

# **МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА (ЕЩЕ РАЗ О СТАРОЙ ПРОБЛЕМЕ)**

---

«

• •

,

»

•

# МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

---

***Цель* - обсуждение проблемных (в том числе организационных) вопросов, связанных с менингококковой инфекцией**

---

- 
- **«Бывают инфекционные заболевания, определяющие демографию страны или региона, а бывают - определяющие страшную трагедию одной, отдельно взятой, семьи. В реальной жизни обе эти группы важны»**

*Ж.К. Пешаре*

*"Intelligent microbes", 2005*

- **«Ни одна из инфекций не убивает человека так быстро, как менингококковая»**

*J. Herrick, 1919*

- **Каждый, как правило редкий (по крайней мере в развитых странах), случай смерти от менингококковой инфекции имеет огромный общественный резонанс**

- 
- Несмотря на то, что менингококковая инфекция является редкой патологией, она представляет собой ГЛОБАЛЬНУЮ МИРОВУЮ ПРОБЛЕМУ, так как является САМОЙ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ ОТ ИНФЕКЦИЙ В ЕВРОПЕ.
  - Летальность составляет около 8%
  - До 80% менингит, однако в половине случаев сочетается с менингококцемией
  - Менингококцемия 20-25%
  - Летальность по странам Европы от фульминантной формы менингококцемии составляет около 30%
  - От 10 до 30% имеют затянувшееся выздоровление из-за осложнений и последствий перенесенного заболевания

J Prev Med Hyg. 2012 Jun;53(2):116-9.

Clinical presentation of meningococcal disease in childhood.

Sabatini C, Bosis S, Semino M, Senatore L, Principi N, Esposito S.

Source

Pediatric Clinic 1, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy.

- Ежегодно болеют 500 000 - 1 500 000, а умирают от 50 000 до 135 000 человек
- Летальность от менингококцемии до 40% (фульминантной)
- Иногда летальный исход наступает в первые 24 часа после появления интоксикации
- Кроме гипертермии и миалгий до появления сыпи ориентироваться не на что

# ЛЕТАЛЬНОСТЬ

## ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

---

- Заболеваемость в мире –  
от 1 до 1000 на 100 000 населения

*[Caugant D.A.](#), [Maiden M.C.](#)*

- Наиболее высокая летальность – в «менингитном поясе» Африки
  - 2006г. - в регионе появился менингококк А с измененными антигенными свойствами
- Очень высокая заболеваемость - в «околоозерных» Центрально-Африканских государствах
  - Бурунди, Руанда, Танзания - до 1% населения

# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ЗОНЫ ПРИ МЕНИНГОКОККОВО ИНФЕКЦИИ

---

- В Европе заболеваемость - от 1 до 14 на 100 000
  - Однако средние показатели составляют примерно 1-2 на 100 000
- Самая высокая заболеваемость - в Великобритании, Ирландии и Исландии
- В Республике Беларусь за последние годы - **1,7-3,2** на 100 000 населения
- Для Европейского региона принято считать тенденцией к повышению заболеваемости показатель превосходящий 3,5-4 на 100 000



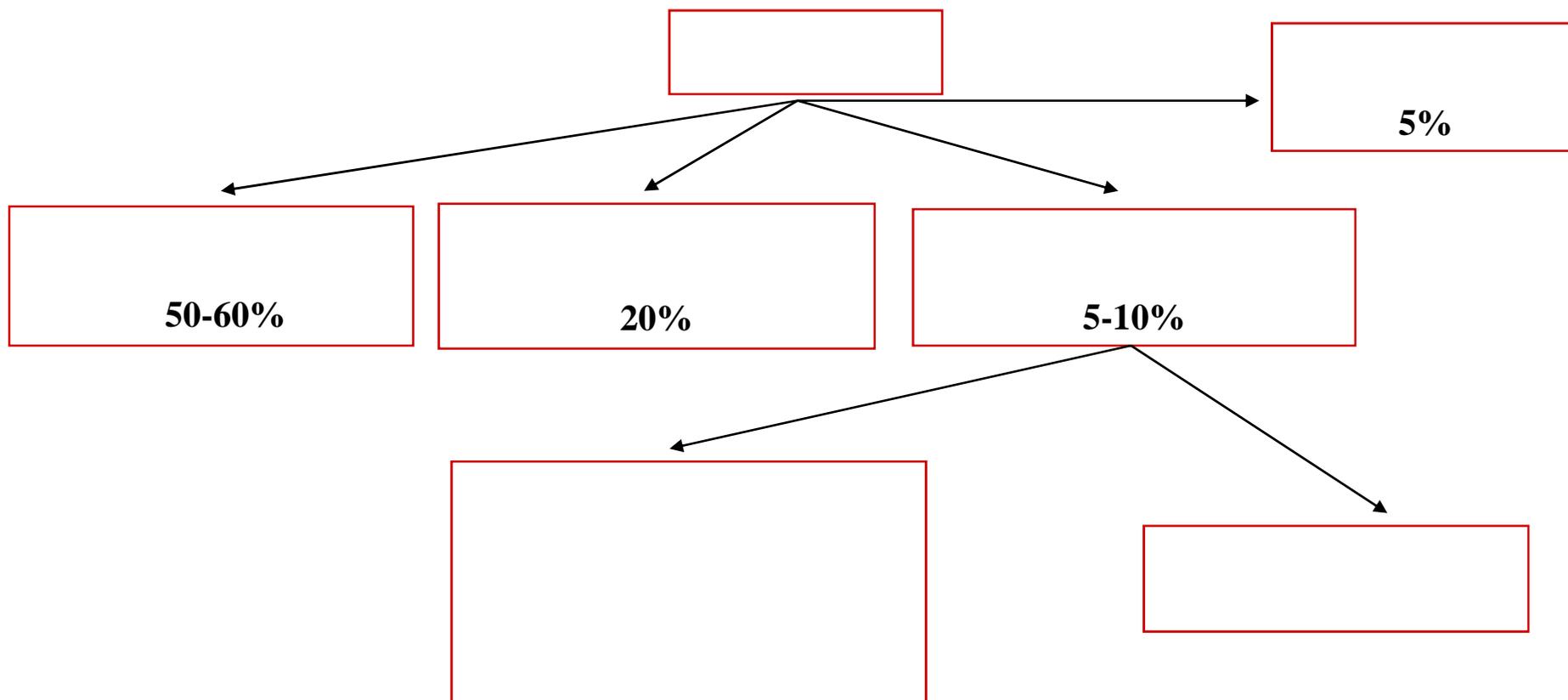
# ЛЕТАЛЬНОСТЬ И ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ЗОНЫ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

---

- В Америке заболеваемость значительно ниже, среднестатистический показатель - 0.3-0.4 на 100 000 населения
  - ! в США заболеваемость менингококковой инфекцией никогда не была высокой даже до появления и использования первых вакцин
  
- МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ в настоящее время –ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ ДЕТЕЙ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ
  
- **ВОПРОС В ЗАЛ?**

# МЕСТО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННОМ КЛИНИЧЕСКОМ МИРЕ?

---

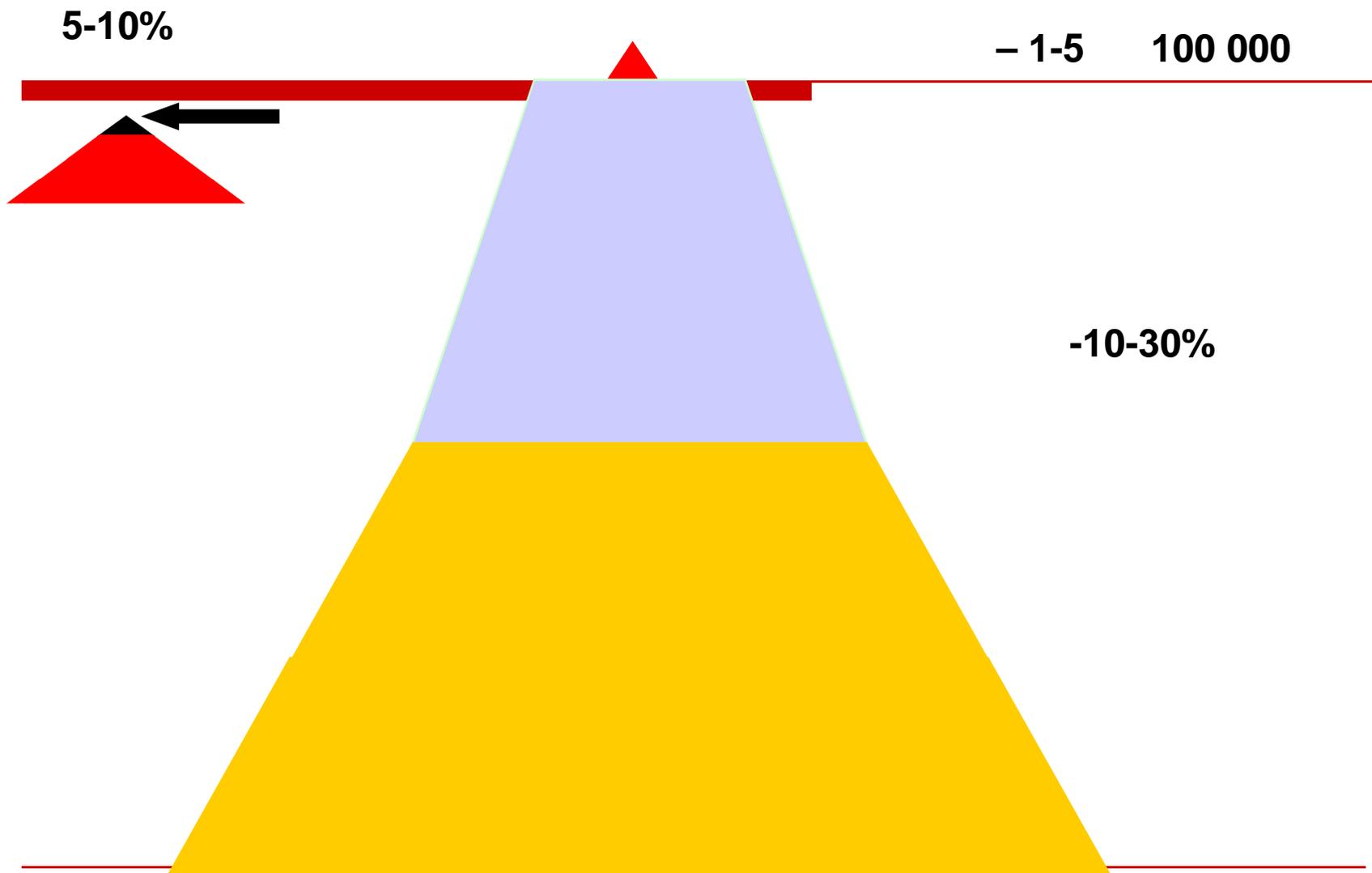


# **N.B.!**

---

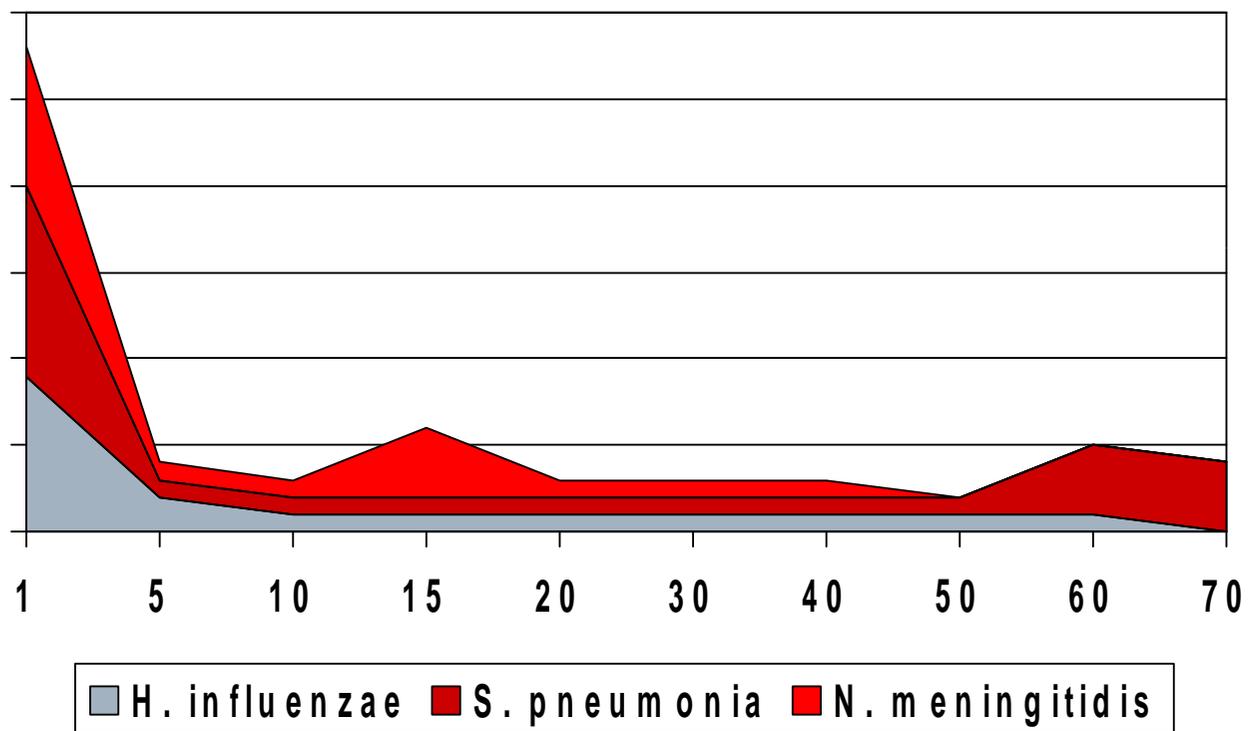
- **Контингенты возрастного риска должны быть известны всем врачам, оказывающим первичную помощь детям, подросткам и молодым людям!**
  - **Каждый внезапный подъем температуры до высоких цифр (39,7-40°C) без какой-либо характерной клинической картины, должен быть рассмотрен с позиций исключения менингококцемии!**
  - **Почему?**
    - **Это самая частая причина детской летальности в развитых странах!**
-

# МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ



# КТО БОЛЕЕТ?

---



# **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНВАЗИВНОЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ) МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

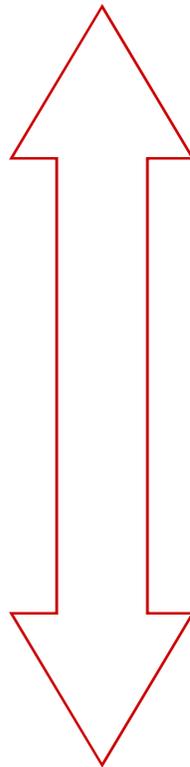
---

- ТРАНЗИТОРНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ (БЕЗ ШОКА)**
  - ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА (С ШОКОМ)**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ + МЕНИНГИТ**
  - МЕНИНГИТ**
-

# УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

---

17-40%

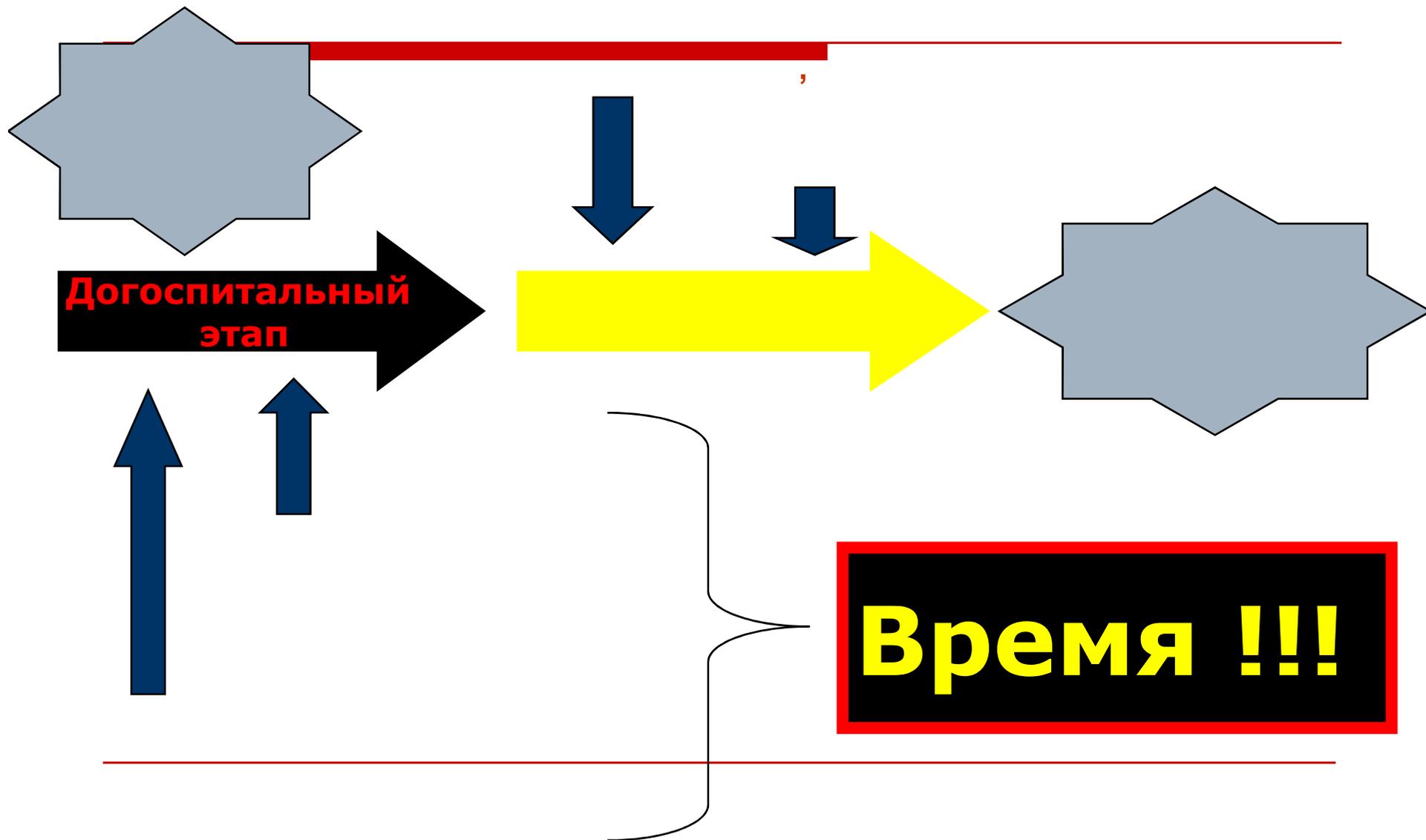


( )

3-5%

---

# Естественное течение событий при ГФМИ

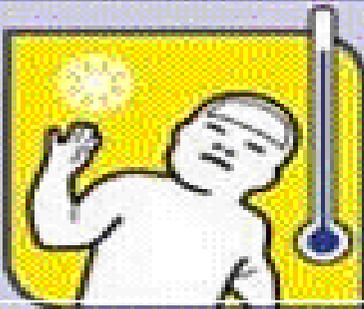


# **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНВАЗИВНОЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ) МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

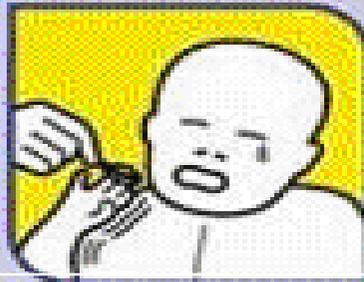
---

- ТРАНЗИТОРНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ (БЕЗ ШОКА)**
  - ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА (С ШОКОМ)**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ + МЕНИНГИТ**
  - МЕНИНГИТ**
-

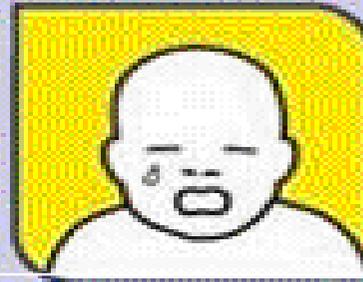
# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



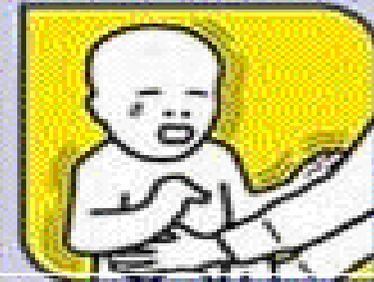
Fever – hands & feet may also feel cold



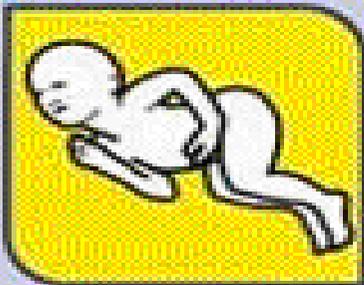
Refusing feeds or vomiting



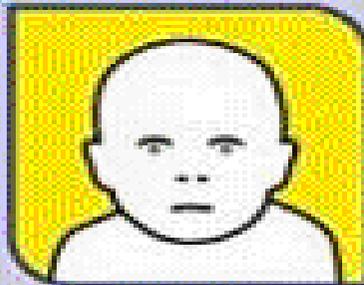
High pitched moaning cry or whimpering



Dislike of being handled, fretful



Neck retraction with arching of back



Blank & staring expression



Difficult to wake, lethargic



Pale blotchy complexion

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

---



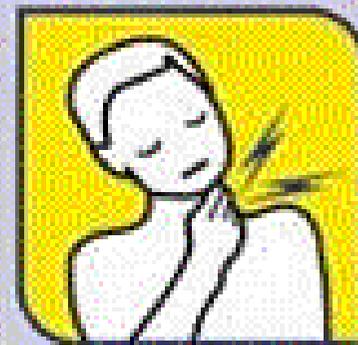
Vomiting



Fever



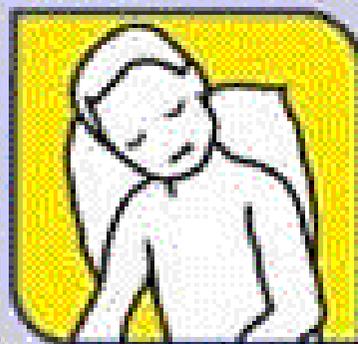
Headache



Stiff neck



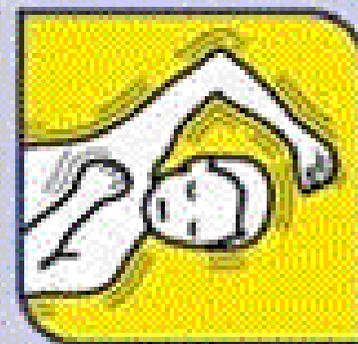
Light aversion



Drowsiness



Joint pain



Fitting

---

# Что не мешает (должны!) знать родителям.

---

- **Повышение температуры** – особенно выше 39°C - всегда требует повышенного внимания к ребенку
  - **Появление сильных головных болей** у ребенка (особенно не снимающихся простыми анальгетиками), **появление рвоты**, не приносящей облегчения
  - Необычная сонливость, вялость, гиперестезия кожных покровов
- 
- **ТРЕБУЮТ ОСМОТРА ВРАЧА**

# Что должен знать врач?

---

- **Гипертермия и рвота** (без диареи!) у грудного ребенка
  - Резкая слабость, развивающийся сопор, выраженная сонливость, бледность на фоне высокой температуры - требуют исключения менингита
  - Упорная головная боль у взрослых на фоне гипертермии
- 
- При подозрении – люмбальная пункция

# ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ

---

**При первичном осмотре больных часто ошибочно выставлялся диагноз, состоящий из двух частей**

- В первой – указывался привычный для врачебной практики диагноз (н., ОРВИ)
- Во второй – ее нетипично тяжелое течение

*Н., «гипертоксическая форма», «гипертермическая форма», «тяжелое течение», «с менингеальным синдромом» и т.п.*

**1 + 1 = 0**

**В ТАКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ НАДО ПОДУМАТЬ О ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ  
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

# Как поставить диагноз менингита?

---

- ❑ Сам по себе бактериальный гнойный менингит является наиболее часто регистрируемой в мире генерализованной формой заболевания.
- ❑ При постановке диагноза необходимо учитывать возраст пациента, от которого напрямую зависят клинические симптомы заболевания.
- ❑ Классическая менингеальная триада – жалобы на головную боль, рвоту и повышение температуры – встречается у взрослых и детей более старшего возраста.

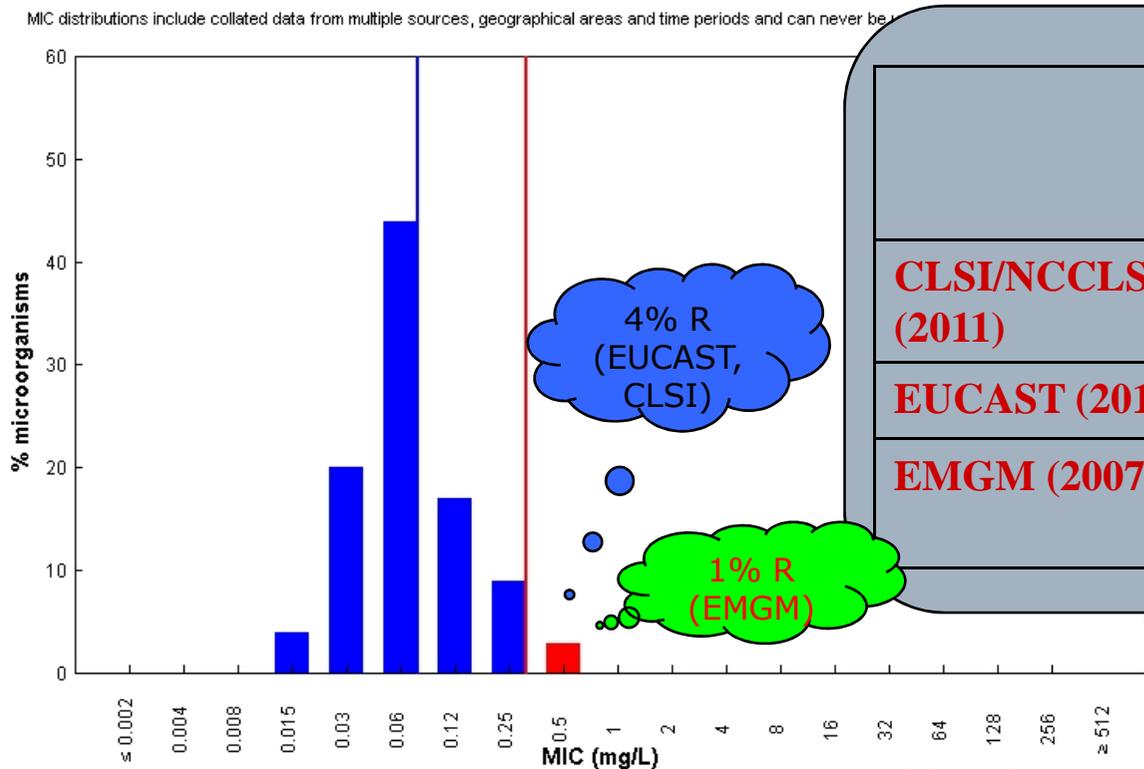
# Как поставить диагноз менингита?

---

- ❑ У маленьких детей, которые по возрасту не могут пожаловаться на головную боль, основными симптомами являются интоксикация, рвота без выраженной диареи, судороги, а также вялость ребенка и быстро развивающийся сопор.
- ❑ В случае диагностических ошибок на амбулаторном этапе и этапе приемного покоя, является постановка диагноза острой кишечной инфекции (рвота, гипертермия).

# Резистентность *N.meningitidis* к бензилпенициллину

**Benzylpenicillin / *Neisseria meningitidis***  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-03-05**



	( / )		
	S	I	R
<b>CLSI/NCCLS (2011)</b>	<b>0,06</b>	<b>0,12-0,25</b>	<b>0,5</b>
<b>EUCAST (2011)</b>	<b>0,064</b>		<b>&gt; 0,25</b>
<b>EMGM (2007)</b>	<b>0,06</b>	<b>&gt;0,6 &lt; 1</b>	<b>1</b>

MIC  
 Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

3806 observations (16 data sources)  
 Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R > 0.25 mg/L

# Резистентность *N.meningitidis* к бензилпенициллину

---

- Большинство идентифицированных на текущий момент штаммов со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину демонстрирует промежуточную резистентность (PenI) с МПК 0,12-0,25 мг/мл
- Ведущий механизм резистентности – модификация пенициллин-связывающего белка (PenA ген), крайне редко – продукция бета-лактамаз

Spratt BG, et al. J Mol Evol 1992; 34:115-125

Sosa J, et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96:523-525

Richter SS, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41:83-88

Brown EM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1016-1021

---

# Резистентность *N.meningitidis* к бензилпенициллину

- Несмотря на наличие множества случаев генерализованной МКИ, вызванных штаммами менингококка со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, имеются лишь единичные сообщения о терапевтических неудачах при применении данного антибиотика (большинство из них не являются детально изученными)
- Бензилпенициллин остается препаратом выбора для лечения генерализованных форм МКИ

