

MENINGOKOKINĖS INFEKCIJOS DEMOGRAFINIAI, KLINIKINIAI, DIAGNOSTINIAI IR GYDYMO YPATUMAI KAUNO KLINIKINĖJE LIGONINĖJE 2011–2015 METAIS

MENINGOCOCCAL INFECTION AT KAUNAS CLINICAL HOSPITAL FROM 2011 TO 2015: DEMOGRAPHICAL, CLINICAL, DIAGNOSTICAL AND TREATMENT FEATURES



Gyd. rez. Jonas Tervydis
Lietuvos sveikatos
mokslų universiteto
Medicinos akademijos
Infekcinių ligų klinika



Prof. Auksė Mickienė
Lietuvos sveikatos
mokslų universiteto
Medicinos akademijos
Infekcinių ligų klinika

Santrauka

Darbo tikslas: išanalizuoti visų pacientų, kurie gydyti dėl meningokokinės infekcijos, demografinius, klinikinius, diagnostinius ir gydymo ypatumus Kauno klinikinėje ligoninėje 2011–2015 metais.

Tyrimo metodika: atrinkti 55 pacientai, kuriems buvo diagnozuota meningokokinė infekcija per tiriamąjį laikotarpį. Atlikta retrospektyvioji duomenų analizė.

Rezultatai: meningokokine infekcija vyrai sirgo dažniau ($p=0,043$). Dauguma pacientų buvo vaikai – 85,5 proc. ($p<0,001$). Reikšmingai daugiau pacientų atvyko per pirmąsias 12 val. ar praėjus 12–24 val. nuo simptomų pradžios, negu praėjus 24–36 val. ar net daugiau nei 36 val. nuo simptomų pradžios. Antibakterinis gydymas neskirtas trečdaliui vaikų ir visiems suaugusiems iki atvykimo į Kauno klinikinę ligoninę. Suaugusiems pacientams buvo būdingesni meninginiai požymiai, o vaikams – hemoraginio tipo odos bėrimas. 40 proc. visų meningokokinės infekcijos atvejų patvirtinta tik kliniškai. *N. meningitidis* 9,3 proc. atvejų buvo atspari penicilinui. *N. meningitidis* B serogrupė buvo dažniausia. Mirštamumas nuo meningokokinės infekcijos – 5,5 proc. visų atvejų. Pacientai, kurie atvyko į Kauno klinikinę ligoninę greičiau nei per 12 val. ar per 12–24 val. nuo simptomų pradžios, buvo greičiau išrašyti iš ligoninės už tuos, kurie atvyko praėjus daugiau kaip 36 val. nuo simptomų pasireiškimo pradžios.

Išvados: dauguma dėl meningokokinės infekcijos Kauno klinikinėje ligoninėje 2011–2015 metais gydytų pacientų buvo vaikai. 64 proc. sirgusiųjų buvo vyrai. Suaugusiems pacientams buvo būdingesni meninginiai požymiai, o vaikams – hemoraginis odos bėrimas. *N. meningitidis* B serogrupė buvo dažniausia. Ankstesnis atvykimas į ligoninę nuo simptomų pradžios buvo susijęs su trumpesne stacionarizavimo trukme.

Raktažodžiai: meningokokinė infekcija, hemoraginis bėrimas, diagnostika, serogrupė.

Summary

Aim: to analyze demographic, clinic, diagnostic and treatment features in patients, who were treated by meningococcal infection at Kaunas clinical hospital from 2011 to 2015.

Methods: 55 case – histories of patients with meningococcal infection were chosen at Kaunas clinical hospital from 2011 to 2015 and analyzed retrospectively.

Results: meningococcal infection was more frequent in men than in women ($p=0,043$). Most of meningococcal infection were among in children group – 85.5% ($p<0,001$). Significantly more patients arrived within 12 hours or within 12–24 hours after onset of symptoms in comparison with those who arrived after 24 to 36 hours or more 36 hours after the onset of symptoms. Antibacterial treatment was not given to any adult and to one third of children up to arrival to Kaunas clinical hospital. Meningeal symptoms were more frequent in adults and hemorrhagic type of skin rash was more frequent in children. 40% of meningococcal infection cases were confirmed only clinically. 9.3% of *N. meningitidis* were resistant to penicillin. *N. meningitidis* B serogroup was the most often. Mortality rate from meningococcal infection was 5.5%. Patients who arrived at the Kaunas clinical hospital in less than 12 hours, or within 12–24 hours from the onset of symptoms, were discharged from hospital faster than those who came after more than 36 hours from the onset of symptoms.

