

УДК: 616.831-002-002:579.852.861.1

Матейко Г.Б., Лембрик І.С., Зубик Б.А.

Сучасні аспекти перебігу менінгококцемії у дітей

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. У статті проаналізовано сучасний стан захворюваності на менінгококову інфекцію у дитячому віці, особливості перебігу генералізованих форм, критерії оцінки їх тяжкості, дискусійні питання антибіотикотерапії, раціональні підходи до вибору антибіотиків, призначення глюкокортикостероїдів, лікування ДВЗ-синдрому, принципи діагностики та терапії ускладнень при генералізованих формах інфекції, головні причини несприятливих наслідків хвороби.

Ключові слова: менінгококцемія, діти, діагностика, лікування.

Менінгококова інфекція, зокрема її генералізовані форми, залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини, зважаючи на глобальне поширення, ранню інвазію та високу летальність [1, 4, 5, 6].

За критеріями ВООЗ, менінгококцемію відносять до особливо небезпечних та некерованих інфекцій, що потребує постійного моніторингу [1].

Епідемічним осередком даної патології у світі залишається східне Середземномор'я та країни Африки, розташовані південніше від пустелі Сахара [1, 7]. Так, лише впродовж 1996–1999 рр., в Буркіна Фасо, Чаді, Малі, Судані, Нігерії, було зареєстровано 360 755 випадків цієї хвороби, а летальність у регіоні становила відповідно 10,5%.

У США щорічно виникає від 2400 до 3000 випадків менінгококової інфекції, а летальність від цієї хвороби становить близько 10%. У Великобританії біля 50% випадків менінгококцемії реєструється у дітей до 4 років та в старшому підлітковому віці [1, 5, 6].

В Україні ситуація з приводу менінгококової інфекції залишається досить напруженою. Незважаючи на те, що останній епідемічний спалах менінгококової інфекції спостерігається в середині 80-х років минулого століття, знову відзначено поступове підвищення рівня захворюваності, яка становить сьогодні 1,92–2,0 на 100 тис. населення або 1000 випадків на рік. Прояви інфекційно-токсичного шоку без уражень ЦНС чи характерного висипу виявляють приблизно у 15% дітей з менінгококцемією [1, 5, 6].

Непокоїть несвоєчасна діагностика хвороби, пізня госпіталізація в стаціонар хворих з генералізованими формами та тяжкими ускладненнями. Окрім цього, актуальною залишається проблема вибору етіотропної терапії. Практика засвідчує зростання частоти ускладнень, пов'язаних саме з нерациональним застосуванням антибіотиків при даній інфекції.

Мета дослідження - на підставі даних літератури та власного досвіду проаналізувати сучасний стан проблеми менінгококової інфекції.

Як відомо, менінгококова інфекція є типовим антропонозом з повітряно-крапельним механізмом передачі, збудником якої є грамнегативні диплококи *Neisseria meningitidis* (*Diplococcus intracelularis*). Відомо біля 13 серогруп менінгокока, що різняться капсульними полісахаридами. Найбільше випадків захворювання спричиняють менінгококи серогруп А, В та С, хоч останнім часом зростає етіологічна значущість інших груп – W135, X, Y [1, 5, 6]. Ймовірність виникнення менінгококцемії у носіїв збудника становить 1:25000 [1, 6]. У дітей, хворих на менінгококову інфекцію, які знаходились під нашим спостереженням, виділявся менінгокок групи В.

До чинників, що сприяють тяжкому перебігу менінгококової інфекції, зараховують дефіцит гуморальної ланки

імунітету, а також окремих компонентів системи комплементу (С5, С6, С8). Роль вірусно-мікробних асоціацій у розвитку менінгококцемії є, на думку ряду дослідників, дещо перебільшеною [1, 4, 5, 6].

До найбільш поширених генералізованих форм менінгококової інфекції належить гостра менінгококцемія (менінгококовий сепсис), що нерідко має блискавичний перебіг. Саме при цій формі захворювання швидко розвиваються інфекційно-токсичний шок, синдром Уотерхауза-Фрідеріксена та, як наслідок, смерть хворого. Початок захворювання гострий, спостерігаються симптоми вираженої інтоксикації: гарячка, озноб, головний біль, блювота, міальгія та артралгія, нерідко – біль в животі. Рідше при менінгококцемії спостерігаються такі ускладнення, як остеомієліт, кон'юнктивіт, ендодальміт та вузловата еритема. Вже через 8-12 годин, рідше пізніше від початку хвороби на тілі дитини з'являються характерні висипання з локалізацією на тулубі, нижніх кінцівках та сідницях. В тяжких випадках висипання можуть появлятися вже через 4-6 год. від початку захворювання. Характерною особливістю екзантеми при менінгококцемії є її геморагічно-некротичний характер, різної форми та величини елементи (від петехіальних до 8 мм і більше). Слід відзначити, що можуть спостерігатись і поліморфні висипання: еритема, папули, петехії, екхімози, а також пурпура. У дітей старших 5 років та підлітків висипання можуть бути короподібними.

