

Соловей Н.В., Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Менингококцемия: первый час после диагноза. Тактика ведения пациентов

Поступила в редакцию 24.01.2012 г.

Контакты:

e-mail: peresnv@mail.ru

igorkarpov57@mail.ru

Резюме

Менингококковая инфекция – существенная проблема не только практической медицины, но и частая причина быстрой смерти, несмотря на улучшение тактики ведения пациентов. Одним из самых важных и базовых принципов лечения этой инфекции является как можно более раннее начало антибактериальной терапии еще до поступления больного в стационар. В статье описаны современные подходы к ведению пациентов с менингококцемией сразу после постановки диагноза и различные пути снижения летальности этой тяжелой инфекции.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококцемия, антибактериальная терапия, бензилпенициллин.

Менингококковая инфекция остается значимой проблемой здравоохранения всех регионов земного шара. Ежегодно сообщается примерно о 500 000 случаев менингококковой инфекции, каждый десятый случай заканчивается смертью больного, причем среди погибших преобладают дети и подростки [1].

Самой тяжелой формой генерализованной менингококковой инфекции является менингококцемия, летальность при которой достигает в некоторых случаях 75% [2, 3], а среди выживших у 10–15% наблюдаются отдаленные инвалидизирующие последствия (психоневрологические дефекты, включая потерю слуха, афазию, задержку умственного развития, параличи, потерю конечностей, косметические дефекты) [4].

Для менингококцемии характерно внезапное начало и крайне быстрое прогрессирование, часто с гибелью пациента в ближайшие несколько часов, особенно в случае неоказания ему соответствующей помощи [5, 6]. Первые проявления заболевания чаще всего неспецифичны, что в свою очередь затрудняет раннюю диагностику [7]. Парадокс менингококцемии состоит еще и в том, что, несмотря на наличие высокоэффективной этиотропной терапии заболевания и непрерывное раз-

вите методов интенсивной терапии все равно сохраняется стабильно высокая летальность, обусловленная данной инфекцией.

Речь в данной статье пойдет преимущественно о тактике ведения пациентов с менингококцемией на догоспитальном этапе сразу после постановки диагноза, когда заниматься ведением таких больных вынуждены врачи самого различного профиля.

В оказании помощи больным с менингококцемией можно выделить 2 основных этапа.

Первый этап – догоспитальный. Во многом он является определяющим для дальнейшего прогноза заболевания, и именно здесь чаще всего допускаются тактические и диагностические ошибки. Избежать большинства из них позволяют информированность пациента и его родственников в отношении возможных ранних симптомов менингококцемии, и, безусловно, настороженность врача при обращении пациентов с выраженной лихорадкой, интоксикацией, но без четких клинических признаков локализованного инфекционного процесса. При подозрении на развитие у больного менингококцемии крайне важным является четкое следование медперсонала имеющимся протоколам оказания догоспитальной медицинской помощи и своевременная госпитализация больного в специализированный стационар.

На госпитальном этапе при сомнениях в диагнозе важно организовать динамическое наблюдение за больным и его дообследование, а при подтверждении диагноза – быстро начать адекватное лечение, направленное на элиминацию возбудителя и купирование критических состояний.

На догоспитальном этапе клиницист должен решить несколько ключевых вопросов: нужно ли вводить антибиотик, какой именно антибиотик следует ввести и каким образом, а также какой минимальный, но в то же время достаточный перечень терапевтических вмешательств необходимо выполнить больному до момента его доставки в стационар.

Все три вопроса решаются и осуществляются практически вместе с неотложной доставкой пациента в специализированный стационар. Последнее является приоритетным в тактике ведения больных с менингококцемией.

В отечественной медицине до сих пор отсутствует единый подход к догоспитальному назначению антибактериальной терапии при менингококцемии, при этом господствуют два основных мнения. Согласно первому из них, бактериолизис при первых назначениях антибиотика может ухудшить течение заболевания, поэтому более безопасно назначать антибактериальную терапию в условиях стационара, а при признаках инфекционно-токсического шока использовать бактериостатический антибиотик. Согласно второму мнению, как можно более ранняя антибактериальная терапия и использование бактерицидных антибиотиков при менингококцемии уменьшает вероятность летального исхода и развития серьезных осложнений. На основании ряда экспериментальных и клинических исследований попытаемся рассмотреть, какой же из вышеприведенных подходов является на сегодня научно обоснованным и общепринятым в международной медицинской практике.