Conclusions: most cases of meningococcal infection were among in children group. Two – thirds of patients were men. Meningeal symptoms were more frequent in adults than in children and hemorrhagic type of skin rash was more frequent in children than in adults. *N. meningitidis* B serogroup was the most often. Patients who arrived at the Kaunas clinical hospital in less than 12 hours, or within 12–24 hours from the onset of symptoms, was discharged from the hospital faster than those who came after more than 36 hours from the onset of symptoms.

Keywords: meningococcal infection, hemorrhagic type of skin rash, diagnostic, serogroup

Įvadas

Meningokokinė infekcija – grėsminga liga, kuri greitai progresuoja ir kelia pavojų žmogaus gyvybei. Meningokokinę infekciją sukelia *Neisseria meningitidis* – gramneigiama bakterija, dažniausiai esanti diplokoko formos [1, 2]. Daugumą kliniškai reikšmingų infekcijos simptomų žmogui sukelia šios *Neisseria meningitidis* serogrupės – A, B, C, Y, W–135 [1, 2]. Infekcijos šaltinis – žmogus, sergantis generalizuota, nazofaringine forma, arba esantis bakterijų nešiotojas [3]. Infekcijos sukėlėjas perduodamas lašiniu būdu per orą, artimu atstumu kosint, čiaudint ant sveiko žmogaus, bučiuojantis [4]. 2011–2015 metais Europoje kasmet užfiksuota apie 3 500–4 000 meningokokinės infekcijos atvejų. Lietuvoje sergamumas meningokokine infekcija yra vienas didžiausių Europoje [5].

Tiek Jungtinės Karalystės, tiek Ispanijos ekspertų parengtuose algoritmuose, įtarus meningokokinę infekciją, rekomenduojama pacientą nedelsiant (per 1 val.) pristatyti į gydymo įstaigą ir skirti tolesnį gydymą bei tyrimus [6–9]. Svarbiausia atkreipti dėmesį į specifinius meningokokinės infekcijos požymius – hemoraginį bėrimą, sprando raumenų rigidiškumą, sutrikusią sąmonę. Gali būti ir kitų požymių – hipotenzija, kojų ir rankų šalimas, kojų skausmas, Kernigo ir Brudzinsko simptomai [7, 8].

Pagal įvairių užsienio šalių rekomendacijas, įtariant meningokokinę infekciją, vaikams ir suaugusiems pacientams rekomenduojama skirti iki hospitalizacijos gydymą antibiotikais, jeigu:

- yra hemoraginio tipo bėrimas su meningizmo ar sepsio požymiais;
- yra sepsio požymių;
- kai yra įtariamas meningitas ir yra žinoma, kad nepavyks paciento pristatyti į ligoninę greičiau negu per 1 val. [6–9].

Užsienio šalių rekomendacijose įvardijami tyrimai, kurie turėtų būti atlikti įtariant meningokokinę infekciją. Tai yra

kraujo ir likvoro pasėliai. Jei pacientui buvo skirti antibiotikai prieš atvykstant į ligoninę, būtina per 1 val. nuo atvykimo paimti pasėlius [6]. Empiriniam meningokokinės infekcijos gydymui rekomenduotina skirti III kartos cefalosporinus. Galima skirti ir benzilpeniciliną, tačiau tik įsitikinus, kad sukėlėjas jautrus šiam vaistui [5].

Siekiant įvertinti meningokokinės infekcijos ypatumus ir tendencijas Lietuvoje, 2017 metais Kauno klinikinėje ligoninėje (KKL) atliktas tyrimas. Jo tikslas buvo išanalizuoti visų pacientų, kurie gydyti dėl meningokokinės infekcijos, demografinius, kliniškius, diagnostinius ir gydymo ypatumus KKL 2011–2015 metais.

Metodika

Šis tyrimas yra retrospektyvioji suaugusių pacientų ir vaikų ligos istorijų analizė. Tyrimo imtis – 55 suaugusiųjų ir vaikų atvejai (n=55), gydyti KKL 2011–2015 metais. Įtraukti tie pacientai, kuriems kliniškai ar, remiantis pasėlio, latekso agliutinacijos rezultatais, patvirtinta meningokokinė infekcija.