Contoyiannis P, et al. Lancet 1974; 1:462

Turner PC, et al. Lancet 1990; 335: 732-733

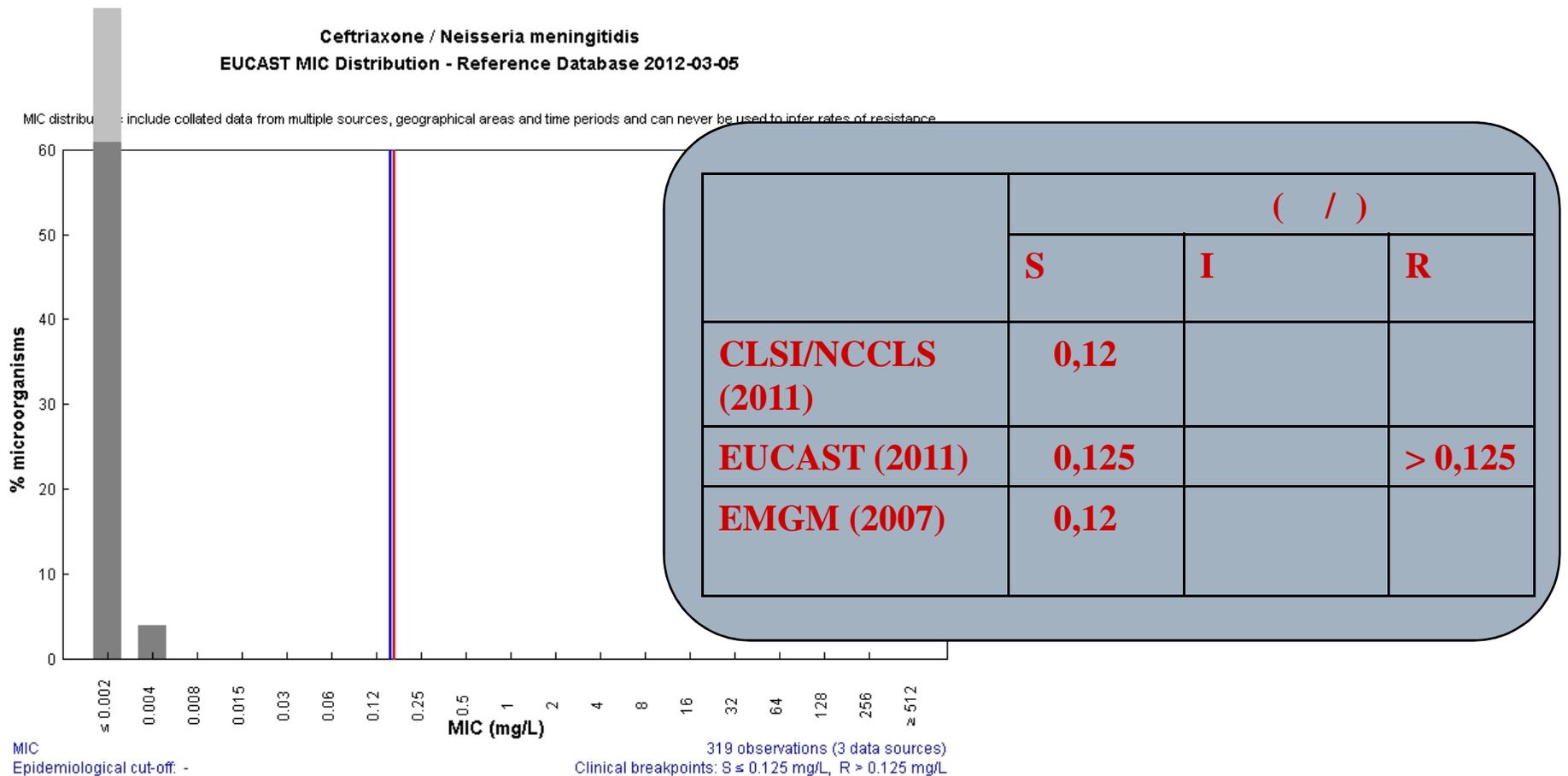
Casado-Flores J, et al. Clin Infect Dis 1997; 25:1479

Wall RA. J Infect 2001; 42:87-99

---

Fangio P, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:140-141

# Резистентность *N.meningitidis* к цефтриаксону

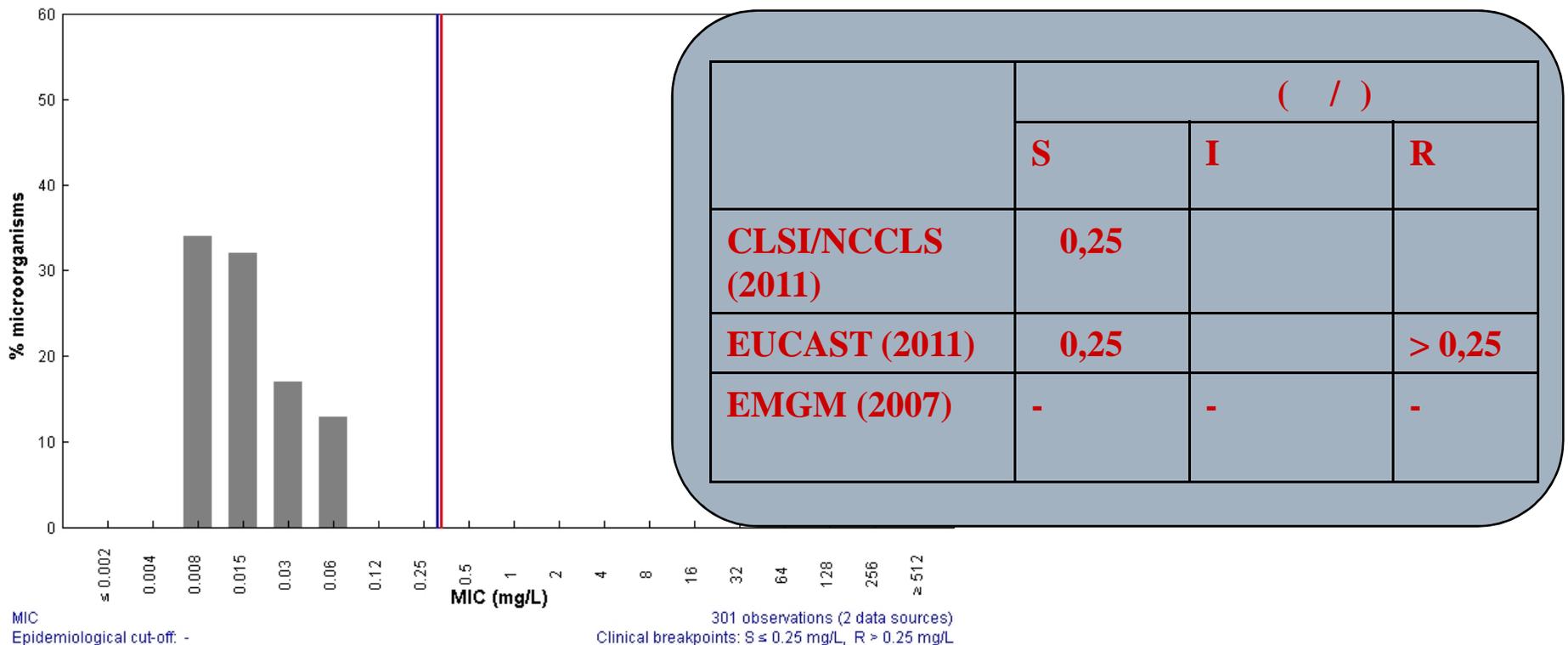


Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21 informational suppl. 2011  
 EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3 2011-01-05  
 Vázquez JA. FEMS Microbiol Rev 2007; 37:97–100

# Резистентность N.meningitidis к меропенему

**Meropenem / Neisseria meningitidis**  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-03-05**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

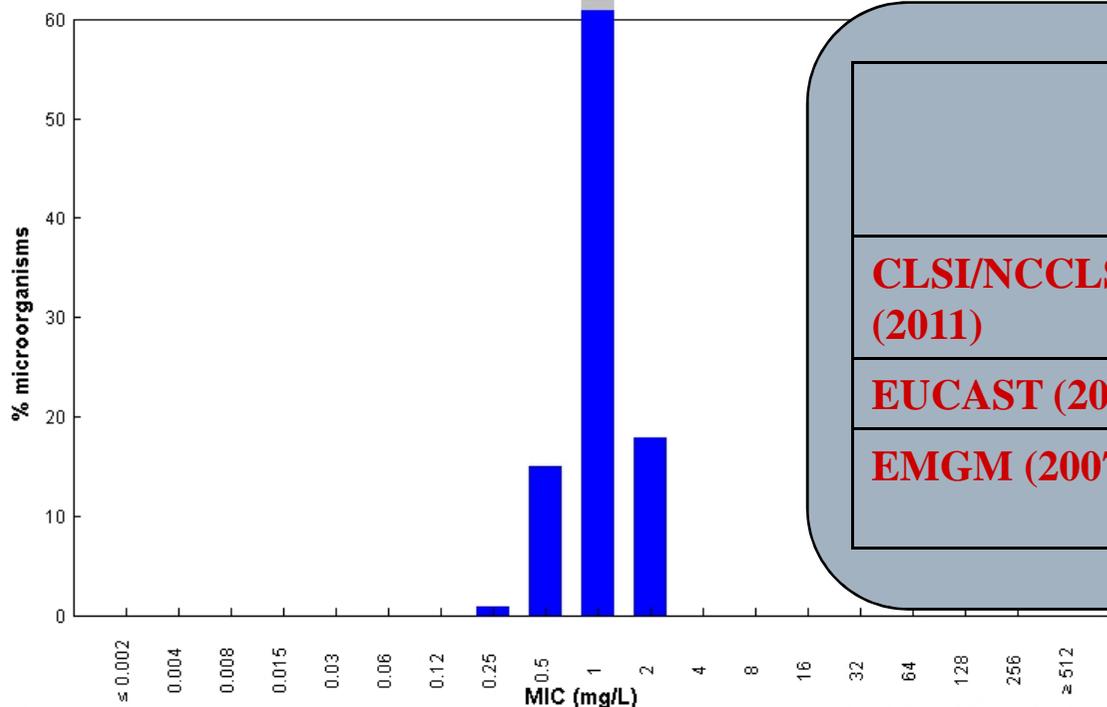


Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21 informational suppl. 2011  
 EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3 2011-01-05  
 Vázquez JA. FEMS Microbiol Rev 2007; 37:97–100

# Резистентность *N.meningitidis* к хлорамфениколу

**Chloramphenicol / *Neisseria meningitidis***  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-03-05**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



	( / )		
	S	I	R
<b>CLSI/NCCLS (2011)</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>
<b>EUCAST (2011)</b>	<b>2</b>		<b>&gt; 4</b>
<b>EMGM (2007)</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

MIC  
 Epidemiological cut-off: WT ≤ 2 mg/L

866 observations (12 data sources)  
 Clinical breakpoints: S ≤ - mg/L, R > - mg/L

# Резистентность *N.meningitidis* к хлорамфениколу

---

- Имеются единичные сообщения о высоком уровне резистентности к хлорамфениколу:
  - Вьетнам – 11 штаммов
  - Франция – 1 штамм
  - Австралия – 2 штамма
- Механизм резистентности – модификация хлорамфеникола под действием хлорамфеникол ацетилтрансферазы (CAT)

Galimand M, et al. N Engl J Med 1998; 339:868–74

---

~~Shultz TR, et al. J Antimicrob Chemother 2003; 52:856-859~~

# Хлорамфеникол: бактериостатический или бактерицидный препарат?

---

- Хлорамфеникол оказывает бактериостатическое действие в отношении большинства чувствительных к нему патогенов
- В высоких концентрациях хлорамфеникол проявляет бактерицидную активность в отношении *H.influenzae*, *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*

Rahal JJ Jr, et al. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16:13-18

Guggenbichler JP. Padiatr Padol 1983; 18:11-20

Feder HM Jr. South Med J 1986; 79:1129-34

---

Balbi HJ. Pediatrics in Review 2004; 25:284



# ВВОДИТЬ ЛИ АНТИБИОТИК НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ?

---

- «Если у пациента подозревается бактериальный менингит врачом должен быть назначен бензилпенициллин в дозе 1200 мг внутривенно, не откладывая до госпитализации больного»

*Британское общество инфекционистов*

- «Невозможно предсказать, когда заболевание достигнет своего пика тяжести.... Логическое и интуитивное направление – назначить антибактериальную терапию как можно быстрее...»

*ISDA*

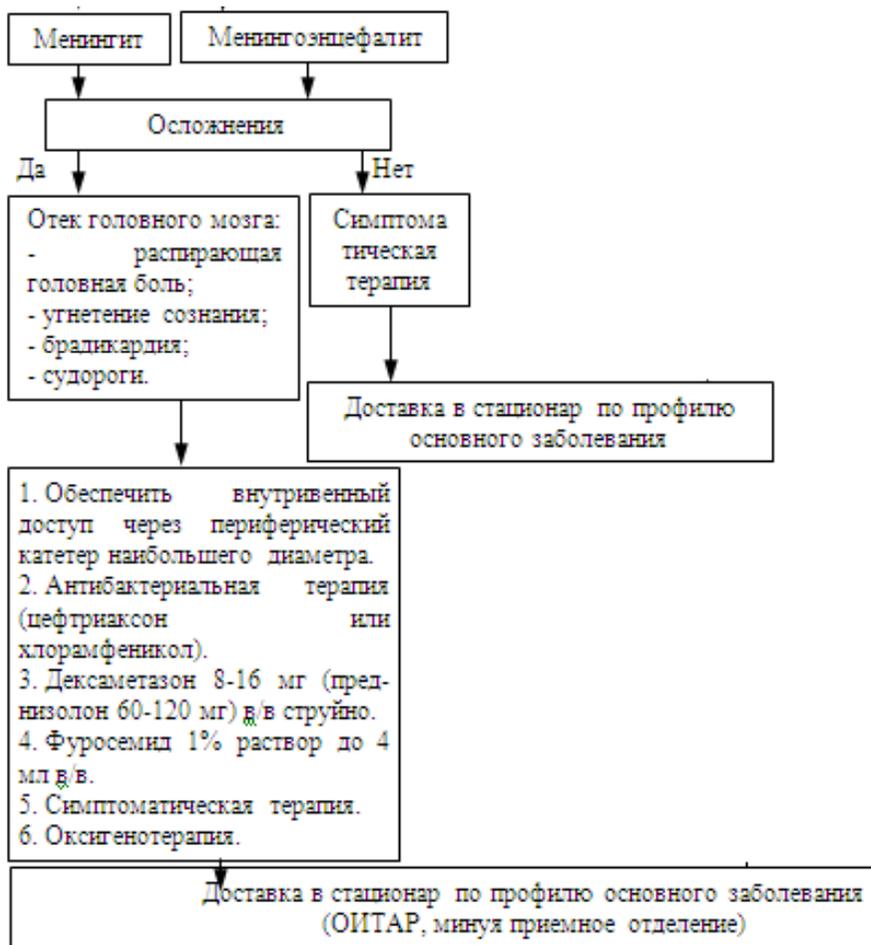
**ВРЕМЯ=МОЗГ**

---

# Национальные протоколы

Приказ МЗ РБ от 30.09.2010 № 1030

«Об утверждении клинического протокола оказания скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению...»