Часто на початковій стадії захворювання з'являються плями (папули), а згодом – геморагії, які мають неправильну форму, нерівні краї, дещо виступають над поверхнею шкіри. В центрі крововиливу часто появляється некроз, що є ознакою тяжкого перебігу захворювання та розвитку ДВЗ-синдрому. Однією з несприятливих прогностичних ознак є поява висипань на обличчі. Однак, якщо адекватне лікування розпочати з перших годин появи висипань, то вони швидко знають регресу, не поширюються і не збільшуються в розмірах, наступає стабілізація стану хворого.

Слід пам'ятати, що генералізовані форми менінгококової інфекції рідко перебігають без уражень центральної нервової системи. Менінгіт може розвиватися не лише паралельно з менінгококцемією, а й після маніфестації її основних клінічних проявів. Також затруднена його клінічна діагностика на фоні інфекційно-токсичного шоку, коли при відсутності менінгеальних симптомів в лікворі відзначається високий нейтрофільний плеоцитоз.

Блискавична менінгококцемія або гіпертоксична форма менінгококової інфекції відзначається бурхливим початком, швидким підвищенням температури тіла до 40-41°C з подальшим її зниженням, генералізованим ознобом. Вже за кілька годин з'являються геморагічні висипання з ціанотичним відтінком та некрозом у центрі. Шкірні покриви дитини бліді, наявний акроціаноз. При огляді відзначаються тахікардія, тахіпноє та гіпотонія. Смерть може настати через 6–24 годин від початку хвороби. Прогноз у цьому випадку визначає наявність інфекційно-токсичного шоку та його стадія, а також його поєднання з синдромом Уотерхауза-Фрідеріксена, набряком-набуханням головного мозку, розвитком поліорганної недостатності. Вирішальне значення мають терміни госпіталізації та негайно розпочаті адекватна антибіотикотерапія і протишокові заходи.

Рідко в дитячому віці зустрічається атипична менінгококцемія, яка перебігає без екзантеми. У клінічній картині на передній план виступають ознаки ураження внутрішніх ор-

ганів — ендокардит, артрит, пневмонія, що нерідко стає причиною діагностичних помилок. Окремі дослідники вважають, що саме атипова менінгококцемія є еквівалентом клінічних форм генералізованої менінгококової інфекції, які зустрічаються сьогодні рідко. Якщо при наявності такої клініки призначити хворому високі дози Я-лактамних антибіотиків, то атипова форма може швидко трансформуватись у фльмінантну, яка призведе до летального наслідку.

Відносно нечастою формою менінгококової інфекції є хронічна менінгококцемія. Патологіологічним підґрунтям цієї форми є розвиток реакції гіперчутливості у відповідь на повторне потрапляння збудника у кров. Для хронічної менінгококцемії характерний тривалий перебіг з частими рецидивами, гарячкою, нерясними висипаннями, незначними симптомами інтоксикації. Поруч з цим можуть відзначатися також артрити та/або артралгії, що мають непостійний характер.

Діагностика менінгококцемії у перші години хвороби дозволить практичному лікарю вчасно розпочати лікування та попередити небажані наслідки і ускладнення захворювання [1, 6, 7].

Загальноклінічні аналізи при менінгококцемії малоінформативні: можна виявити виражений лейкоцитоз (нерідко в перші години захворювання — лейкопенію), нейтрофілоз, зсув формули вліво, значно прискорену ШОЕ, а за умови розвитку ДВЗ-синдрому — анемію і тромбоцитопенію.

До методів специфічної діагностики при генералізованих формах менінгококової інфекції належить бактеріоскопія товстої краплі крові, бактеріологічне дослідження посівів крові, слизу з носогорла, ліквору. Класичний бактеріологічний аналіз ґрунтується на реакції латекс-аглютинації і/або виділенні збудника з крові чи ліквору.

Любомальну пункцію при інфекційно-токсичному шоку не рекомендують проводити, за винятком випадків, коли у пацієнта з генералізованою менінгококовою інфекцією діагностовано менінгіт та стабілізувались гемодинамічні показники і слід вирішувати питання корекції антибіотикотерапії.

Дедалі більшого значення в діагностиці менінгококової інфекції набувають серологічні методи дослідження та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Остання дозволяє протягом 1 доби верифікувати діагноз. У пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію до госпіталізації, результати даного дослідження також можуть бути позитивними.