Iš ligos istorijų išrinkti tyrimui reikalingi demografiniai duomenys apie pacientą. Buvo skaičiuojamas laikotarpis nuo simptomų pradžios iki atvykimo į KKL, analizuotas gydymas įtariant meningokokinę infekciją, išrinkti pacientų objektyvaus tyrimo duomenys. Taip pat vertinti laboratoriniai tyrimai, smegenų skysčio rodikliai, meningokoko serogrupė, jautrumas antibiotikams.

Surinkti duomenys buvo sukaupiti duomenų bazėje. Tikrinant statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo (p) pasirinktas 0,05.

Tyrimo rezultatai

1 lentelėje pateikiami demografiniai pacientų duomenys. Meningokokine infekcija vyrai sirgo dažniau. Dauguma pacientų

1 lentelė. Tyrimo pacientų demografiniai duomenys

Charakteristikos		N (proc.)	Iš viso (proc.)	P
Paciento lytis	Vyras	35/55 (64 proc.)	55/55 (100 proc.)	0,043
	Moteris	20/55(36 proc.)		
Amžius (metais)	Vaikas	<0,5	47/55 (85,5 proc.)	<0,001
		0,5–2		
		2–4		
		>4		
		>12		
	Suaugęs	>18	4/8 (50 proc.)	
		>30	4/8 (50 proc.)	
Vieta, iš kurios atvyko į KKL	Namai	24/55 (44 proc.)	55/55 (100 proc.)	0,345
	Ligoninė	31/55 (56 proc.)		

buvo vaikai – 85,5 proc. Beveik pusė pacientų atvyko iš namų, kiek daugiau nei pusė – iš kitų gydymo įstaigų.

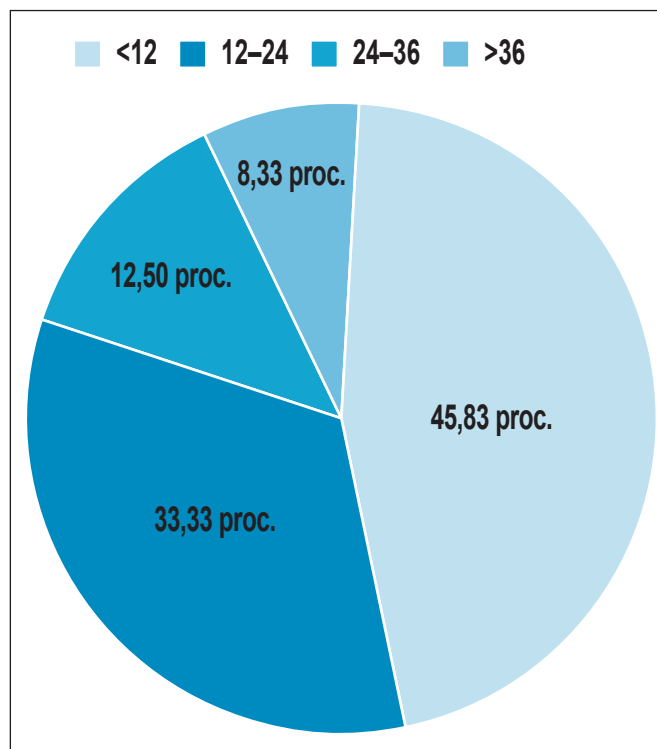
1 pav. pavaizduotas pacientų išsidėstymas pagal laikotarpį nuo simptomų pradžios iki atvykimo į KKL. Reikšmingai daugiau pacientų atvyko per pirmąsias 12 val. ar praėjus 12–24 val. nuo simptomų pradžios, negu praėjus 24–36 val. ar net daugiau kaip 36 val. nuo simptomų pradžios.

Įvertintas gydymas, skirtas iki hospitalizacijos į KKL, įtariant meningokokinę infekciją. Buvo nagrinėjami tik tie pacientų, kurie atvyko iš kitos gydymo įstaigos, atvejai, nes visais atvejais, pacientams, atvykusiems iš namų, antibakterinis gydymas nebuvo skirtas. 2 lentelėje pateiktas įtariamoms meningokokinės infekcijos gydymas.

Antibakterinis gydymas nebuvo skirtas trečdaliui vaikų ir visiems suaugusiems. Trečdaliui vaikų buvo skirtas adekvatus gydymas, kitam trečdaliui – neadekvatus.