В конце 20 в. экспериментальные работы продемонстрировали увеличение эндотоксина *N. meningitidis* в исследуемых биологических

образцах при первых введениях антибиотика, причем в случае применения бензилпенициллина по сравнению с хлорамфениколом количество образуемого сразу после введения препарата эндотоксина было большим [8–10]. На основании этих работ некоторые клиницисты стали считать, что массивное высвобождение эндотоксина нейссерий при первых введениях антибиотика может способствовать развитию нестабильности гемодинамики, потенцированию явлений инфекционно-токсического шока и приводить к неблагоприятным клиническим исходам. Ряд клинических исследований, показавших повышенную летальность в группах пациентов, которым догоспитально вводили антибиотик, для объяснения своих результатов воспользовались именно этой гипотезой [12]. Однако уже в 1997 г. работа Prins и др. продемонстрировала, что в эксперименте *in vitro* концентрация свободного эндотоксина нейссерий и ФНО в образцах крови, подвергшихся экспозиции антибиотика (бензилпенициллина, цефтриаксона или хлорамфеникола), через 4 часа была статистически значимо ниже, чем в образцах, не подвергавшихся действию препаратов [13]. В другой работе показано значимое снижение уровня эндотоксина и ДНК менингококка в крови 8 пациентов с фульминантной менингококцемией после инициации антимикробной терапии [14]. Возможной причиной противоречивых результатов экспериментальных работ являются используемые для выделения эндотоксина лабораторные методики. Так, в первых исследованиях [8–10] для выделения липополисахарида применялась фильтрация, которая не позволяла исключить дополнительное выделение эндотоксина при разрушении бактерий, а следовательно, его уровень в анализируемых образцах оказывался завышенным. Последующие работы [13, 14] были лишены этого недостатка в связи с использованием методики центрифугирования, а также более чувствительных методов количественного анализа содержания эндотоксина в пробах. Таким образом, убедительных экспериментальных данных, доказывающих высвобождение массивного количества эндотоксина в результате лизиса нейссерий в случае начала антимикробной терапии и применения бактерицидных антибиотиков нет. Более того, сегодня точно известно, что бактериальная нагрузка в системном кровотоке значимо определяет прогноз при менингококцемии [15]. Так, увеличение количества менингококка в крови в каждые 10 раз приводит к увеличению риска смерти в 2,0–7,5 раза [16, 17]. Среднее время удвоения поколения нейссерий составляет 30–45 мин [18].

В настоящее время нет высокодоказательных клинических исследований (т.е. проспективных рандомизированных работ на больших когортах пациентов) соотношения польза/вред догоспитального назначения антибиотиков при менингококцемии. Маловероятно, что такие исследования будут проведены и в ближайшем будущем, в первую очередь, по этическим соображениям. Существуют работы, показывающие отрицательный эффект догоспитального назначения антибиотиков при менингококцемии. Так, в 2006 г. опубликовано ретроспективное исследование случай-контроль, показавшее при догоспитальном назначении бензилпенициллина повышение летальности в 7,4 раза [20]. Однако, как справедливо отмечают сами авторы данного исследования, дети, чаще получавшие парентеральный антибиотик на догоспи-

Brandtzaeg и соавторы показали четкую корреляцию между циркулирующим в системном кровотоке уровнем эндотоксина менингококка и вероятностью развития полиорганной недостаточности и летального исхода [11].

Задержка с первым введением антибиотика приводит к нарастанию количества возбудителя в системном кровотоке и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода [19].