Оцінка тяжкості перебігу менінгококцемії здійснюється за прогностичною шкалою Глазго. Дана шкала дозволяє виявити групу хворих з найбільш несприятливим прогнозом хвороби. Вона включає наступні показники: зниження систолічного тиску нижче 75 мм рт.ст. у дітей до 4 років та зниження систолічного артеріального тиску нижче 85 мм рт.ст. у дітей віком понад 4 роки, зростання шкірно-температурного градієнту понад 3°C. За кожен з цих показників виставляється 3 бали. Також враховують ознаки погіршення стану за цією шкалою менше 8 балів чи погіршення на 3 бали і більше впродовж години. Наприклад, погіршення стану погодинно до початку оцінки, відсутність менінгізму — по 2 бали, поширеність висипань (пурпури та екхімозів) — 1 бал, дефіцит основ у крові понад 8,0 — 1 бал. Максимальна кількість балів за цією шкалою становить 15.

До обов'язкових методів дослідження при менінгококової інфекції належать дослідження очного дна перед проведенням спинномозкової пункції, консультація невролога, за необхідності — магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ).

Основою лікування генералізованих форм менінгококцемії є антибіотикотерапія [6, 8]. Що стосується етіотропної терапії, залишається спірним питання про доцільність застосування Я-лактамних антибіотиків, бактерицидна дія яких

може сприяти зростанню вмісту ендотоксину менінгокока в крові та прогресуванню ІТШ з погіршенням прогнозу. У зв'язку з цим хворому перед введенням бактерицидних антибіотиків показано введення глюкокортикостероїдів з розрахунку по преднізолону від 3-5 до 10 мг/кг, а при тяжких формах захворювання доза може бути збільшена до 30 мг/кг [3]. На вибір антибіотика при цій інфекції впливає здатність останнього проходити гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та створити в ЦНС і крові необхідну концентрацію [1, 4, 5, 6, 9].

При менінгококцемії слід негайно розпочати етіотропне лікування, найкраще — на догоспітальному етапі антибіотиком бактериостатичної дії (хлорамфеніколом). Об'єм початкової інфузійної терапії становить 20 мл/кг маси тіла, однак за потреби його збільшують вдвічі. При підвищенні центрального венозного тиску до 8-12 мм рт.ст. показані інотропні засоби (допамін, добутамін, ефедрин) в дозі 5-20 мг/кг маси тіла. Як правило, такий стан має місце при рефрактерному шоці, коли стартова інфузійна терапія не сприяє відновленню гемодинаміки чи зниженню центрального венозного тиску.

Бета-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини) залишаються препаратами вибору при нетяжких генералізованих формах менінгококової інфекції без ознак ІТШ. При тяжкому перебігу менінгококцемії рекомендується застосування бактериостатичного антибіотика левоміцетину сукцинату (хлорамфеніколу). Дедалі частіше повідомлення про нечутливість менінгокока до пеніциліну та хлорамфеніколу через утворення аномального рецептора пеніцилінзв'язуючого білка-2. Саме від зв'язку антибіотика з останнім залежить якість та швидкість бактерицидного ефекту без наростання токсемії [2].

Діти з оцінкою за шкалою Глазго більше 8 або 10 балів належать до групи підвищеного ризику можливої смерті і потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії (інтубація, катетеризація центральної вени, введення катетера, ШВЛ під позитивним тиском). Антицитокінова терапія, плазмафорез, гемофільтрація також мають позитивний терапевтичний ефект, однак лише після стабілізації стану дитини.

Корекція метаболічних розладів при менінгококцемії включає розчин Рінгера з лактатом. Необхідний постійний моніторинг глікемії, при цьому швидкість інфузії глюкози має становити 4-6 мг/кг на 1 хвилину.

Лікування ДВЗ-синдрому передбачає введення гепарину та його препаратів (доза залежить від фази ДВЗ-синдрому: в фазі гіперкоагуляції доза становить 150-200 од/кг/добу, а в фазі гіпокоагуляції - 25-50 од/кг/добу). За неефективності гепарину застосовують інгібітори протеаз, трансфузії тромбоцитарної маси.

Глюкокортикостероїди при менінгококцемії призначають у випадку нестабільної гемодинаміки, при набряку головного мозку. За умови тривалого курсу терапії вони також потенціюють термін санації спинно-мозкової рідини та тривалість антибактерійної терапії.

Не менш важливим є подальше спостереження за реконвалесцентами та специфічна профілактика захворювання. Реконвалесценти генералізованих форм МІ спостерігаються інфекціоністом та невропатологом упродовж 3 років. Огляди проводяться протягом першого року — один раз на квартал, наступного року — один раз на 6 місяців та один раз на рік на 3-му році. Консультації та спостереження інших фахівців проводяться за показами. Особи, які перенесли менінгококову інфекцію, допускаються в навчальні заклади, санаторії, інші організовані колективи після одного негативного бактеріологічного посіву із носогорла, проведеного через 5 днів після припинення етіотропного лікування.