Как можно более раннее начало АБТ при гнойных менингитах уменьшает летальность и риск осложнений

The Research Committee of the British Society for the Study of Infection. J Infect 1995; 30:89-94

Begg N, et al. J Infect 1999; 39:1-15

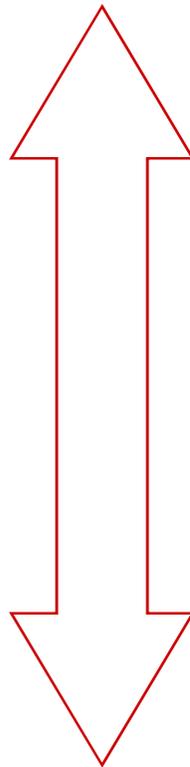
Miner JR, et al. J Emerg Med 2001; 21:387-92

Lu CH, et al. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104:352-8

# УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

---

17-40%



( )

3-5%

---

# **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНВАЗИВНОЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ) МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

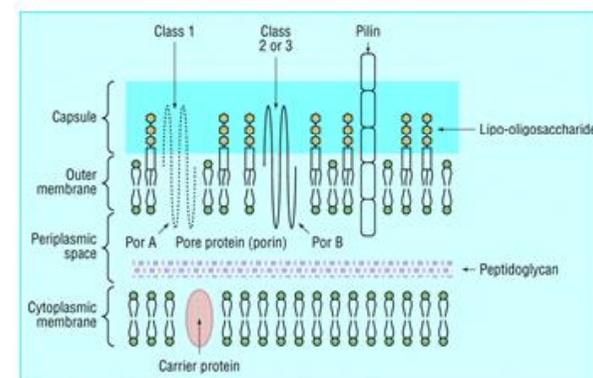
---

- ТРАНЗИТОРНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ (БЕЗ ШОКА)**
  - ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА  
МЕНИНГОКОКЦЕМИИ (С ШОКОМ ИЛИ  
СПОН)**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ + МЕНИНГИТ**
  - МЕНИНГИТ**
-

# ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕНА УНИКАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ?

- Генерализация (в том числе менингита) происходит гематогенно
- Количество менингококка в крови резко возрастает
  - Бактериемия всегда очень высокая - до  $10^5$  -  $10^7$  микроорганизмов в 1 мл
- Олигопептиды клеточной стенки *N. meningitidis* составляет не менее 50% - заболевание сопровождается выраженной эндотоксемией

Fig 3 Structure of cell wall of *Neisseria meningitidis*: 50% of the lipid in the outer leaflet of the outer membrane is lipo-oligosaccharide or endotoxin



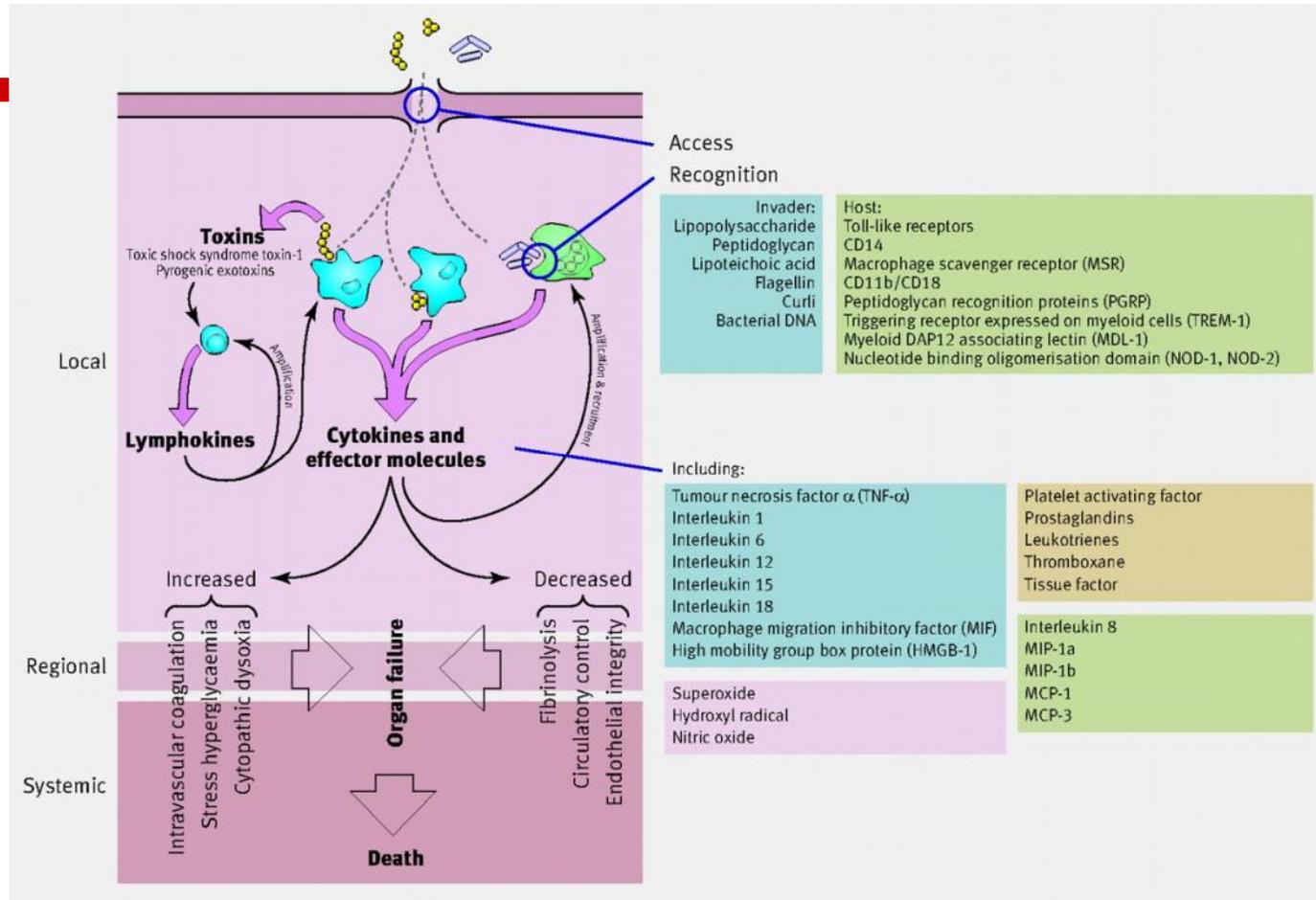
Hart, C. A. et al. *BMJ* 2006;333:685-690

Copyright©2006 BMJ Publishing Group Ltd.

BMJ

Hart, C. A. et al. *BMJ* 2006;333:685-690

**Fig 2 Pathophysiological pathways of sepsis**

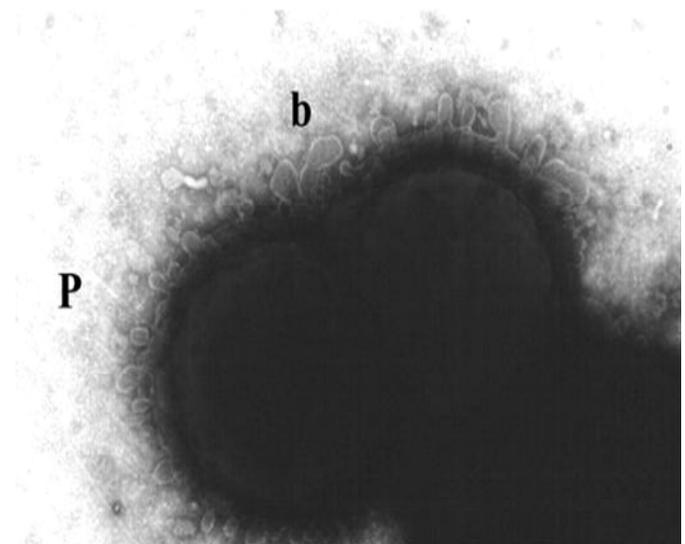


Lever, A. et al. BMJ 2007;335:879-883

# ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕНА УНИКАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ?

---

- Hart C.A., Thomson P.J.: подавляющее большинство менингококков при попадании в кровь быстро погибает
- Поэтому важна способность менингококка выделять во внешнюю среду эндотоксин с помощью мелких поверхностных токсинсодержащих пузырьков (blebs)
- Представляется важным возможное формирование за счет blebs реакции Санорелли-Шварцмана при фульминантной менингококцемии, но окончательных, убедительных доказательств этому факту пока не получено



# Корреляция бактериальная нагрузка - летальность

- 
- Бактериальная нагрузка коррелирует с тяжестью заболевания при менингококцемии

Hackett SJ, et al. Arch Dis Child 2002;86:44–6

- Бактериальная нагрузка при менингококцемии ассоциирована с вероятностью смерти (в 2,04 раза при увеличении на каждые  $\log_{10}$  копий/мл), инвалидизирующими последствиями заболевания и более длительной госпитализацией

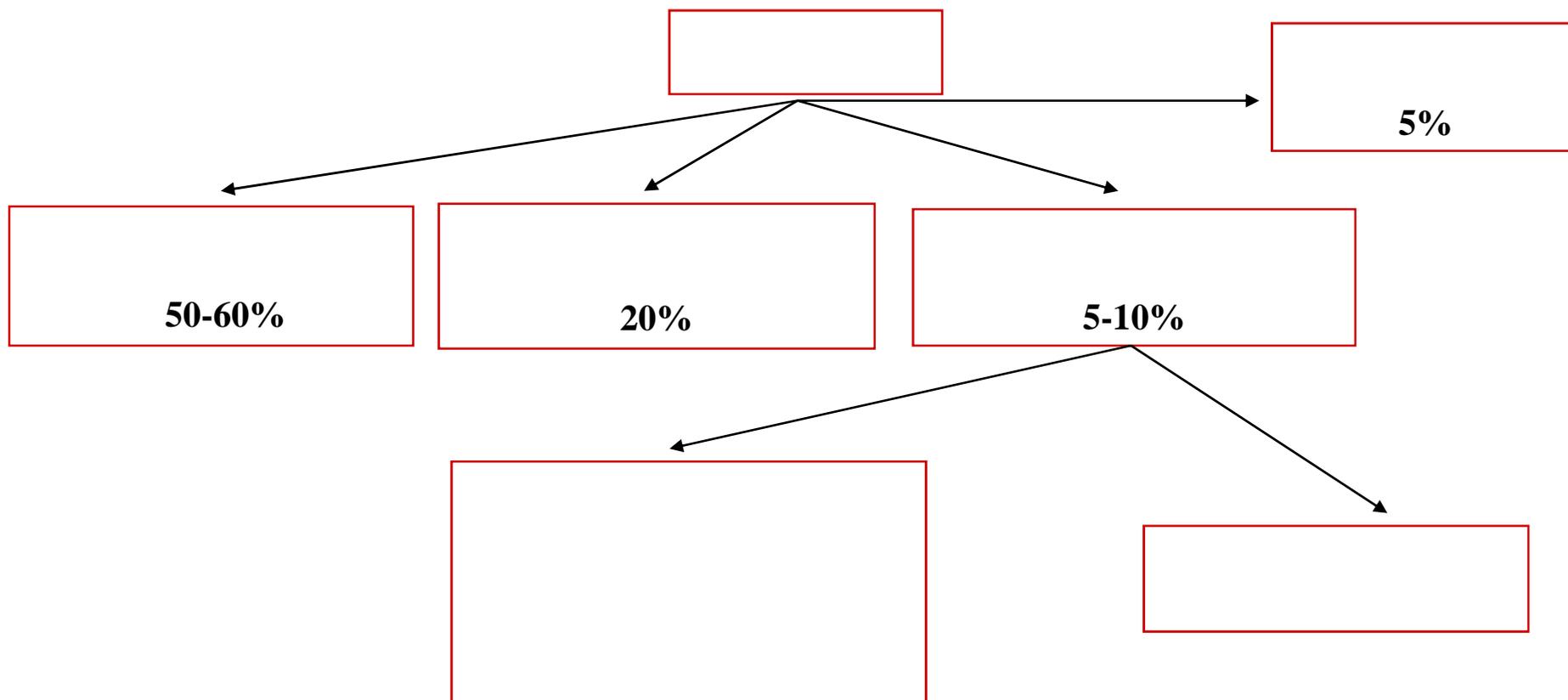
Darton T., et al. Clin Infect Dis 2009; 48:587–94

- Увеличение бактериальной нагрузки при менингококцемии на каждые  $\log_{10}$  копий/мл увеличивает вероятность смерти пациента в 7,5 раз

Lala HM, et al. J Infect 2007: 54, 551-557

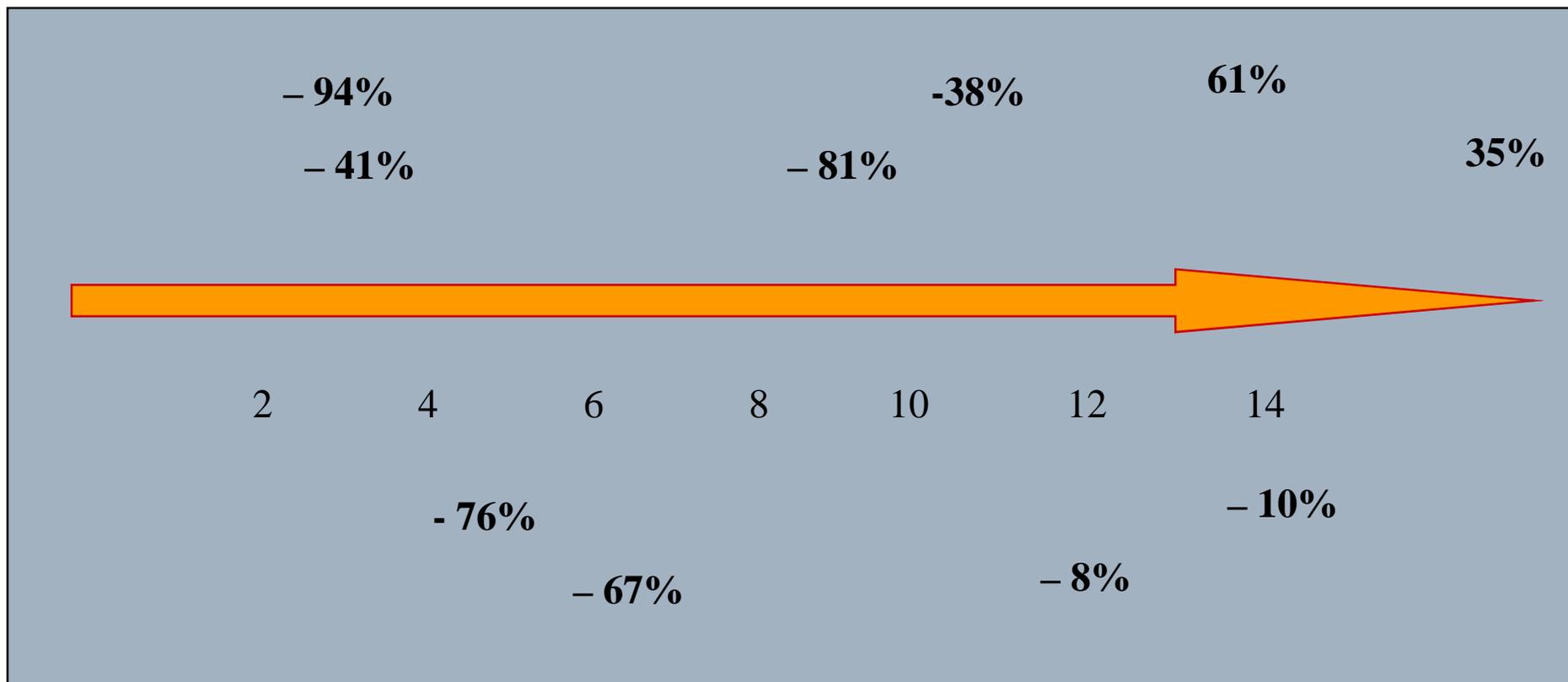
# МЕСТО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННОМ КЛИНИЧЕСКОМ МИРЕ?

