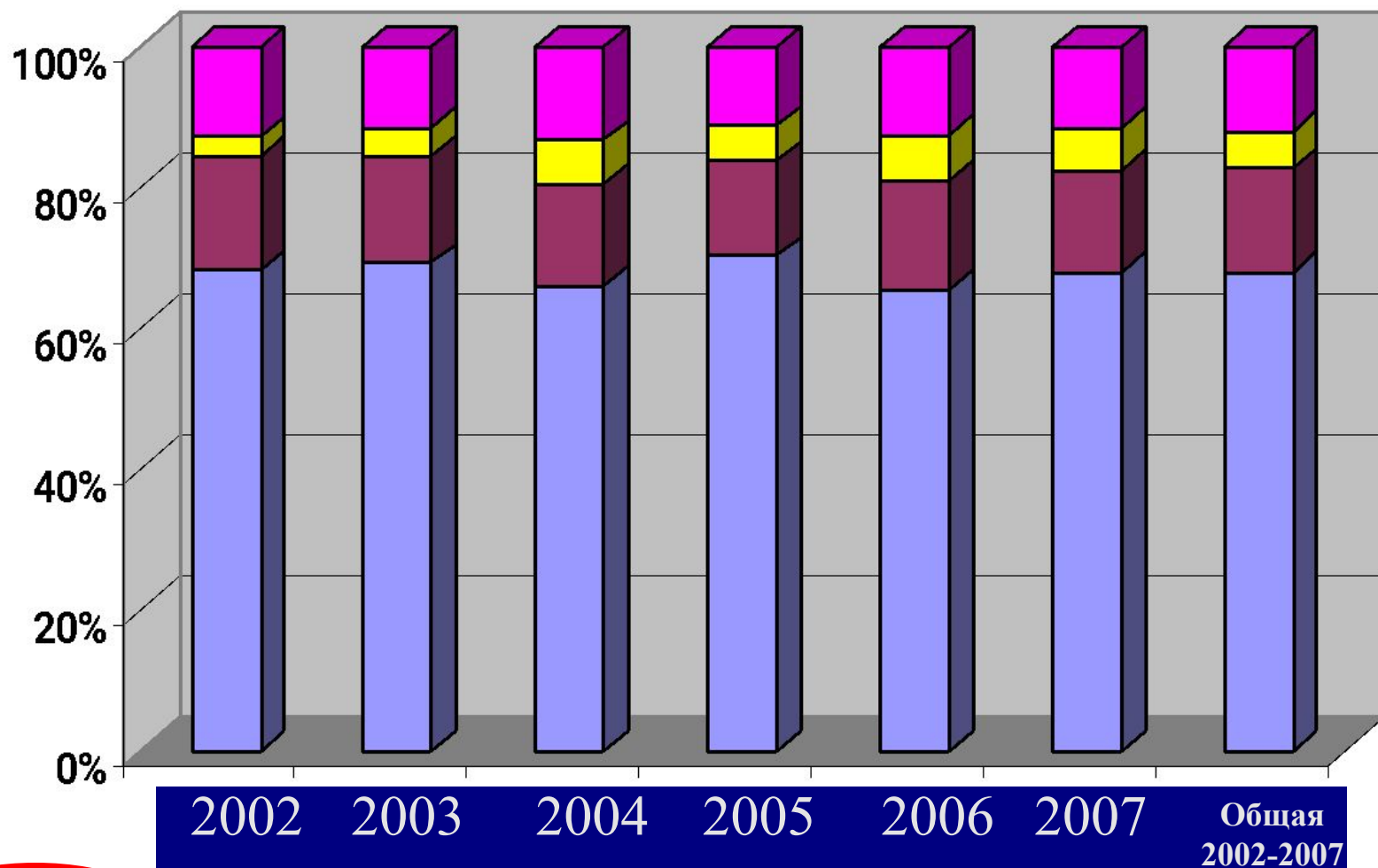
Симптомы, при которых допускаются ошибки диагностики ГФМИ

- стойкая гипертермия, не поддающаяся медикаментозному лечению
- - повторная рвота на фоне гипертермии
- - **неадекватная имеющимся клиническим проявлениям тяжесть состояния ребенка**
- - **быстрые темпы нарастания интоксикации, немотивированное возбуждение или заторможенность ребенка**
- - **чрезвычайная бледность кожных покровов, холодные конечности, гипер- и гипотермия**

Менингококкцемия - нарастание тяжести геморрагического синдрома



Этиологическая структура бактериальных менингитов в Российской Федерации по годам



N.m

Str.pn.