Щодо специфічної профілактики, то на сьогодні в календар щеплень багатьох країн включено вакцини, які містять капсульні полісахариди менінгококів груп А, С, Y, W135 та Мес. Нещодавно з'явилася сучасна квадринакцина для специфічної профілактики менінгококової інфекції проти менінгокока серогруп А, С, Y, W. Вона рекомендована для осіб з регіонів, де реєструються високі показники захворюваності (країни Азії та Африки), а також для дітей, що подорожують в ці регіони.

Проте, незважаючи на певні успіхи лікування та профілактики менінгококцемії, в останні роки частка ускладнень антибіотикотерапії зростає і становить 37,2% від всіх медикаментозних ускладнень. В 15% дітей з менінгококцемією мають місце такі залишкові явища як глухота, порушення нервово-психічного розвитку. У групу побічних ефектів антибіотиків увійшли реакція Яріша-Герксгеймера та інфекційно-токсичний шок, зумовлені так званім „токсичним ударом” внаслідок масивного бактеріолізу при застосуванні високих доз антибіотиків бактерицидної дії [2]. Дедалі частіше реєструється стійкість до пеніциліну та хлорамфеніколу, а в деяких регіонах чутливість до пеніциліну зберігають лише 32–34% штамів менінгокока. Цьому не в останню чергу сприяють неадекватний вибір антибіотика, неправильний розрахунок дози або тривалості антибіотикотерапії.

Висновки

Менінгококцемія – генералізована форма менінгококової інфекції – є актуальною проблемою педіатрії, яка обумовлена високою летальністю від цієї інфекції, складністю її діагностики та необхідністю надання невідкладної і адекватної медичної допомоги. Головними чинниками несприятливих наслідків при менінгококцемії є несвоєчасне або неадекватне лікування інфекційно-токсичного шоку, набряку-набухання головного мозку, прогресування поліорганної недостатності, зокрема надниркової, респіраторного дистрес-синдрому, ДВЗ-синдрому.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальшого дослідження можна вважати вивчення доцільності та ефективності застосування сорбційних методів детоксикації (гемо- і плазморобції) у лікуванні таких хворих.

Література

1. Возіанова Ж.І. Менінгококова інфекція на сучасному етапі // Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка // Мистецтво лікування. – 2004. –

№9 (15). – С.78-84.

2. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.М. Семенова. – М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – С.77-82.

3. Малый В.П., Антонова Т.В., Гавришева Н.А., Корячкин В.А., Инфекционно-токсикологический шок в практике клинициста: Научное издание. – Х.: ЭДЭНА, 2009. – 132 с.

4. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents / M.J. Thompson, N. Ninis, R. Perera et al. // Lancet. – 2006. – 367. – P. 397-403.

5. Correia J.B. Meningococcal disease / J.B. Correia, C.A. Hart // Clin Evid. – 2004. – 12. – P.1164 – 81.

6. Hart C. Anthony. Meningococcal disease and its management in children / C. Anthony Hart, Alistair P. J. Thomson // BMJ 2006; 333: 685–690 (30 September), doi:10.1136/bmj.38968.683958.AE

7. Health Protection Agency. Laboratory reports of invasive meningococcal infections, England and Wales: weeks 50-53/2004. CDR Wkly (Online) 2005.15(16).

8. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission / A. Harnden, N. Ninis, M. Thompson et al. // BMJ. – 2006. – 332. – P.1295–1298.

9. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa / A.M. Molesworth, M.C. Thomson, S.J. Connor, M.P. Creswell, A.P. Morse, P. Shears, et al. // Epidemiol. Infect. – 2002. – №96. – P.242-249.

Матейко Г.Б., Лембрык И.С., Зубык Б.А.

Современные аспекты менингококцемии у детей

Резюме. В статье проанализировано современное состояние заболеваемости на менингококковую инфекцию в детском возрасте, особенности течения генерализованных форм, критерии оценки их тяжести, спорные вопросы антибиотикотерапии, рациональные подходы к выбору антибиотиков, назначения глюкокортикостероидов, лечения ДВС-синдрома, принципы диагностики и лечения осложненных генерализованных форм инфекции, главные причины неблагоприятных последствий болезни.

Ключевые слова: менингококцемия, дети, диагностика, лечение.

Matejko G.B., Lembryk I.S., Zubyk B.A.

Modern Aspects of Meningococemia Course in Children

Summary. In the article the modern state of meningococcal infection morbidity in children, features of generalized forms course, criteria of their severity estimation, debatable questions of antibiotic therapy, rational approach to the choice of antibiotics, glucocorticosteroids using, treatment of DIC-syndrome, principles of diagnostics and treatment of meningococcal infection generalized forms complications, main reasons of unfavorable consequences of illness are analysed.

Key words: meningococemia, children, diagnostics, treatment.

Надійшла 09.04.2012 року.