тальном этапе, были и более тяжелыми еще на момент первого осмотра врачом, т.е. до введения антибиотика, а следовательно, имели и наибольшую вероятность неблагоприятного исхода. Данная работа является примером смещения по тяжести, когда, не учитывая различия между сравниваемыми между собой группами, возможно сделать ложные выводы. В другом 16-летнем исследовании, проведенном в Дании, также было показано повышение летальности при догоспитальном назначении антибиотика в случае генерализованных форм менингококковой инфекции, и также отсутствовала удовлетворительная сопоставимость двух сравниваемых групп по тяжести [12]. Большинство других клинических работ продемонстрировали протективный эффект назначения антибактериальной терапии при менингококцемии. В систематическом обзоре 12 обсервационных исследований догоспитального назначения антибиотиков при генерализованных формах менингококковой инфекции, опубликованном в Британском медицинском журнале в 2006 г. (общее число пациентов 3357), восемь работ показали меньший риск смерти, четыре – больший. Лишь одно из 12 исследований сообщало о статистически значимом результате, при этом догоспитальное назначение парентерального антибиотика было связано с уменьшением вероятности смерти практически в 3 раза [21]. После объединения результатов трех выполненных в Великобритании ретроспективных работ, которые продемонстрировали протективный эффект догоспитального применения бензилпенициллина, вероятность летального исхода у больных, которые получили до госпитализации антибиотик, была в 2 раза меньше. Интересно, что наибольшая польза как можно более быстрого введения антибиотика на достационарном этапе была продемонстрирована как раз у пациентов с геморрагической сыпью [22–24]. Наконец, в 2009 г. опубликовано ретроспективное когортное исследование (общее число пациентов 848), сравнивавшее исходы у пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в зависимости от приема перорального антибиотика. По его результатам летальность среди принявших до поступления в стационар пероральный антибактериальный препарат (преимущественно бета-лактамы) была практически в 2,5 раза меньше [25].

Несмотря на наличие в медицинской литературе противоречий, большинство имеющихся на сегодня исследований с адекватным дизайном доказывают протективную роль догоспитального назначения антибактериальной терапии при менингококцемии.

В большинстве международных клинических руководств и протоколов по ведению больных с генерализованными формами менингококковой инфекции указывается, что в случае диагностики или подозрения на менингококцемию введение бензилпенициллина, который в данном случае является препаратом выбора, должно осуществляться как можно раньше и на любом этапе оказания медицинской помощи [26–31]. Альтернативой бензилпенициллину может служить цефалоспорин III поколения (цефотаксим или цефтриаксон), и лишь в случае аллергии на бета-лактамы – хлорамфеникол [28–31]. Практически все клинические руководства оговаривают, что использования бензилпенициллина следует избегать лишь у лиц с анафилаксией в анамнезе на введение данного препарата. Сыпь на бензилпенициллин в анамнезе не является противопоказанием для его применения [26–29]. Следует также помнить, что перекрестная аллергия между пенициллином и цефалоспорином третьего поколения встречается менее, чем у 1% пациентов [32]. Гайды Великобритании, Ирландии и

Австралии акцентируют внимание на пути введения антибиотика, считая оптимальным – внутривенный, и лишь при невозможности получения венозного доступа – внутримышечный [27–29]. Связано это с нарушением абсорбции препарата при внутримышечном введении из-за периферической вазоконстрикции, являющейся следствием гипотензии и шока. В то же время внутримышечное введение антибиотика предпочтительнее, чем вообще его невведение [33]. Абсолютно все клинические руководства отмечают приоритетность как можно более скорой доставки пациента с менингококцемией в стационар, указывая при этом на необходимость начала инфузионной терапии, оксигенотерапии и коррекции функции жизненно важных органов уже на догоспитальном этапе [26–31].

В настоящее время в ряде стран СНГ традиционно считают, что на догоспитальном этапе при менингококцемии вместо бета-лактамов следует использовать хлорамфеникол, объясняя это его бактериостатическим действием и меньшей вероятностью потенцирования инфекционно-токсического шока на фоне массивного бактерио-лизиса. Однако именно для *N. meningitidis* хлорамфеникол проявляет бактерицидное действие [32, 34]. Более того, при введении хлорамфеникола возможно развитие ряда нежелательных явлений, наиболее грозными среди которых являются необратимая, не зависящая от дозы препарата апластическая анемия, характерная для лиц с определенной генетической предрасположенностью (частота осложнения 1 : 25 000 – 1 : 40 000 пациентов, летальность практически 100%), и «серый синдром» новорожденных (летальность до 40%). Исходя из приведенных выше данных клинико-экспериментальных исследований, догоспитальное применение хлорамфеникола у лиц без тяжелых аллергических реакций в анамнезе на бензилпенициллин и цефалоспорины III поколения на сегодня представляется нецелесообразным.