---



# ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

---



Как и всякий эндотоксикоз, менингококцемия осложняется ИТШ и ПОН

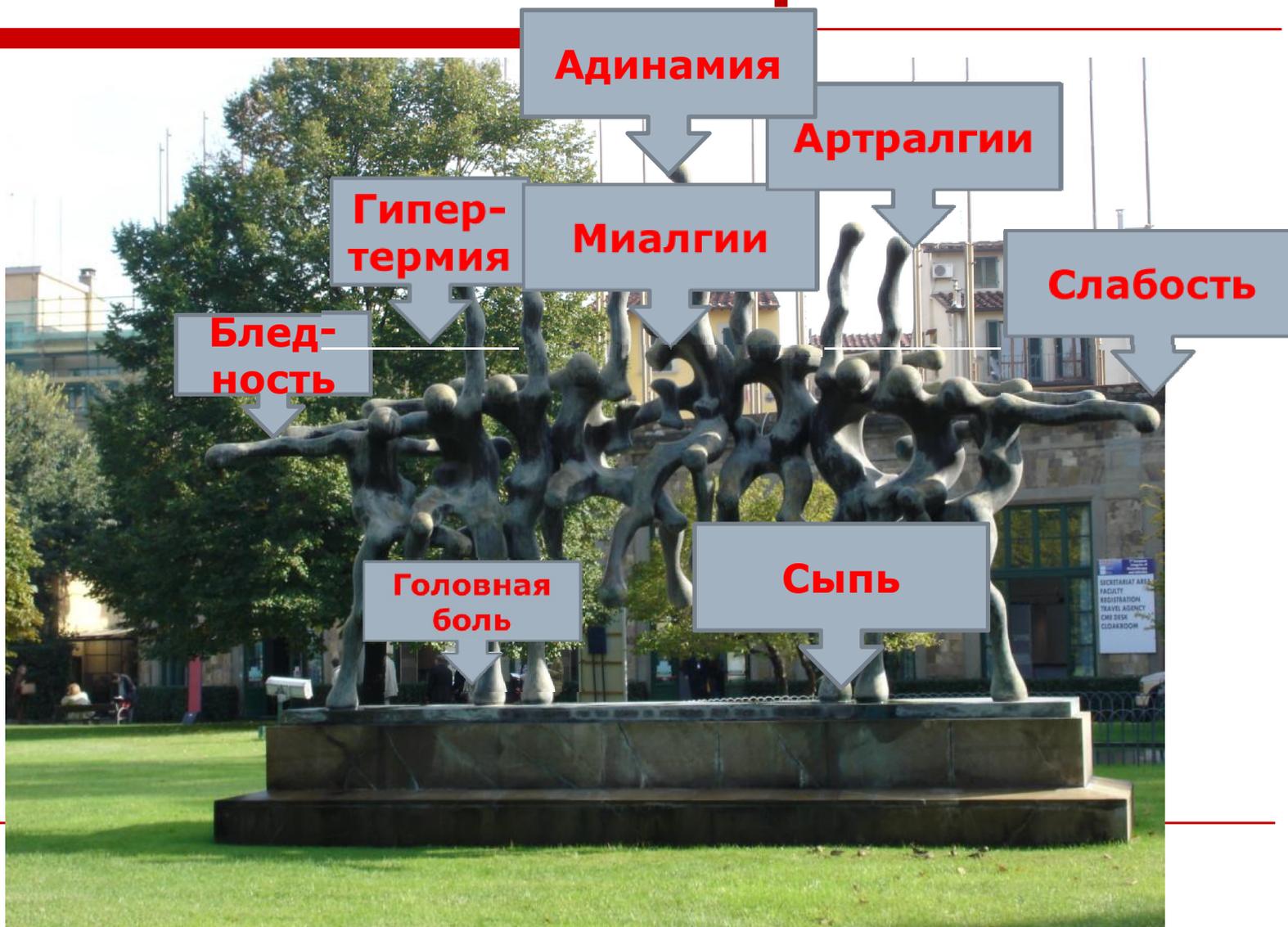
---

# **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНВАЗИВНОЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ) МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

- ТРАНЗИТОРНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ (БЕЗ ШОКА)**
  - ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА  
МЕНИНГОКОКЦЕМИИ (С ШОКОМ ИЛИ  
СПОН)**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ + МЕНИНГИТ**
  - МЕНИНГИТ**
-

# Клиническая картина менингококцемии



# Как поставить диагноз?

---

- **Важно: в течении обычных форм менингококцемии наблюдается период мнимого благополучия, наступающий на 6-8 часу заболевания**
  - **Этот период назван самым драматическим в течение менингококцемии, потому что и родителями, и, к сожалению, врачом, он может быть преждевременно рассмотрен как переломный в течение заболевания, а интенсивные лечебные мероприятия прекращены или, даже, не начаты**
-

# Клиническая картина менингококцемии



# **ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗАНТЕМЫ ПРИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

- **Геморрагический характер сыпи** с локализацией на нижней половине туловища, плечах, конечностях (хотя ее элементы могут присутствовать практически везде)
    - пятнисто-папулезные элементы с небольшим геморрагическим компонентом (точками) в некоторых из них
    - первично-геморрагическая звездчатая сыпь
    - распространенная облаковидная сыпь
    - с быстрым формированием некрозов
    - по мере усугубления заболевания сыпь распространяется, и ее геморрагическая составляющая нарастает
-



# МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ

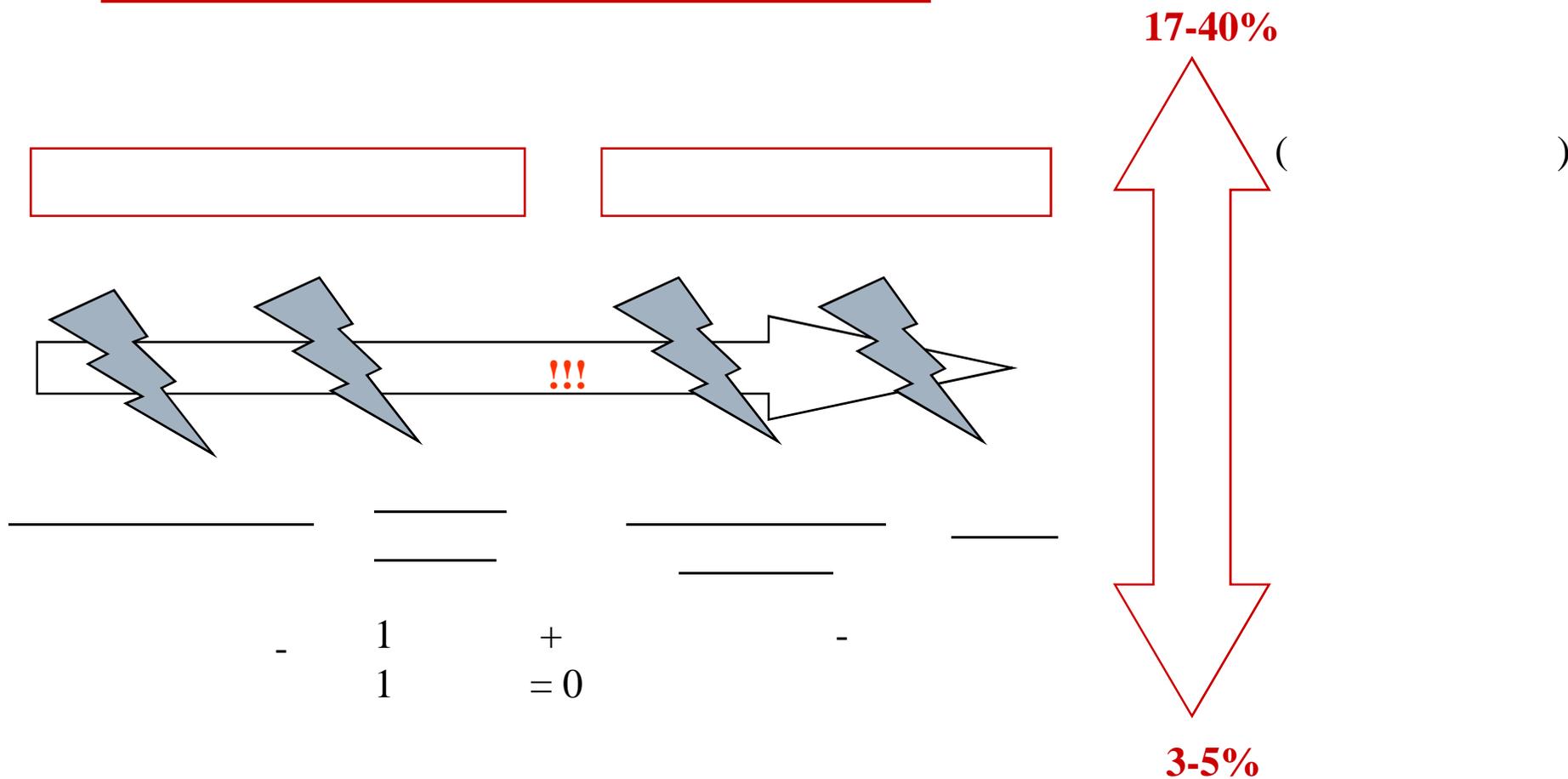


# МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ



# УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ

---



# Что не мешает (должны!) знать родителям.

---

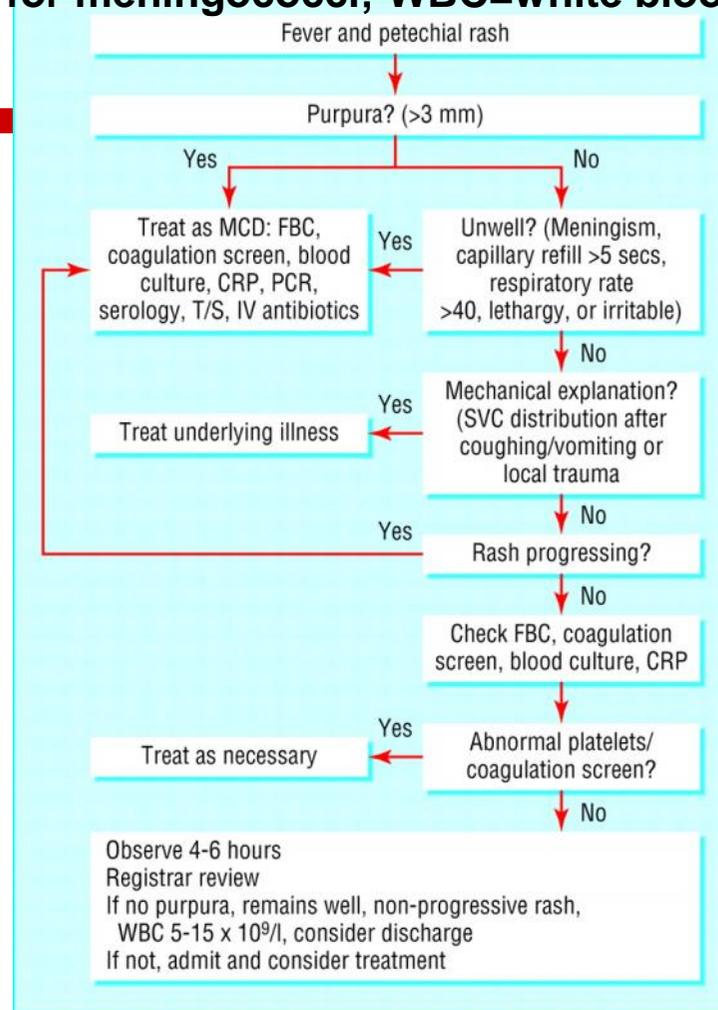
- **Повышение температуры** – особенно выше 39°C - всегда требует повышенного внимания к ребенку
- Отсутствие явных причин гипертермии (катарального синдрома, диареи, выраженного кашля и т.п.) требует осмотра кожных покровов (повторно через несколько часов)
- При появлении сыпи – немедленное ~~обращение за медицинской~~ консультацией

# Что должен знать врач?

---

- **Повышение температуры** – особенно выше  $38,5^{\circ}\text{C}$  при отсутствии явных причин гипертермии требует осмотра кожных покровов
  - **При появлении сыпи** – оценка ее характера. Немедленная госпитализация при наличии геморрагического компонента или неясного характера экзантемы
-

**Fig 8 Diagnosis of petechiae in children and meningococcal disease. 15 CRP=C reactive protein; FBC=full blood count; IV=intravenous; MCD=meningococcal disease; PCR=meningococcal polymerase chain reaction; SVC=superior vena cava; T/S=throat swab for meningococci; WBC=white blood cells**



Hart, C A. et al. BMJ 2006;333:685-690

Инструкция по применению, утвержденная МЗ РБ  
«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ  
ИНФЕКЦИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ» (2006)

---

- даны критерии клинической диагностики генерализованных форм МКИ и ее осложнений, критерии оценки тяжести состояния больных
  - сформулированы четкие клинические и лабораторные показания для госпитализации больных в ОРИТ
  - определена тактика ведения больных с МКИ на догоспитальном этапе
  - рассмотрены принципы этиотропной и патогенетической терапии менингококцемии, менингита и их осложнений
-

# Приказы Министерства здравоохранения Республики Беларусь

---

- Приказ МЗ РБ от 08 июля 2004 г. № 180  
«О неотложных мерах по улучшению оказания медицинской помощи больных с менингококковой инфекцией и проведению профилактических мероприятий»
- Приказ МЗ РБ от 31 марта 2009 г. № 337  
«О мерах по улучшению оказания медицинской помощи пациентам с генерализованными формами менингококковой инфекцией»:  
*.....Обеспечить госпитализацию пациентов в тяжелом состоянии с подозрением на наличие генерализованных форм менингококковой инфекции в реанимационное отделение БЛИЖАЙШЕЙ больничной организации здравоохранения*

# **КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНВАЗИВНОЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ) МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

- ТРАНЗИТОРНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ (БЕЗ ШОКА)**
  - ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА  
МЕНИНГОКОКЦЕМИИ (С ШОКОМ ИЛИ  
СПОН)**
  - МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ + МЕНИНГИТ**
  - МЕНИНГИТ**
-

# ФУЛЬМИНАНТНАЯ МЕНИНГОКОКЦЕМИЯ

## КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ?

---

- **Фульминантная менингококцемия (как и другие фульминантные формы инфекционных заболеваний) имеет клинические особенности, затрудняющие раннюю и своевременную диагностику**
  - На начальных этапах заболевания - выраженной интоксикацией с температурой 39,7-40°C и выше
  - Появляется и быстро распространяется первично-геморрагическая сыпь
  - Характерен диссонанс между выраженной интоксикацией, распространенной геморрагической сыпью и относительно (мнимо!) стабильным состоянием пациента
  - **Чем тяжелее заболевание, тем выше степень интоксикации, тем раньше по поводу клинических проявлений интоксикации вызывается врач, тем выше шанс у врача осмотреть такого пациента раньше появления сыпи**

# **N.B.!**

---

□ Важно понять, что 1 или 2 симптома (чаще всплеск интоксикации, миалгии и наличие распространяющейся геморрагической сыпи) могут «временно лидировать»