Tyrime buvo analizuojami pacientų klinikiniai meningokokinės infekcijos požymiai. Nė vienas pacientas nebuvo komos būsenos. 80 proc. tirtų pacientų buvo visiškai sąmoningi (GKS – 15 balų) ($p < 0,001$). 75 proc. suaugusiųjų buvo nustatytas sprando raumenų rigidiškumas, o 61,7 proc. vaikų šio požymio neturėjo. Odos bėrimo tipas vaikams ir suaugusiems buvo skirtingas. Vaikų odos bėrimas 87,2 proc. atvejais buvo hemoraginis. Tik 37,5 proc. suaugusiųjų turėjo hemoraginį bėrimą. Vienam pacientui citozė buvo normali (< 5 leuk./ μ l), pusei pacientų – $> 1 000$ leuk./ μ l ($p = 0,006$). Didėjant baltymo kiekiui, didėja ir neutrofilų koncentracija. Didėjant baltymo kiekiui ar neutrofilų koncentracijai, mažėja gliukozės koncentracija likvoro.

1 pav. Laikotarpis nuo simptomų pradžios iki atvykimo į KKL (val.)



3 lentelėje pateikta meningokokinės infekcijos diagnostika. Ji nustatyta kliniškai 40 proc. tirtų atvejų, o laboratoriniais tyrimais (kraujo ir / ar likvoro pasėliais) – 60 proc.

N. meningitidis jautrumas penicilinui vaikų grupėje ir visiems pacientams reikšmingai dažnas, palyginti su mažai jautriais ir atspariais penicilinui atvejais ($p < 0,001$). Suaugusiems

2 lentelė. Įtariamoms meningokokinės infekcijos gydymas

Charakteristikos		Vaikas	Suaugęs	Iš viso (proc.)	P
Gydymas įtariant meningokokinę infekciją	Adekvatus	9/27 (33,3 proc.)	0/4 (0 proc.)	9/31 (29 proc.)	0,042
	Neadekvatus	9/27 (33,3 proc.)	0/4 (0 proc.)	9/31 (29 proc.)	
	Neskirtas	9/27 (33,4 proc.)	4/4 (100 proc.)	13/31 (42 proc.)	

3 lentelė. Meningokokinės infekcijos diagnostika

Charakteristikos		N (proc.)	Iš viso (proc.)	P
Meningokokinės infekcijos nustatymas	Kliniškai	22/55 (40 proc.)	55/55 (100 proc.)	<0,001
	Tik kraujo pasėlis	13/55 (23,6 proc.)		
	Tik likvoro pasėlis	12/55 (21,8 proc.)		
	Kraujo ir likvoro pasėliai	7/55 (12,7 proc.)		
	Tik latekso aglutinacija	1/55 (1,9 proc.)		
Jautrumas antibiotikams	Jautru penicilinui, III kartos cefalosporinams	26/32 (81,3 proc.)	32/32 (100 proc.)	< 0,001
	Mažai jautru penicilinui, jautru III kartos cefalosporinams	3/32 (9,4 proc.)		
	Atsparu penicilinui, jautru III kartos cefalosporinams	3/32 (9,3 proc.)		
<i>N. meningitidis</i> serogrupė	B serogrupė	26/33 (78,8 proc.)	33/33 (100 proc.)	<0,001
	C serogrupė	6/33 (18,2 proc.)		
	Y/W135 serogrupė	1/33 (3 proc.)		

pacientams meningokokinės infekcijos sukėlėjas buvo jautrus penicilinui. Visais atvejais buvo nustatyta sukėlėjo serogrupė. Pacientams *N. meningitidis* B serogrupės buvo dažniausias – 78,8 proc. Visiems pacientams KKL buvo skirtas adekvatus gydymas. Mirštamumas nuo meningokokinės infekcijos – 5,5 proc. visų atvejų.

Šio tyrimo metu buvo vertinamas laikotarpis nuo simptomų pradžios iki išrašymo iš ligoninės dienomis. Laikotarpio nuo simptomų pradžios iki išrašymo iš ligoninės vidurkis buvo 14,23±9,323 (minimalus – 5, maksimalus – 62) dienų. Pacientai, kurie atvyko į KKL greičiau nei per 12 val. ar per 12–24 val. nuo simptomų pradžios, buvo išrašyti iš ligoninės greičiau, palyginti su tais, kurie atvyko praėjus daugiau kaip 36 val. nuo simptomų pasireiškimo pradžios (atitinkamai $p=0,047$ ir $p=0,04$). Pacientų, atvykusių greičiau nei per 12 val., laikotarpio nuo simptomų pradžios iki išrašymo iš ligoninės vidurkis yra 11,55±4,987 (minimalus – 5, maksimalus – 24) dienų. Atvykusiųjų vėliau nei per 36 val. nuo simptomų pradžios, laikotarpio nuo simptomų pradžios iki išrašymo iš ligoninės vidurkis yra 34,5±19,092 (minimalus – 21, maksimalus – 48) dienos.