Hib

прочие

Королева И.С. 2008

Дефекты догоспитального этапа

Поздняя госпитализация

- **Отсутствие настороженности врачей догоспитального звена в отношении МИ**
- Отказ родителей от госпитализации
- Позднее обращение за медицинской помощью

Ошибочные диагнозы

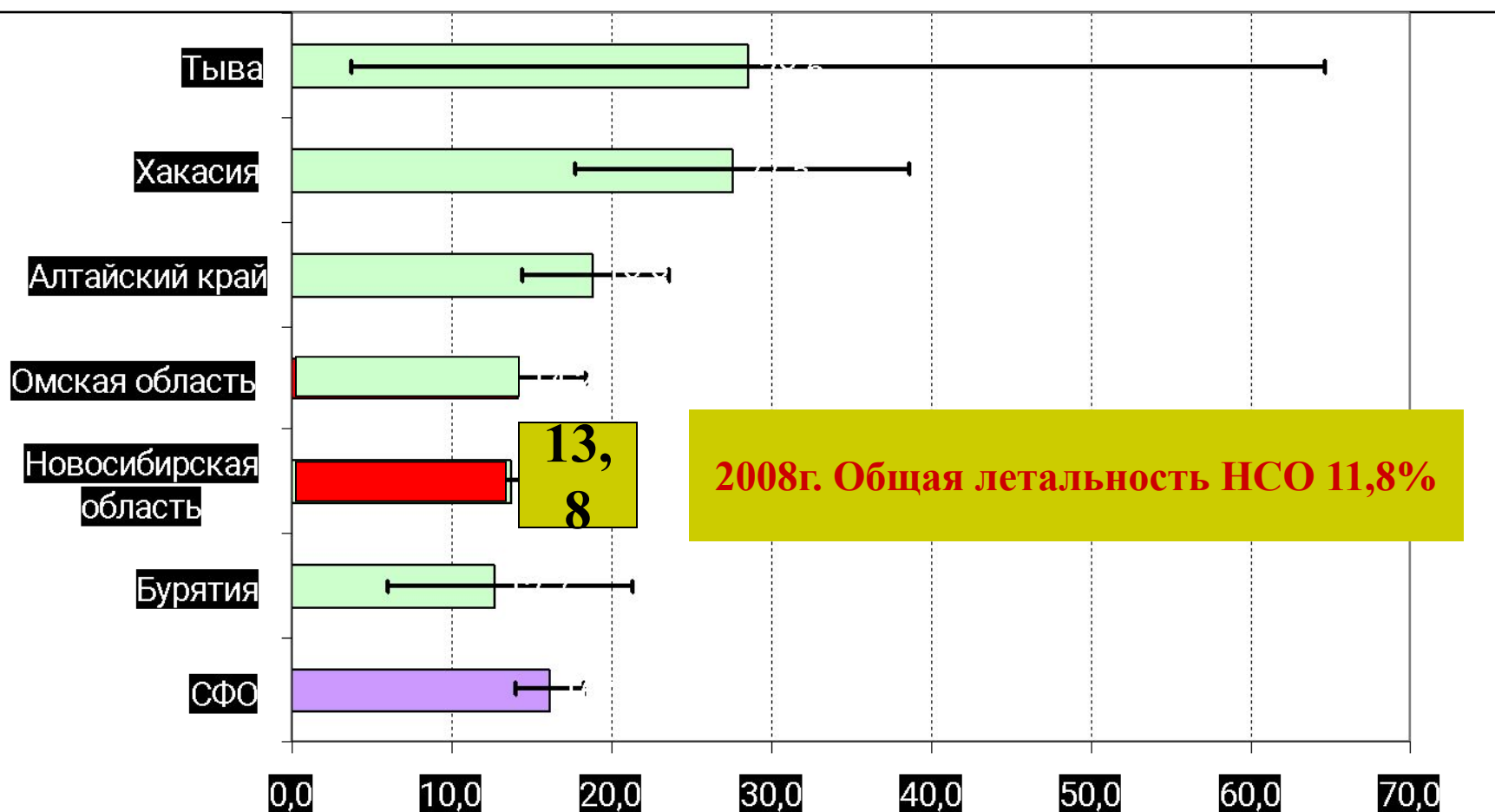
- 1. ОРВИ с геморрагическим синдромом.
- 2. Грипп
- 3. Нейротоксикоз
- 4. Пневмония
- 5. Пищевая токсикоинфекция
- 6. ОКИ
- 7. Псевдотуберкулез
- 8. Краснуха