**!!!** Важно не ошибиться с оценкой тяжести состояния из-за

- адекватности пациента - расстройства сознания присоединяются на заключительных этапах болезни
- наличия диуреза - мочевого пузыря был заполнен еще до нарастания ОПН
- отсутствия выраженного тахипноэ и гипотонии - разовьется при усугублении заболевания через несколько часов

**Если врач способен правильно оценить выраженность геморрагического и интоксикационного синдрома и вовремя начнет адекватную терапию - у больного появится шанс выжить!**

---

# ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЙ "СИМПТОМ ИППОДРОМА"

- Энцефалопатия
- Олигурия
- Интоксикация
- Коагулопатия
- Тахипноэ
- Гипотония



# ВЫРАЖЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ!!!

## вопрос в зал?

---





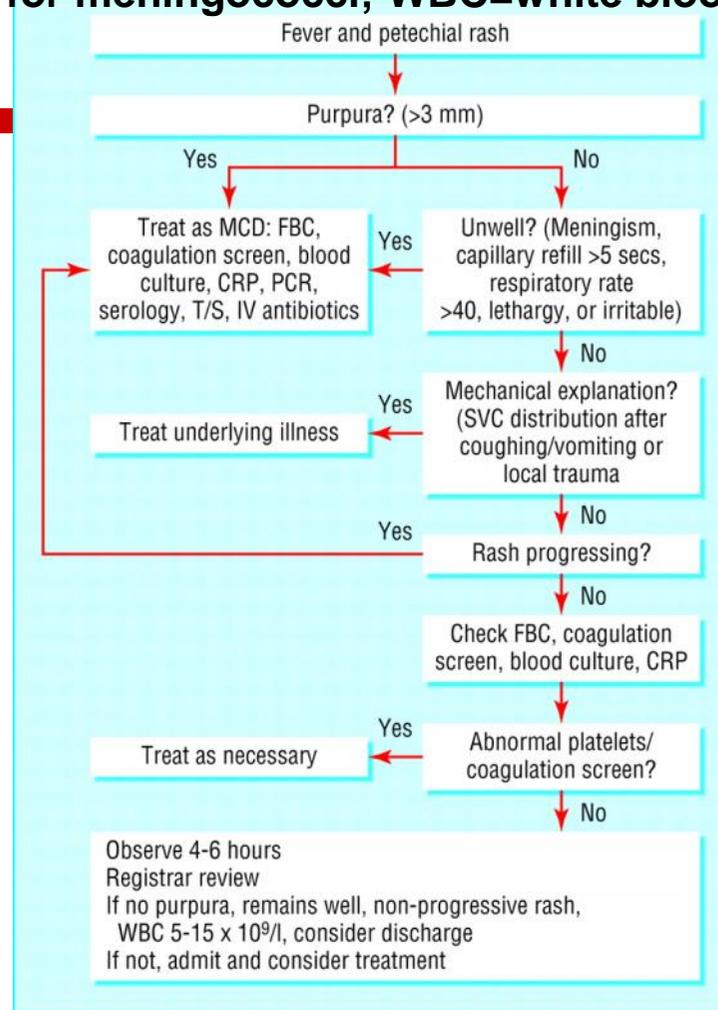
**миалгии**

**Гипертермия  
39,7 °C**

**Лейкоцитоз/  
лейкопения**

**сыпь**

**Fig 8 Diagnosis of petechiae in children and meningococcal disease. 15 CRP=C reactive protein; FBC=full blood count; IV=intravenous; MCD=meningococcal disease; PCR=meningococcal polymerase chain reaction; SVC=superior vena cava; T/S=throat swab for meningococci; WBC=white blood cells**



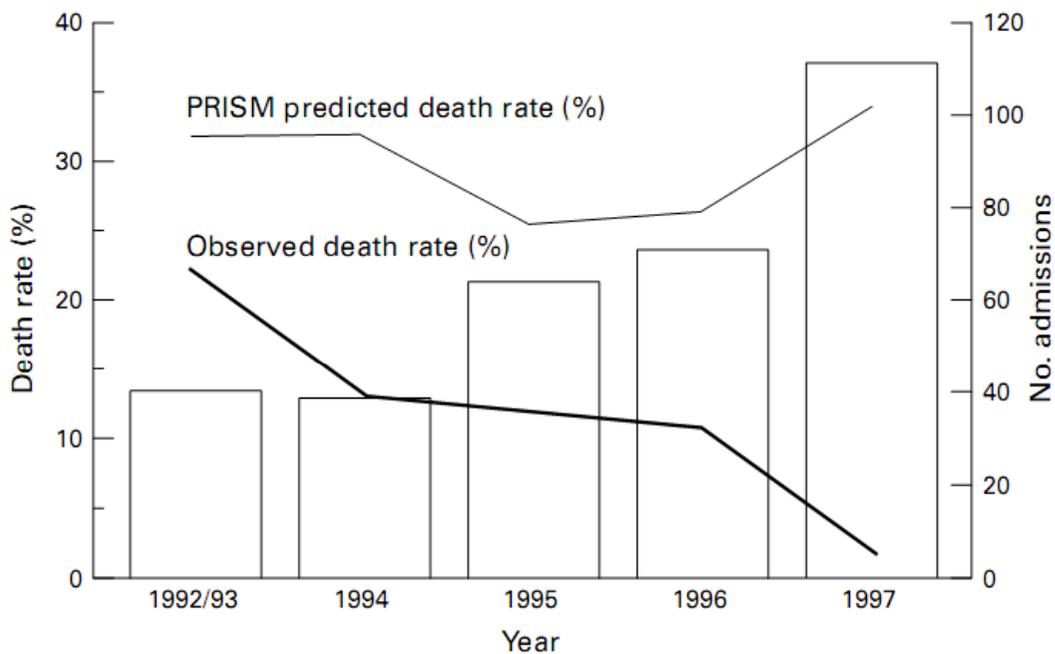
Hart, C A. et al. BMJ 2006;333:685-690

# **N.V.!**

---

- ***Если врач столкнулся с внезапно высоколихорадившим пациентом (39,7-40°C), у которого нет характерных клинических признаков других заболеваний, больной должен быть осмотрен на наличие сыпи и, несмотря на ее возможное отсутствие, срочно госпитализирован в стационар, где за ним требуется установить тщательное динамическое наблюдение, взяв общий анализ крови)***
  - ***Многочисленные детские и взрослые руководства по данной проблеме, в сущности, не предлагают ничего иного***
-

# St.Mary's Hospital (Лондон, Великобритания), 1992-1997 г.г.



Booy R, et al. Arch Dis Child 2001; 85: 386-390



5

23%

2%

⋮

- 
- Настороженность практических врачей в отношении возможных случаев менингококцемии, акцент на группы риска
  - Образовательные программы по вопросу ранней диагностики менингококцемии не только среди медицинского персонала, но и среди населения
  - Четкое следование в тактике ведения тяжелых больных национальным протоколам, приказам МЗ РБ и другим нормативным документам
-

⋮

- 
- Стремительная доставка тяжелого больного в ближайший стационар, в случае угрозы для жизни – сразу в ОРИТ, минуя приемный покой
  - Как можно более раннее назначение АБТ при подозрении на менингококцемию
  - Применение бактерицидных антибиотиков на фоне адекватной инфузионной терапии
  - Диагностика и начало коррекции критических состояний уже по пути следования в стационар
-

# **КАК ЛЕЧИТЬ МЕНИНГОКОККОВУЮ ИНФЕКЦИЮ?!**

---

- Препарат выбора - пенициллин в суточной дозе 250 000-400 000 ЕД/кг разделенной на 6 приемов**
  - Альтернативные препараты -  
Цефотаксим 200 мг/кг/сутки или  
цефтриаксон 100 мг/кг/сутки - 5-7 дней**
-

# **N.V.!**

---

- Часто ключевым моментом патогенетической терапии этой группы больных является организация адекватной респираторной поддержки, необходимой как при шоке, так и при отеке головного мозга**
  - Если нет возможности по тяжести состояния пациента транспортировать его в реанимацию инфекционной или областной больницы, - к нему должна быть организована незамедлительная доставка необходимой аппаратуры**
-

# НУЖНА ЛИ ПРОФИЛАКТИКА?

---

- Профилактическому приему антибактериальных препаратов подлежат лица, контактировавшие с пациентом в домашних условиях, по месту учебы или работы
  - С этой целью детям может быть назначен рифампицин 10 мг/кг - четырехкратно каждые 12 часов. Максимальная курсовая доза не должна превышать 600 мг
  - Для детей в возрасте до 1 месяца доза рифампицина составляет 5 мг\кг
  - Может использоваться однократная инъекция цефтриаксона в дозе 125 мг детям до 12 лет и 250 мг, старше 12 лет
  - Взрослым может назначаться ципрофлоксацин в виде однократной дозы 500 мг
  - Следует отметить, что носоглоточное носительство менингококка не ликвидируется назначением пенициллина, поэтому выделение менингококка из носовой слизи реконвалесцентов требует дополнительной санации
-

# Место в современном клиническом мире?

---

- В Европе на протяжении уже многих лет превалирует менингококк серотипа В
    - Отчасти это объясняется тем, что в ряде Европейских стран введена вакцинация против менингококка С
    - Объяснением является и низкая иммуногенность полисахаридной капсулы менингококка серогруппы В, являющейся гомополимером сиаловой кислоты и имеющей структурную близость с молекулами млекопитающих
  - В РБ менингококк В составляет до **40-60%** от общего числа типизируемых микроорганизмов
-

# Вакцинация

- ❑ VA-MenGOC-BC® (Finlay Institute, Habana, Cuba), has been extensively used (over 55 million doses) помогла справиться со вспышками менингококковой инфекции серо группы В в 2004 году в Новой Зеландии, Кубе, Латинской Америке
- ❑ Протеин- липополисахарид коъюгированная вакцина широко используется. Би- и квадро-
- ❑ Квадровакцина рекомендуется для подростков в США A, C, W-135, Y

# НУЖНА ЛИ ПРОФИЛАКТИКА?

---

- **Применение профилактических прививок является очень перспективным аспектом современных и будущих усилий, направленных на кардинальное решение вопросов, связанных с менингококковой инфекцией**
  - **В настоящее время в мире используются несколько вакцин, в том числе - вакцина против менингококка С и вакцины MCV4 и MCPV4 против серогрупп А,С,У и W-135**
  - **Их общим недостатком является невозможность применения у детей раннего возраста, вследствие низкой иммунологической эффективности**
  - **Существенно, что реальные трудности возникли с созданием вакцины против менингококка серогруппы В**
-

---

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***

---

# Грипп. Клинические аспекты

---

16.1.2013

# За прошедшее десятилетие

---

- ❑ ТОРС 2003
- ❑ H5N1 1999- 2004 год и далее
- ❑ Пандемический грипп 2009 год



- ❑ В настоящее время –  
послепандемический период
-

# 3 ипостаси гриппа

□ Сезонный H1N1, H3N2, B, H2N2



□ Птичий H5N1, H7N7, H9N1 и еще .....



□ Пандемические

H2N2

H3N8

H1N1

H3N2

H1N1

H2N2



# Пандемическая ипостась

- 1. Вирус, недавно появившийся в человеческой популяции

---

- 2. Обуславливающий массовую «пандемическую» заболеваемость
- 3. «Потерявший» сезонный характер
- 4. Способный занять доминирующее положение среди других вирусов г
- 5. Обуславливающий основную заболеваемость в последующие (постпандемические) годы, как основной фактор сезонного гриппа.



# Что надо помнить клиницисту про пандемическую ипостась

- Грипп, обуславливающий массовую «пандемическую» заболеваемость



- Значительное число тяжелых форм



- Грипп – один из немногих вирусов, способных поражать легкие здорового взрослого



# Что надо помнить клиницисту про пандемическую ипостась

**Контингенты риска меняются**

Беременные

Люди с повышенным индексом массы тела

Дети и молодежь



# Сезонный грипп

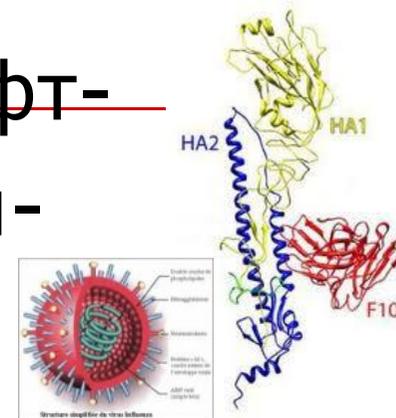
---

- Характеризуется сезонностью, в определенной степени **предсказуем**
- **Вне сезона** вирус, как причина ОРВИ встречается, но нечасто, **не НЕ** характерны **тяжелые формы**
- В сезон гриппа циркулируют несколько вариантов вируса, с преобладанием последнего пандемического



# Что надо помнить клиницисту про сезонную ипостась

- В основе лежит вирусный дрифт- точечные мутации гемагглютини- на вируса



Преобладают среднетяжелые и легкие клинические формы, но может быть и тяжелый грипп



«Грипп страшен своими осложнениями»  
!!!!!

# Вакцинация у различных групп населения

---

- ❑ Количество смертей в США у лиц, старше 65 около 6000, госпитализаций 140 на 100 тыс. населения.
  - ❑ В возрасте 19-64 лет, около 800 погибших. Госпитализированных около 30 на 100 тыс.
  - ❑ До 19 лет единичные случаи летальности.
  - ❑ В Торонто, в 2011 году, число осложнений у лиц старше 65 лет и более молодых людей с сопутствующими заболеваниями не отличалось количественно.
-

# Seniors' Health: *Adding Life To Years*

1980's



1990's



2000's



60

70

80

90

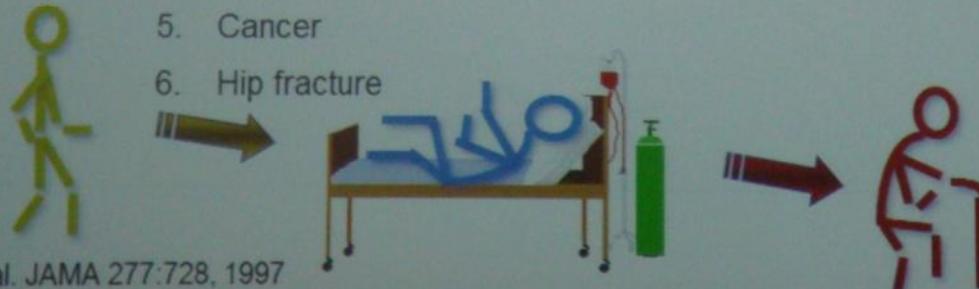
Age



# Vaccine Preventable Disability

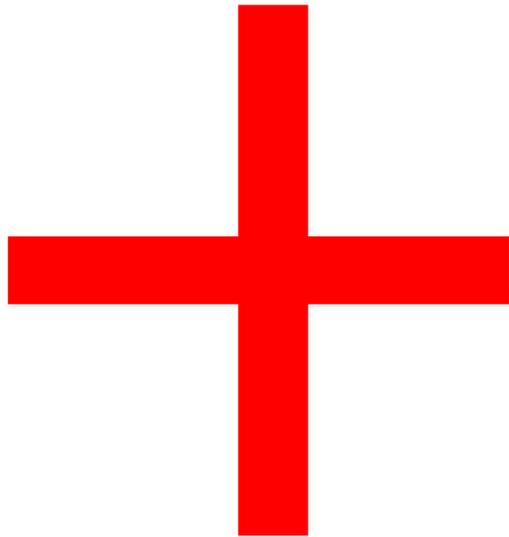
## *Catastrophic disability*

- ❖ Defined as a loss of independence in  $\geq 3$  ADL
- ❖ 72% who experience catastrophic disability have been hospitalized
- ❖ Leading causes of catastrophic disability
  1. Strokes
  2. CHF
  3. Pneumonia and influenza
  4. Ischemic heart disease
  5. Cancer
  6. Hip fracture