Практическое здравоохранение всегда волнует вопрос, есть ли у нас резервы снижения летальности, обусловленной менингококцемией. Так, до 1913 г. летальность от генерализованных форм менингококковой инфекции достигала 70–90% [35]. С внедрением серотерапии в 1913 г., сульфаниламидов в 1937-м и пенициллинов в 1950-х, а также других эффективных антибиотиков она снизилась и в настоящее время составляет в среднем до 10% [36]. Но если летальность от менингококкового менингита находится в пределах 2–10%, то от менингококцемии она колеблется в пределах 10–15% даже в развитых странах [37, 38]. Безусловно, полностью ликвидировать смертность от менингококкового сепсиса в ближайшее время вряд ли представляется возможным из-за наличия флюминантных форм заболевания. Однако, как показывает практика, снижения летальности все же можно достичь. Опубликованное в 2001 г. исследование показало значимое снижение летальности от генерализованной менингококковой инфекции в одном из районов Лондона с 23 до 2% в течение 5 лет. Причина успеха состояла во внедрении образовательных программ среди населения и медицинского персонала, использовании высокооснащенных реанимобилей, а также централизации пациентов с данным заболеванием в специализированном отделении интенсивной терапии [39].

Таким образом, чтобы в дальнейшем максимально снизить летальность от менингококцемии необходимы следующие меры:

- настороженность практических врачей в отношении возможных случаев менингококцемии с особым акцентом на группы риска (дети до 2 лет, организованные коллективы и т.д.);
- широкое внедрение образовательных программ по ранней диагностике менингококцемии не только среди медперсонала, но и среди населения, в том числе используя имеющиеся средства массовой информации;
- четкое следование в тактике ведения больных с менингококцемией утвержденным клиническим протоколам, приказам Министерства здравоохранения и другим нормативным документам;
- как можно более быстрая доставка тяжелого больного в ближайший стационар, а при развитии критических состояний – непосредственно в ОРИТ, минуя приемный покой;
- как можно более раннее назначение антибактериальной терапии при подозрении на менингококцемию;
- внутривенное введение бактерицидных антибиотиков на фоне адекватной инфузионной терапии;
- диагностика и начало коррекции критических состояний уже по пути следования в стационар (включая оксигенотерапию, применение при необходимости вазопрессоров, глюкокортикостероидов и т.д.);
- использование вакцин в регионах с высокой распространенностью *N. meningitidis* серогрупп А и С.

Только комплексный подход к проблеме менингококцемии и внедрение в клиническую практику подходов, основанных на доказательной медицине, позволят нам сохранить жизни наших будущих пациентов.

Resume

Solovey N.V., Karpov I.A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Meningococemia: first hour after diagnosis. Strategy of patient's management

Meningococcal disease remains a significant problem of practical medicine and a frequent cause of rapid death despite the improvement in clinical management of such patients. One of the most important and basic principles of treatment of this infection – as early as possible beginning of antibacterial therapy before the admission to the hospital. The article describes current approaches to management of patients with meningococemia just after the diagnosis and different ways to decrease mortality from this serious infection.