Išvados

Dauguma dėl meningokokinės infekcijos KKL 2011–2015 metais gydytų pacientų buvo vaikai. 64 proc. sirgusiųjų buvo vyrai. Dažniausia klinikinė meningokokinės infekcijos forma vaikams buvo sepsis, 8,5 proc. visų atvejų – sepsinis šokas. Suaugusiems pacientams buvo būdingesni meninginiai požymiai, o vaikams – hemoraginis odos bėrimas. Trečdaliui vaikų buvo skirtas adekvatus gydymas iki atvyko į KKL. Tik kliniškai meningokokinė infekcija buvo nustatyta 40 proc. visų atvejų. *N. meningitidis* 9,3 proc. buvo atspari penicilinui. *N. meningitidis* B serogrupė buvo dažniausia. Mirštamumas nuo meningokokinės infekcijos – 5,5 proc. visų atvejų. Pacientai, kurie atvyko į KKL greičiau nei per 12 val. ar per 12–24 val. nuo simptomų pradžios, buvo išrašyti iš ligoninės greičiau už tuos, kurie atvyko praėjus daugiau kaip 36 val. nuo simptomų pasireiškimo pradžios.

Vakcinos nuo meningokokinės infekcijos

Lietuvoje dažniausiai meningokokinę infekciją sukelia *N. meningitidis* B serogrupė. Siekiant apsaugoti asmenį nuo meningokokinės infekcijos ir kontroliuoti infekcijos paplitimą, Lietuva, kaip ir kitos Europos valstybės, tokios kaip Austrija, Airija, Italija, Jungtinė Karalystė, į vaikų profilaktinio skiepavimo kalendorių įsivedė vakciną nuo meningokokinės infekcijos B serogrupės [10]. Šiuo metu Lietuvoje naudojamos Men4BC (*Bexero*) ir MenB-FHbp (*Trumenba*) vakcinos. *Bexero* vakcinos sudėtyje yra 4 patogenetiškai reikšmingi antigenai, svarbūs infekciniam procesui žmogaus organizme. Ši vakcina patvirtinta skiepyti kūdikius nuo 2 mėnesių ir vyresnius. *Trumenba* tinkama skiepyti vaikus nuo 10 metų ir vyresnius. 2015 metais Jungtinės Karalystės mokslininkų atliktame tyrime, kurio tikslas nustatyti *Bexera* vakcinos pirmųjų 2 dozių, skiriamų 2 ir 4 mėnesių kūdikiams, efektyvumą, atskleidė preliminarius rezultatus. Įvertinant 2 pradinių dozių poveikį (vakcinuota >85 proc.), stebėtas vakcinos efektyvumas 82,9 proc. visų meningokokinės infekcijos serogrupės B atvejų [11].

Literatūra:

- Hill DJ, Griffiths NJ, Borodina E, Virji M. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease. *Clin Sci (Lond)* 2010 Feb 9;118(9):547-564.
- Hadjichristodoulou C, et al. A Case-Control Study on the Risk Factors for Meningococcal Disease among Children in Greece. *PLoS One* 2016 Jun 28;11(6):e0158524.
- Gargasienė G, Razmuvienė D., Čaplinskas S. Meningokokinės infekcijos epidemiologinės priežiūros, kontrolės ir diagnostikos metodinės rekomendacijos. Vilnius: Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras; 2013 p. 4–5.
- Meningococcal meningitis. [Internetas] [žiūrėta 2017 kovo 29d.]. Internetinė prieiga: <http://www.who.int/media/infocentre/factsheets/fs141/en/>.
- Surveillance atlas of infectious diseases. [Internetas] [žiūrėta 2017 gegužės 07 d.]. Internetinė prieiga: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/surveillance-atlas-of-infectious-disease/>.
- McGill F, et al. Corrigendum to „The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent Adults“ [J Infect 72 (2016) 405-438. *J Infect* 2016 Jun;72(6):768-769.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). 2010.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2010.
- Ministry of Health, Social Services and Equality (Spain) 2013.
- Meningococcal Disease: Recommended vaccinations [Internetas] [žiūrėta 2018 10 06]. Internetinė prieiga: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>
- Paul Ndaya-Oloo, et al. Vaccine Update: Recent Progress With Novel Vaccines, and New Approaches to Safety Monitoring and Vaccine Shortage. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018, 58(S10) S123–S139.