# Ожидаемые контингенты риска

---



# Вакцинация у беременных

---

- ❑ Снижает заболеваемость и летальность, особенно у женщин после двадцати недель беременности
  - ❑ Снижает тяжесть заболевания и заболеваемость у детей до 6 мес
  - ❑ У австралиек в 2010 г. вакцинировалось около 40%
  - ❑ Вакцинация в Австралии для беременных бесплатна
-

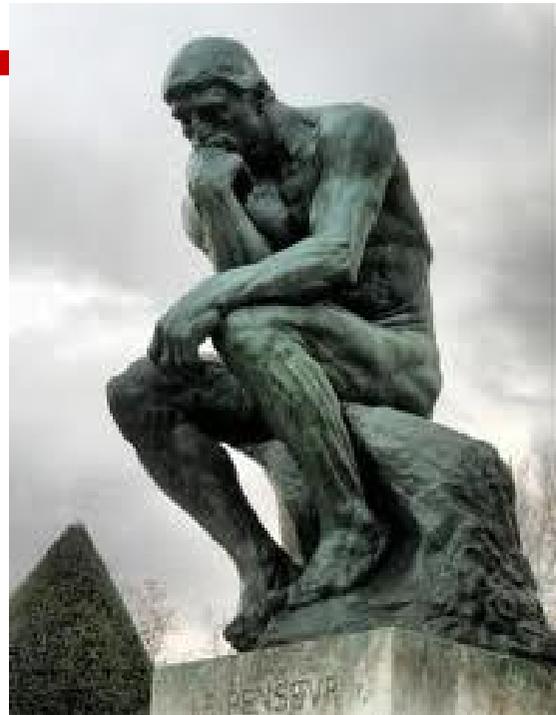
# Диагностическое значение СИМПТОМОВ

- ❑ Фульминантное течение инфекционных заболеваний характеризуется ранней, «запредельно высокой» гипертермией (**выше 39,7°C**).
- ❑ Должен настораживать факт **«невозможности снизить температуру»**.
- ❑ Тщательный осмотр пациента и оценка выраженности других симптомов гриппа (**катаральных!**).
- ❑ Никто на время эпидемии гриппа не отменял других заболеваний, сопровождающихся интоксикацией
- ❑ В непонятных случаях тщательно оценить имеющуюся клиническую симптоматику и принять меры к эффективной диагностике и мониторингу за состоянием

# Диагностическое значение СИМПТОМОВ

□ - Не нравятся головные боли -  
«слишком сильные и не проходят»

- Не очень привычна аускультативная картина
- Вроде, одышка, а на рентгене почти ничего
- Грипп (ОРВИ) слишком тяжелый
- Гриппозный энцефалит
- Гриппозная пневмония или пневмонит?
- Выраженные миалгии на фоне выраженной интоксикации?
- Внезапно (!) возникла тяжелая интоксикация, не понимаю – откуда. Вроде, не грипп.  
А может быть грипп. Но почему такой тяжелый?



# Клинические особенности гриппа

- ❑ Важным дифференциальным признаком гриппа является ~~катаральный синдром~~. За исключением детей раннего возраста этот синдром всегда присутствует в клинике гриппа, иногда отставая от лихорадки на несколько часов.
  - ❑ Сухой мучительный кашель с саднением и болью за грудиной в сочетании с лихорадкой отличает грипп от многих других острых респираторных инфекций у взрослых.
  - ❑ Так называемый **а**катаральный грипп характеризуется отсутствием ринита и существенной гиперемии слизистых ротоглотки, а не отсутствием катарального синдрома вообще.
  - ❑ *Для пандемического гриппа 2009 года была характерна сильная боль в горле, хотя гиперемия слизистых чаще всего была довольно слабой.*
-

# использования этиотропной терапии (занамивир, озельтамивир) свидетельствует о:

---

- ❑ 1. снижении вирусной нагрузки
  - ❑ 2. снижении риска пневмонии
  - ❑ 3. риска смерти при тяжелых формах
  - ❑ 4. риска смерти у беременных
  - ❑ 5. риска госпитализации пациентов, в том числе в отделения интенсивной терапии
  - ❑ 6. несмотря на эффективность ранней терапии, однозначно целесообразность ее назначения в любой срок у тяжелых пациентов.
-

# Назначение противовирусной терапии рекомендуется:

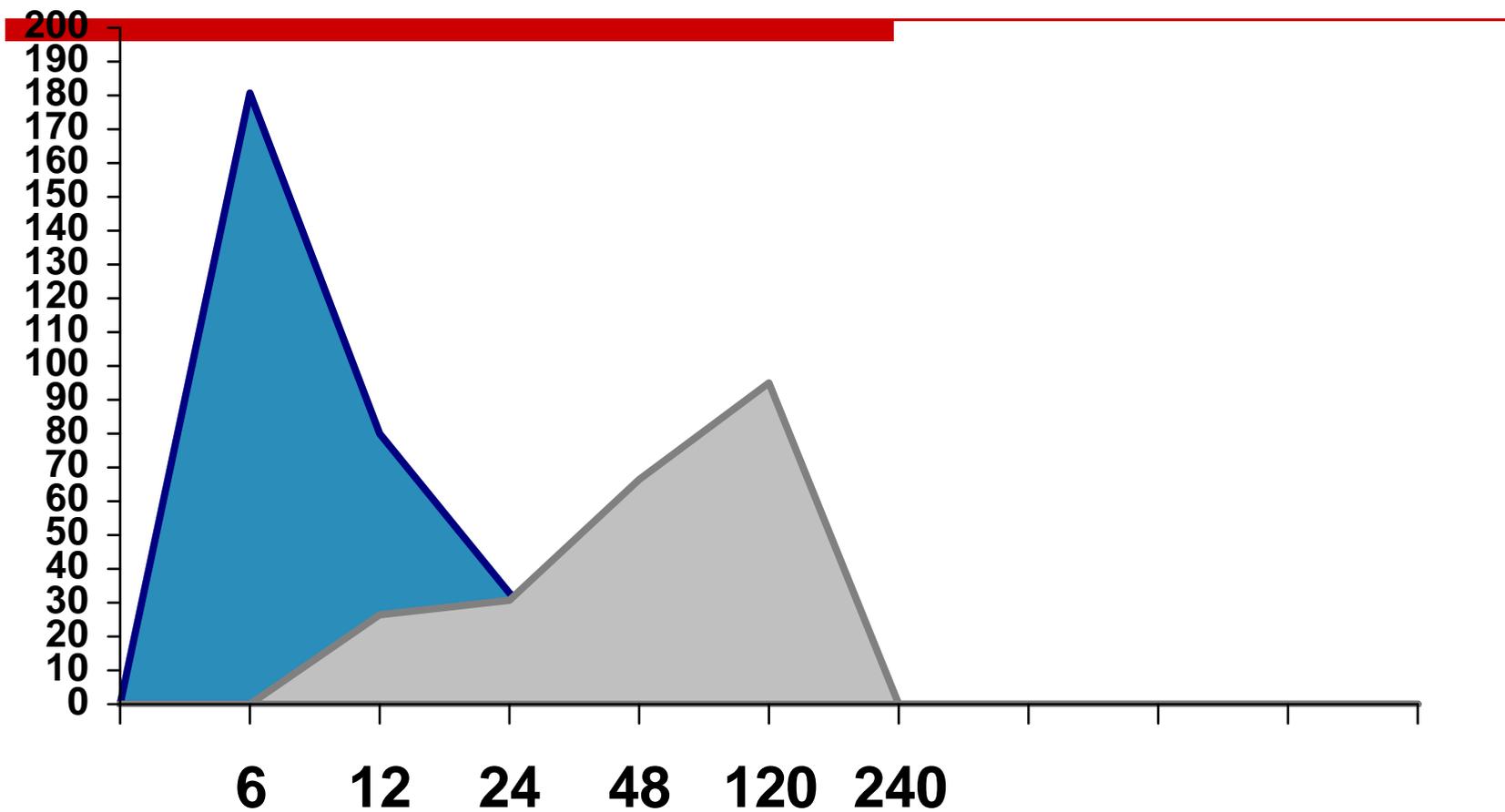
- ❑ - всем госпитализированным пациентам и **пациентам с развернутой клинической картиной заболевания;**
- ❑ - пациентам с тяжелым, осложненным и/или прогрессирующим течением заболевания;
- ❑ - пациентам, имеющим факторы риска осложненного течения гриппа:
  - ❑ - детям до 2 лет жизни
  - ❑ - взрослым в возрасте 65 лет и старше
  - ❑ - пациентам с хроническими заболеваниями дыхательных путей (включая бронхиальную астму, ХОБЛ), сердечно-сосудистой системы (за исключением изолированной артериальной гипертензии), нарушениями функций почек и печени, с метаболическими нарушениями (в т.ч. с сахарным диабетом), гематологическими заболеваниями (включая серповидно-клеточную анемию) и патологией нервной системы (ОНМК, эпилепсия, центральные параличи и парезы, мышечная дистрофия, повреждения спинного мозга, замедленное умственное развитие);
- ❑ - пациентам с первичным или вторичным (на фоне приема лекарственных препаратов, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и т.д.) иммунодефицитом;
- ❑ - беременным женщинам (в том числе женщинам в течение 2 недель после любого вида родоразрешения, включая выкидыши, аборты и др.);
- ❑ - лицам моложе 19 лет длительно получающим аспирин;
- ❑ - пациентам с выраженным ожирением ( $ИМТ \geq 40$ );
- ❑ - лицам, находящимся в домах престарелых, хосписах и других учреждениях длительного ухода

# Вопросы, которые задаются

---

- Какие еще противовирусные стоит применять (ремантадин и др.)?
  - Какие антибиотики работают?
  - Как ведет себя резистентность?
  - Обладают ли противовирусным эффектом макролиды?
  - Что нового в антибактериальной терапии?
-

# КЛАРИТРОМИЦИН



# INOSINE PRANOVEX

## всемирный бренд

- ✓ **Зарегистрирован в 62 странах мира:**  
Австрия, Бельгия, Франция, Германия, Польша, Греция, Ирландия, Италия, Чехия, Словакия, Нидерланды, Португалия, Великобритания, Канада, Япония, Египет, Россия, Украина, Беларусь, Молдавия, Казахстан и др.
- ✓ Для лечения вирусных и иммунодефицитных заболеваний **по 24 показаниям**
- ✓ **Торговые названия:**  
Isoprinosine®, Imunovir®, Viruxan®, Virimmun®, Delimmun®, Groprinosin®



# ИНФЛЮЦИД: Дозирование

При ОРВИ таблетки принимать:

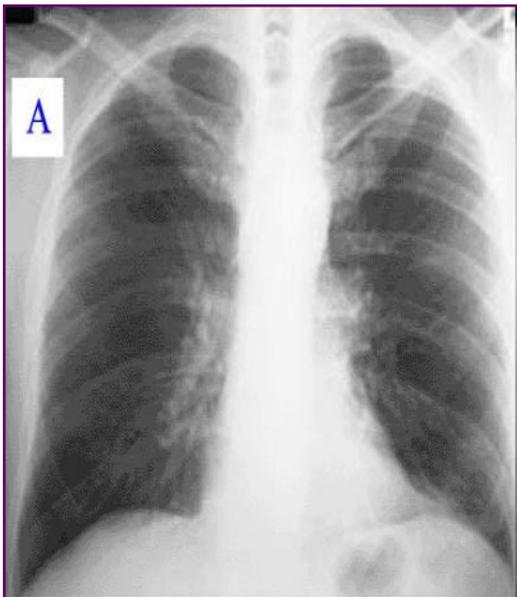
- ~~Детям старше 12 лет - по 1 табл. каждый час (не более 12 раз в день) до наступления улучшения. Для последующего лечения по 1-2 табл. 3 раза в день до полного выздоровления;~~
- Детям до 12 лет - по 1 табл. каждые 2 часа (не более 8 раз в день) до наступления улучшения. Для последующего лечения по 1 табл. 3 раза в день.



Для профилактики инфекций принимать:

- Детям старше 12 лет - по 1-2 табл. 3 раза в день;
- Детям до 12 лет - 1 табл. 3 раза в день;
- ~~Таблетки принимать за полчаса до еды или через полчаса после еды, медленно их рассасывая.~~

# Клиническая эффективность терапии внебольничной пневмонии



Многоцентровое, рандомизированное, n=96

# Показания к применению

## *Инфекции верхних дыхательных путей*

---

острый средний отит

синусит

тонзиллит и фарингит

## *Инфекции нижних дыхательных путей*

внебольничная пневмония

острое бактериальное осложнение хронического  
бронхита

## *Неосложненные инфекции мочевыводящих путей*

## *Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей*

## *Гонорея*

---

# Цефиксим

- Показания к применению
- Инфекционно-воспалительные заболевания,  
~~вызванные чувствительными к препарату~~  
микроорганизмами:
  - стрептококковый тонзиллит и фарингит;
  - синуситы;
  - острый бронхит;
  - обострение хронического бронхита;
  - острый средний отит;
  - неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
  - неосложненная гонорея;
  - шигеллез.
- Способ применения и дозы
- Для взрослых и детей с массой тела более 50 кг  
суточная доза составляет 400 мг в один или два  
приема.
- Детям с массой тела 25-50 кг препарат назначается  
~~в дозе 200 мг в сутки в один прием.~~

# Этиология послегриппозных пневмоний

**вторичная (поздняя) бактериальная или вирусно-бактериальная пневмония (чаще всего вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*). При нахождении пациента в стационарах и, особенно, в отделениях интенсивной терапии, необходимо учитывать возможность присоединения нозокомиальной флоры.**



“

”