Keywords: meningococcal disease, meningococemia, antibacterial treatment, benzylpenicillin.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Granoff D.M., Harrison L.H., Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P. editor (s). Vaccines. 5th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 399–434.
2. Hart C.A., Cuevas L.E. Meningococcal disease in Africa. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1997; 91:777–85.
3. Jefferies C., Lennon D., Stewart J., et al. Meningococcal disease in Auckland, July 1992–June 1994. *NZ Med. J.* 1999; 112:115–17.
4. Ferguson L.E., Hormann M.D. Neisseria meningitidis: presentation, treatment and prevention. *Journal of Pediatric Health Care* 2002;16:119–24.
5. Hackett S.J., Guiver M., Marsh J., et al. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Archives of Disease in Childhood* 2002; 86:44–6.
6. Perea-Milla E., Olalla J., Sanchez-Cantalejo E. et al. Pre-hospital antibiotic treatment and mortality caused by invasive meningococcal disease, adjusting for indication bias. *BMC Public Health* 2009; 9:95.
7. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403.
8. Andersen B.M., Solberg O. The endotoxin liberating effects of antibiotics on meningococci in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand (B)* 1980; 88: 231–6.
9. Andersen BM, Solberg O. Release of endotoxin from Neisseria meningitidis. A short survey with a preliminary report on virulence in mice. *NIPH Ann.* – 1980;3:49–55.
10. Mellado MC, Rodrigues-Contreras R, Mariscal L. et al. Effect of penicillin and chloramphenicol on the growth and endotoxin release by N.meningitidis. – 1991; 106: 283–288.
11. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P. et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* 1989; 159:195–204.
12. Sorensen H.T., Nielsen G.L., Schonheyder H.C. et al. Outcome of pre-hospital antibiotic treatment of meningococcal disease // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998; 51: 717–21.
13. Prins J.M., Speelman P, Kuijper E.J. et al. No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:13–8.
14. Ovstebo R., Brandtzaeg P., Brusletto B. et al. Use of robotized DNA isolation and real-time PCR to quantify and identify close correlation between levels of Neisseria meningitidis DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 2980–2987.
15. Hackett S.J., Guiver M., Marsh J. et al. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. – *Arch. Dis. Child.* – 2002; 86:44–6.
16. Darton T., Guiver M., Naylor S. et al. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clin. Infect. Dis.* – 2009; 48: 587–94.
17. Lala H.M., Mills G.D., Barratt K. et al. Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays. *J. Infect.* – 2007; 54: 551–7.
18. Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet.* – 2007; 369: 2196–210.
19. Gedde-Dahl T.W., Hoiby E.A., Brandtzaeg P. et al. Some arguments on early hospital admission and treatment of suspected meningococcal disease cases. *NIPH Ann* 1990; 13: 45–60.
20. Harnden A., Ninis N., Thompson M. et al. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *BMJ.* – 2006; 332: 1295–8.
21. Hahné S.J., Charlett A., Purcell B. et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ.* – 2006; 332:1299–303.
22. Gossain S., Constantine C.E., Webberley J.M. Early parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 1992; 305:523–4.
23. Thompson M.J., Ninis N., Perera R. et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet.* – 2006; 367: 397–403.

24. Nascimento-Carvalho C.M., Moreno-Carvalho O.A. Changing the diagnostic framework of meningococcal disease. *Lancet*. 2006; 367:371–2.
25. Perea-Milla E., Olalla J., Sánchez-Cantalejo E. et al. Pre-hospital antibiotic treatment and mortality caused by invasive meningococcal disease, adjusting for indication bias. *BMC Public Health*. – 2009; 9:95.
26. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. NICE Clinical Guideline. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2010). Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13027/49339/49339.pdf>.
27. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum (2011). Available from: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947389261.
28. Guidelines for the early clinical and public health management of meningococcal disease in Australia (2009). Available from: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/BC329B583B663546CA25736D007674AA/\\$File/meningococcal-guidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/BC329B583B663546CA25736D007674AA/$File/meningococcal-guidelines.pdf).
29. Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease) (HPSC, Ireland, 2011). Available from: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Guidance/File,12977,en.pdf>.
30. Management of invasive meningococcal disease in children and young people (SIGN, Scotland, 2008). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign102.pdf>.
31. Guidelines for the management, prevention and control of meningococcal disease in South Africa (Department Health Republic of South Africa, 2011). Available from: <http://www.nicd.ac.za/assets/files/DoH%20Meningococcal%20Disease%20Guidelines%202011.pdf>.
32. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 448 с.
33. Rajapaksa S., Starr M. Meningococcal sepsis. *Aust Fam Physician* 2010; 30: 276–278.
34. Rahal J.J., Simberkoff M.S. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;16:13–18.
35. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J. Exp. Med.* 1913; 17: 553–76.
36. Branco R.G., Amoretti C.F., Tasker R.C. et al. Meningococcal disease and meningitis. *J. Pediatr.* (Rio J.) 2007; 83(2 Suppl):S46–53.
37. Healy C.M., Baker C.J. The future of meningococcal vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24:175–6.
38. Goldacre M.J., Roberts S.E., Yeates D. Case fatality rates for meningococcal disease in an English population, 1963–8: database study. *BMJ* 2003; 327:596–7.
39. Booy R., Habibi P., Nadel S. et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis. Child* 2001; 85:386–390.