Клинический пример

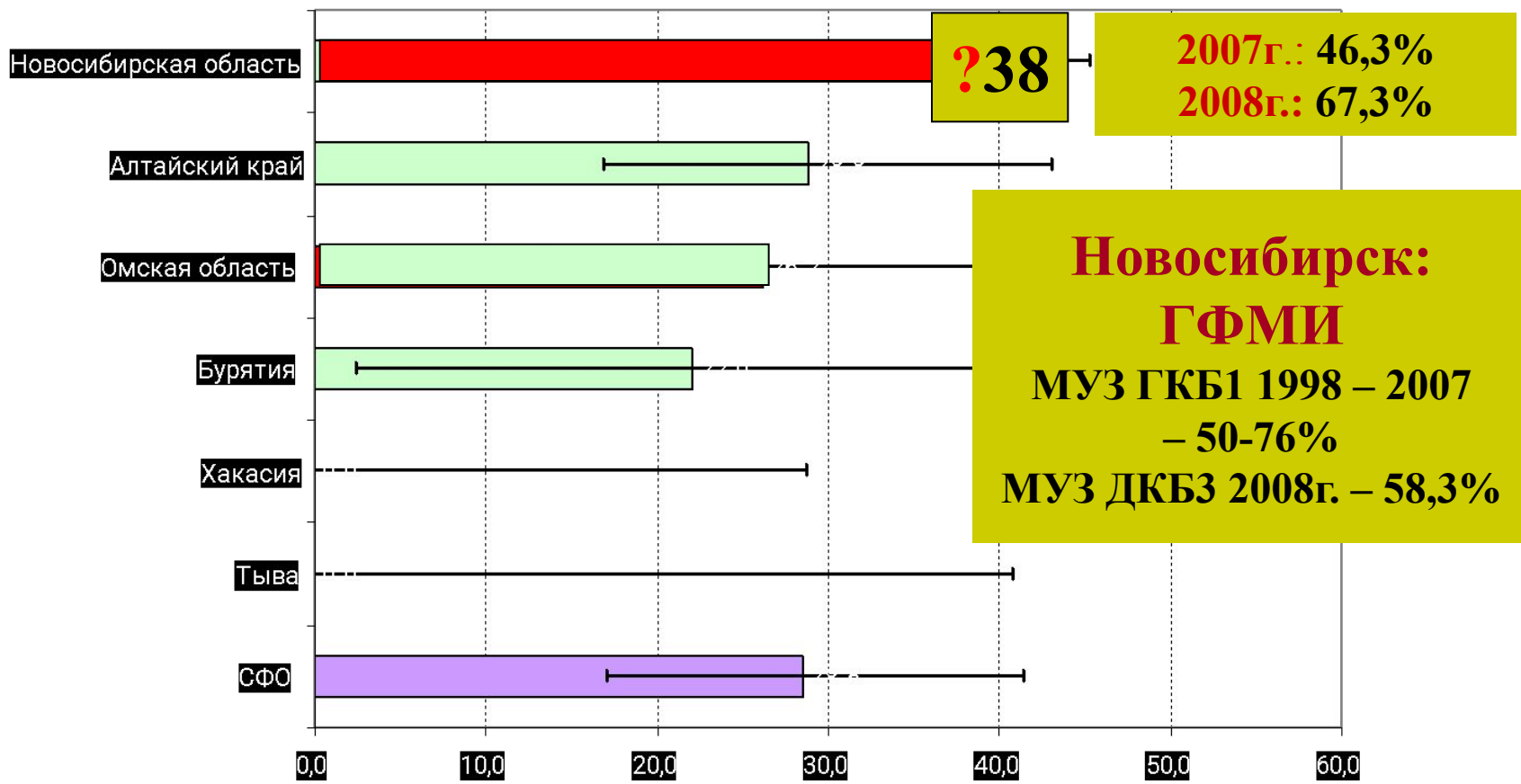


- Анастасия Н., 3г. 7 мес., заболела 30.04.08г.: t-39,3°C, головная боль, рвота (2 раза), пятнисто-папулезная и геморрагическая сыпь на туловище. Вызвана СМП, выставлен диагноз **«Ветряная оспа» (?!)**, поставлена «литическая смесь», ребенок оставлен дома. Ночью сохранялась лихорадка, головная боль, сонливость, рвота. Утром вновь вызвана СМП, с диагнозом **«Ветряная оспа, тяжелой степени тяжести» (?!)** госпитализирована в МУЗ ДКБ№3.
- С приема госпитализирована в ОРИТ в тяжелом состоянии с диагнозом: МИ, генерализованная, смешанная форма, менингококкцемия, менингит, тяжелой степени тяж., ИТШ I.

Летальность при генерализованных формах МИ в 6 регионах СФО (2003-2007 гг. в %)



Доля лабораторно подтверждённых летальных случаев от общего числа умерших СФО %



Алгоритм терапии шока - 1

Р. В. Baines. British Journal of Anaesthesia, 2003

□ 1 Оценка

- **Кардиоваскулярной нестабильности:** (1) Гипотензия: систолическое давление <75 мм рт.ст. (младше 4 лет) или <85 мм рт.ст., (старше 4 лет) (2) Капиллярное наполнение > 2 s

- **Неврологической нестабильности:** (1) Сознание (Шкала Глазго <8 баллов или ухудшающийся уровень сознания) (2) Протекция Дыхательных путей

□ 2 В/в доступ

- **3 Исследования крови:** 'газовый состав', глюкоза, обычные биохимические исследования, анализ крови, тесты гемостаза

- **Кровь для культурального исследования, тестирования антигена и PCR**

□ 4 Принципы интенсивной терапии

- **При кардиоваскулярной нестабильности (гипотензия или периферическая гипоперфузия):**