С

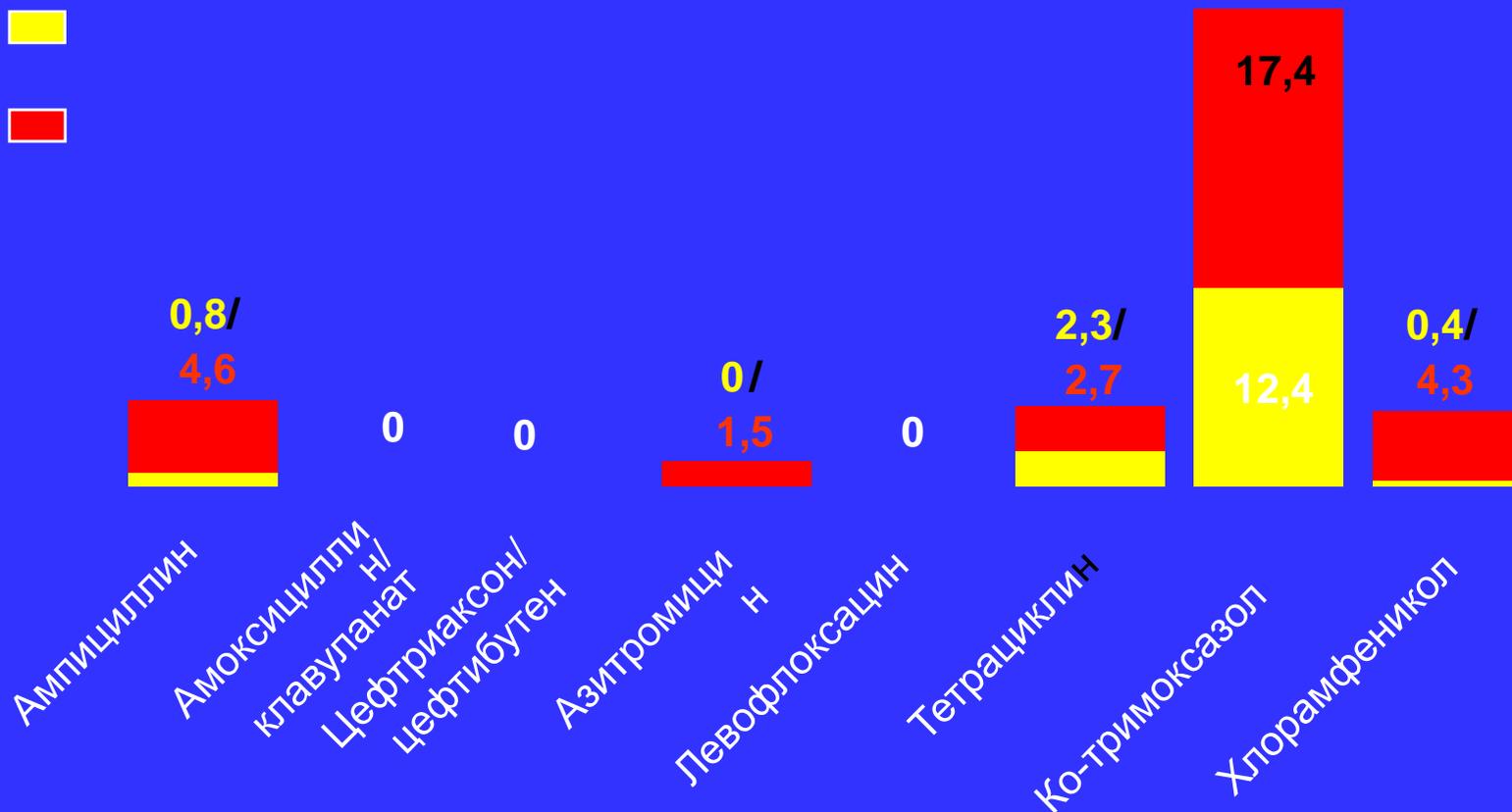
—

■

(%)

# H. influenzae

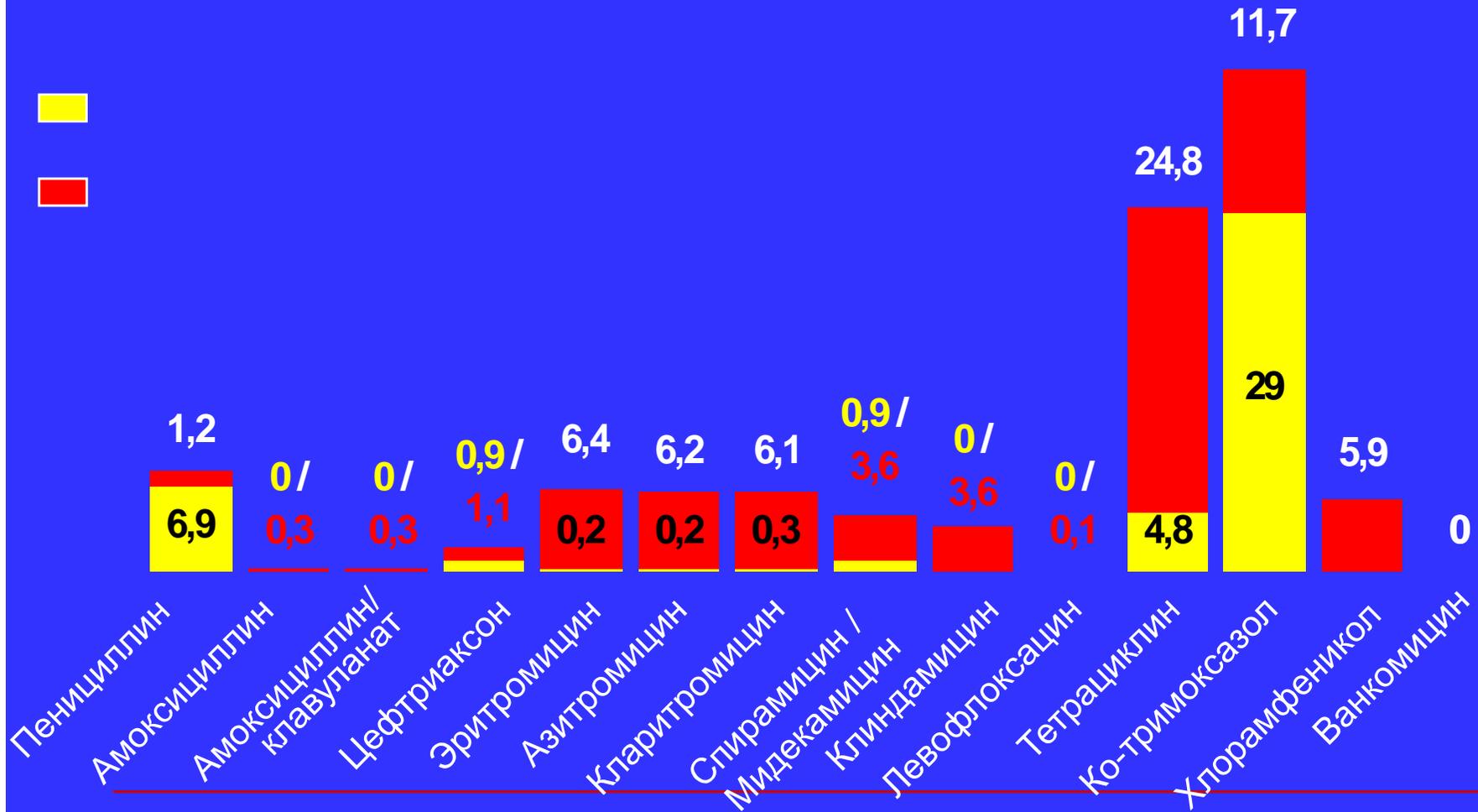
- 258



(%)

# *S. pneumoniae* (2003-2005 .)

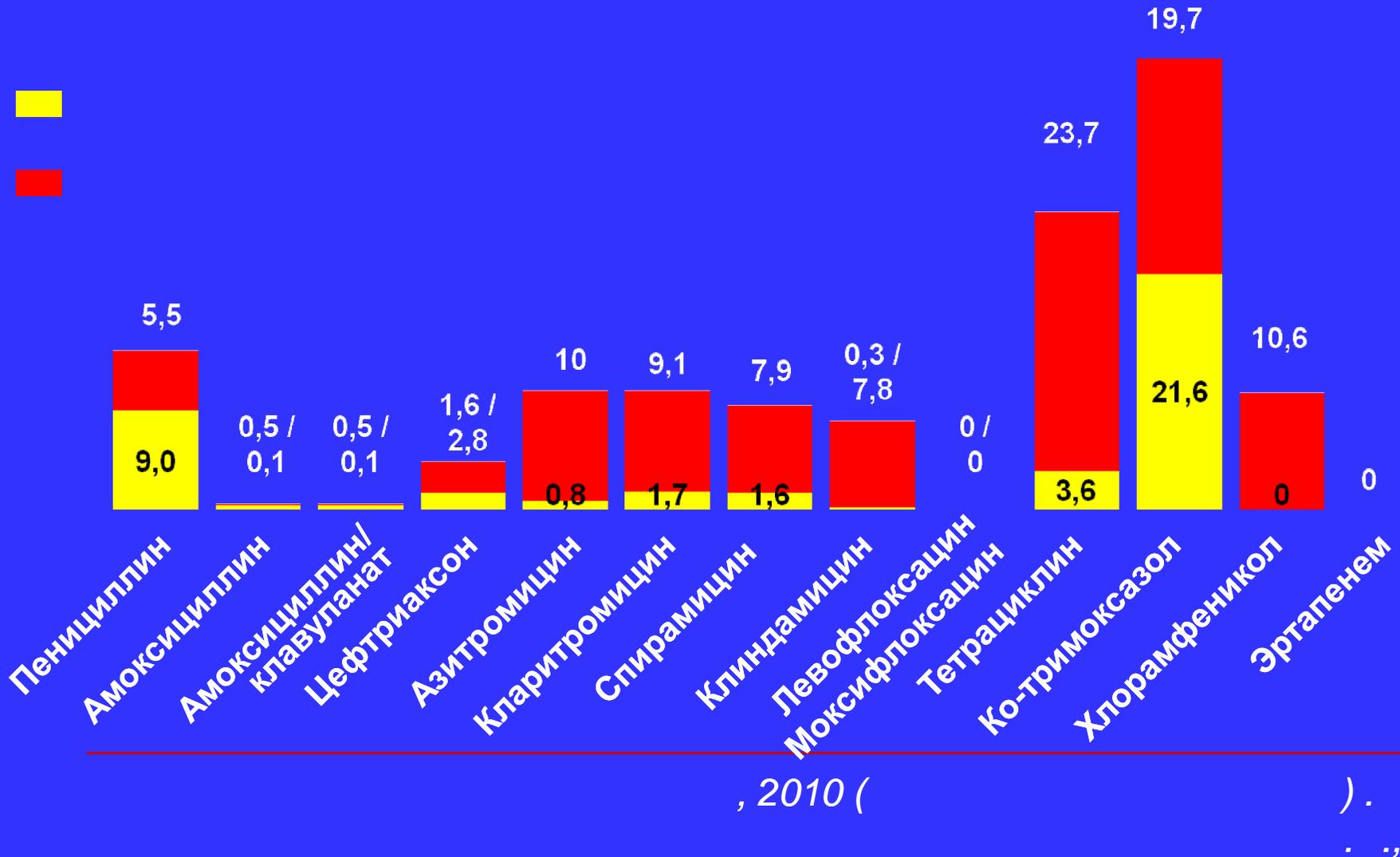
- 913 ( -II)



(%)

# S. pneumoniae, 2007-2009

Число штаммов – 744 (ПеГАС-III)

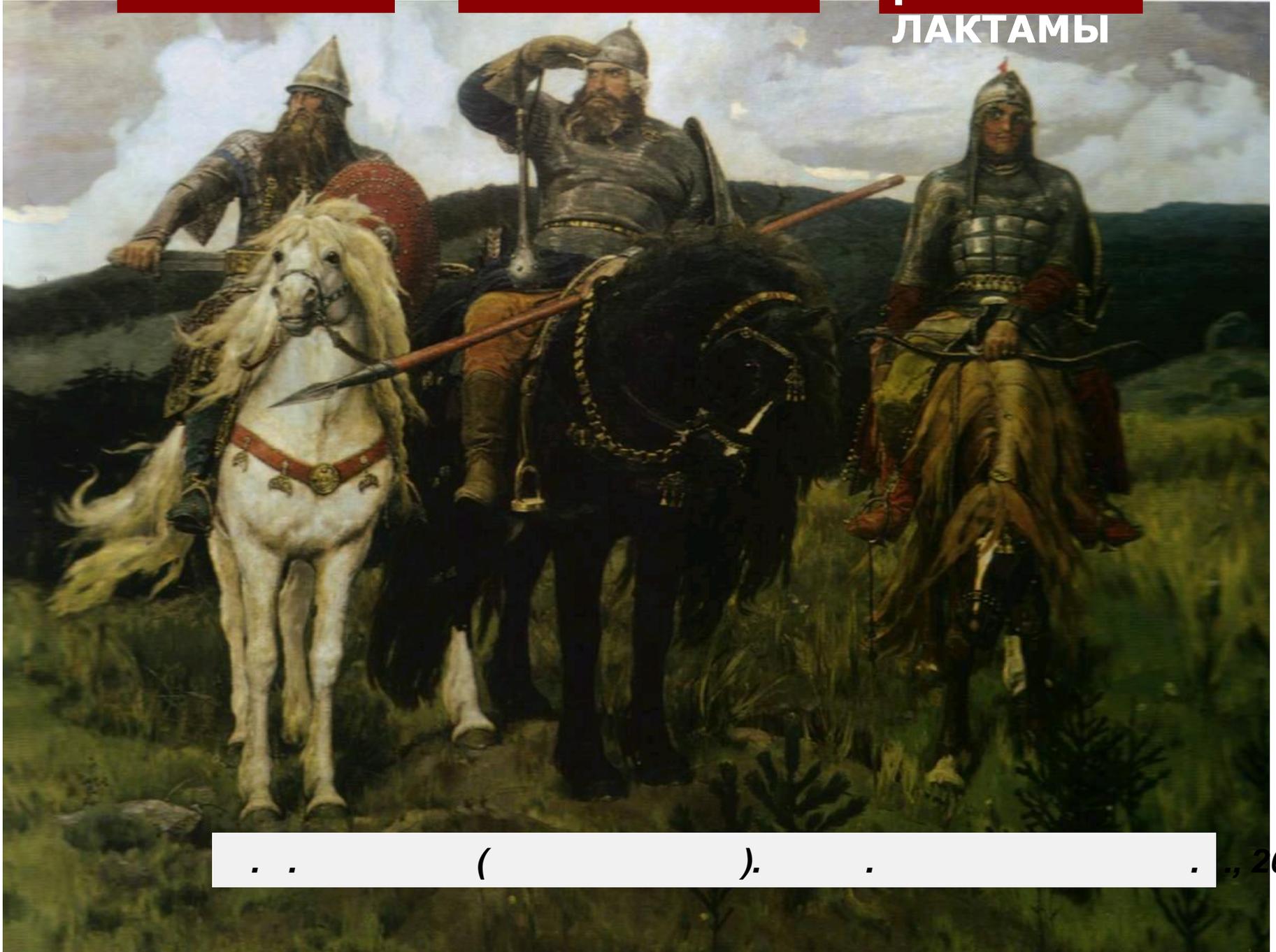


# СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИН vs АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

	-	-	/
<i>S.aureus</i> $\beta^-$	+++	++	++
$\beta^+$	-	-	+++
<i>S.pneumoniae</i>	+++	+++	+++
<i>S.pyogenes</i>	+++	+++	+++
<i>Enterococci</i>	+	++	++
<i>N.gonorrhoeae</i>	+	+	++
<i>N.meningitidis</i>	+++	++	++
<i>H.influenzae</i>	-	++	+++
<i>M.catarrhalis</i>	-	+	+++

Справочник по антимикробной терапии.  
Под ред. Л.С. Страчунского, Смоленск, МАКМАХ 200

β-  
ЛАКТАМЫ



... ( ... ) . . . , 2010



# Спасибо за внимание!

---