- **Human albumin solution (HAS) 20 ml kg – 4.5% or saline 0.9%,** быстрое вливание, которое может быть немедленно повторено. Если необходимо более 40 ml kg – 4.5% HAS быстро (<1 h) рассматривать следующее:

- **Эндотрахеальная интубация и ИВЛ**

- **Центральный венозный доступ, поддержка ЦВД Н₂О 8-10 см**

Алгоритм терапии шока - 2

Р. В. Baines. British Journal of Anaesthesia, 2003

- Начальный **inotropes** - **добутамин** ($5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ increasing to $20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). К дозе добутамина более $10 \mu\text{g /kg / минуту}$ **добавляют адреналин (epinephrine** - начиная с $0.01 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Рассмотреть норэпинефрин в той же дозе как и адреналин, если $1.0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ минуту}$ адреналина недостаточно. Inotropes могут быть даны периферически
- **Продолжение восстановления объема жидкости (4.5 % HAS) под контролем ЦВД**
- **При депрессии сознания или невозможности защитить дыхательные пути: Интубация и вентиляция для нормализации PaCO_2 . При наличии признаков менингита - **0.4 мг/ кг дексаметазона – 2 р/д 2-е суток (4 дозы)****
- **5 Антибиотики**
- **Cefotaxime в/в 50 мг/ кг × четыре раза в день в течение 5 дней**
- **6 Дальнейшая тактика**
- Адекватная инфузионная поддержка, восстановление свертывания - СЗП, переливание ЭрМ, (гемоглобин > 9.0 г /d)
- Рассмотрите потребность и возможность **haemofiltration**. Кардиоваскулярная и ИВЛ поддержка. Раннее введение энтерального питания.
- Носоглоточное культуральное исследование при подозрении на *N. meningitidis*
- Энтеральный rifampicin для устранения носительства *N. meningitidis*

Гормональная терапия?!

- Миокардиальная дисфункция и вазопарез требуют высоких доз вазопрессоров (обычно с адреналином или норадреналином). **Резистентный к инотропной терапии шок свидетельствует о поврежденной реактивности надпочечников - при неадекватном ответе на высокие дозы вазопрессоров показано введение гидрокортизона (1 mg/kg каждые 6 часов).**
 - *Не имеется никакой доказательной базы эффективности высоких доз кортикостероидов в лечении ИТШ (в том числе, при МИ)*

Перспективы лечения шока – только четкая организация помощи на всех этапах !

- Антиэндотоксины (например, протеин, усиливающий бактерицидность препаратов - ВРІ)
- Средства, ингибирующие и активацию коагуляции, и воспаление (например, активизированный протеин С)
- Методы удаления цитокинов и других воспалительных медиаторов (например, гемофильтрация)
- Использование мощных вазопрессоров типа angiotensin II, вазопрессина

Опыт их применения ограничен, практическое использование рекомендовать нельзя. Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО) при шоке, несмотря на многообещающие публикации, не оправдало надежд

Антибактериальная терапия гнойного менингококкового менингита

- **Пенициллин** в дозе от 300 тыс. ЕД/кг до 700 тыс. ЕД/кг, внутривенно в 6-8 приемов: при поступлении больного в первые 2-е суток болезни - 300 тыс. ЕД/кг; при поступлении в более поздние сроки – от 500 тыс. ЕД/кг
- Продолжительность антибактериальной терапии от 6 до 10 суток
- В процессе лечения дозу препаратов снижать нельзя
- **Критерий для отмены антибиотиков** - санация СМЖ (цитоз менее 100 в 1 мкл, при содержании лимфоцитов не менее 80%)

Жидкостный режим при гнойных менингитах

- Объем внеклеточной жидкости при ГМ выше, чем у здоровых детей
- Как резкое ограничение жидкости (более, чем на 10 мл/кг по объему внеклеточной жидкости), так и превышение ФП (120 мл/кг) сопряжено с ухудшением исхода ГМ
- Ограничение жидкостной нагрузки при наличии **нормоволемии** рекомендуют в течении короткого времени (24-48 часов) с последующим восстановлением водного баланса (в/в + перорально) до ФП

Нерешенные проблемы вакцинопрофилактики МИ

- Вакцины иммуногенны у лиц старше 2 лет и дают защиту минимум на 3 года; их эпидемиологическая эффективность достигает 85-95%
- У детей до 2 лет вакцины против МИ, как и все полисахаридные вакцины, вызывают слабый иммунный ответ. Вакцина группы А может применяться по эпидпоказаниям у детей старше 12 месяцев, но для рутинной иммунизации в этом возрасте она непригодна. Вакцины группы С еще менее иммуногенны в возрасте до 2 лет
- **Перспективны конъюгированные вакцины, имеющие преимущества перед полисахаридными**

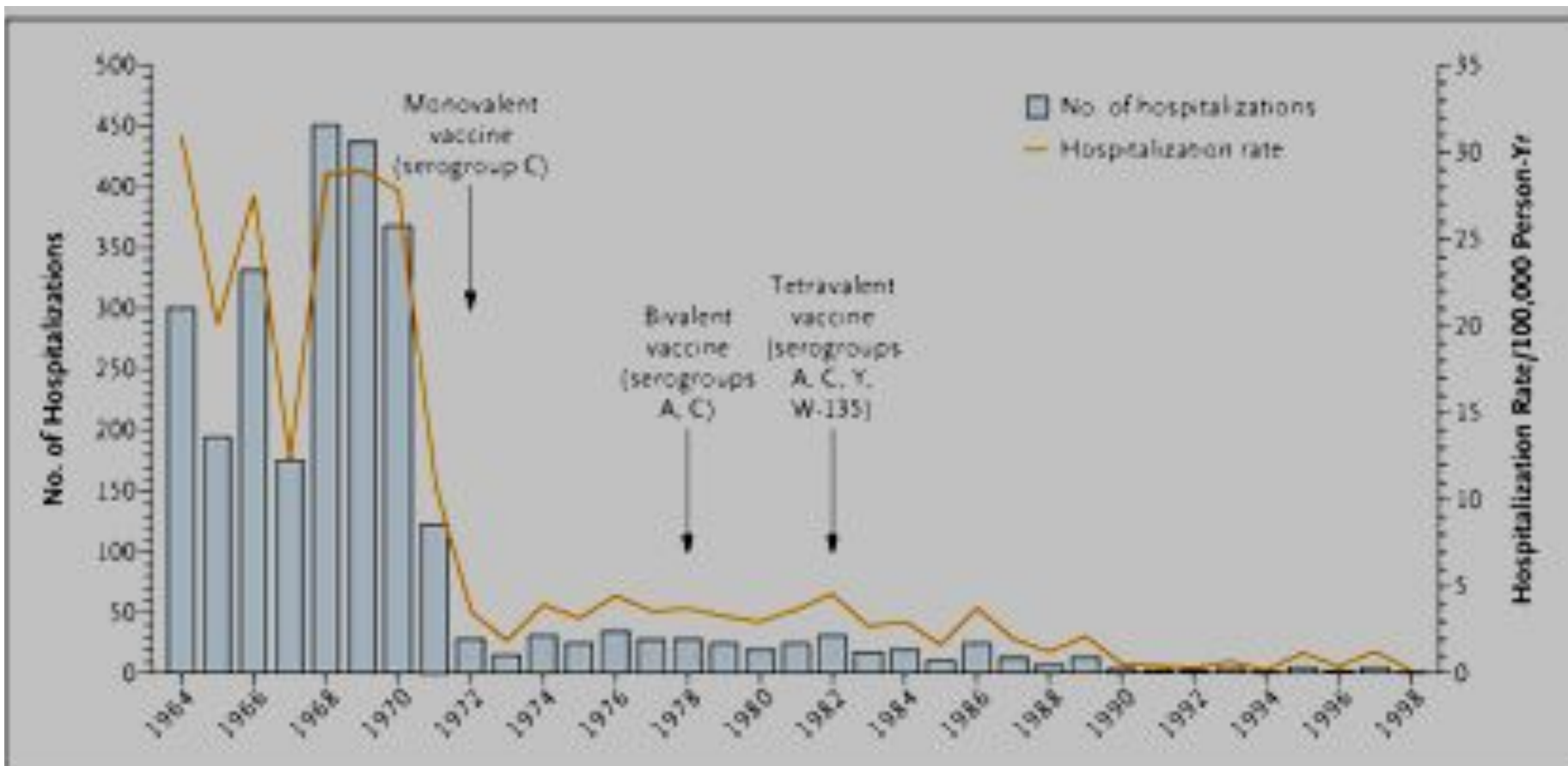
Разрабатываемые В-менингококковые вакцины

**NonaMen – везикулярная OMV В-вакцина
NVI (Нидерланды)**

**LP2086 - бивалентная рекомбинантная
липопротеиновая В-вакцина
Wyeth (USA)**

**NOMV - мультивалентная везикулярная В- вакцина
(лаборатория доктора Zollinger W.D.(USA))**

Эффект вакцинации против МИ в армии США



Pierce Gardner, NEJM, 2006

Резюме: заболеваемость МИ по- прежнему превышает показатели РФ

- 2008: Поздняя госпитализация и повышение летальности среди взрослых пациентов с МИ
- 2008: Снижение летальности и улучшение диагностики МИ у детей Новосибирска (но не НСО)
- Ранняя диагностика, немедленное и адекватное лечение шока и повышенного ВЧД, своевременная антибактериальная терапия, комплексная поддерживающая интенсивная терапия – только такое сочетание факторов - основа эффективного лечения менингококковой инфекции