

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти

КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ, ДИТЯЧОЇ АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ ТА
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ



КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
ТЯЖКИХ ФОРМ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів

Харків-2019

Установа розробник:

Харківська медична академія післядипломної освіти

Укладачі:

д.мед.н., професор Георгіянець М.А.;

д.мед.н., професор Корсунов В.А.;

к.мед.н., доцент Одинець І.Ю.;

к.мед.н., доцент Раскова Т.Ю.;

к.мед.н., асистент Пушкар М.Б.;

к.мед.н., асистент Лисенко Л.С.

Рецензенти:

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Харківського Національного медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор С.В. Кузнєцов

завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії, трансфузіології,
гематології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ
України, доктор медичних наук, професор О.О. Павлов

Затверджено Вченою радою Харківської медичної академії післядипломної
освіти, протокол № 9 від 13.11. 2019 р.

Зміст

Перелік умовних скорочень.	4
Питання для контролю вхідного рівня знань.	5
Вступ.	6
Роділ 1. Загальні уявлення про менінгококову інфекцію.	7
Розділ 2. Патогенез менінгококової інфекції.	7
Розділ 3. Прогноз і наслідки менінгококової інфекції.	11
Розділ 4. Клінічні прояви менінгококової інфекції.	12
Розділ 5. Критерії тяжкості і прогноз менінгококової інфекції.	14
Розділ 6. Інтенсивна терапія менінгококцемії.	15
Питання для оцінки кінцевого рівня знань	25
Відповіді на питання для оцінки кінцевого рівня знань	28
Список рекомендованої літератури	29

Перелік умовних скорочень:

АТ – артеріальний тиск

АТ діаст – діастолічний артеріальний тиск

АТ сист – систолічний артеріальний тиск

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ЗПСО- загальний периферичний судинний опір

ЕКГ – електрокардіографія

ІТ – інтенсивна терапія

ЛГ – легенева гіпертензія

МІ – менінгококова інфекція

ПТ – перфузійний тиск

САТ – середній артеріальний тиск

СВ – серцевий викид

СЗП – свіжозаморожена плазма

СІ – серцевий індекс

СШ – септичний шок

СПОН – синдром поліорганної недостатності

ФВ – фракція викиду

ФС – фракція скорочення

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКГ – шкала ком Глазго

ВЕ – надлишок/дефіцит основ

GMSPS – прогностична шкала менінгокової септицемії Глазго

IL - інтерлейкін

PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу в артерії

PaO₂ – парціальний тиск кисню в артерії

ScVO₂ - насичення киснем змішаної венозної крові

TNF – фактор некрозу пухлин

VO₂ – споживання кисню

Питання для контролю вхідного рівня знань

1. Охарактеризуйте клінічні форми менінгококової інфекції (1,3)
2. Які клінічні ознаки менінгококцемії? (2,10)
3. Які клінічні ознаки менінгококового менінгіту? (7,8)
4. Охарактеризуйте принципи антибіотикотерапії менінгококцемії у дітей (2,4)
5. Визначте основні складові інтенсивної терапії септичного шоку (5,7)
6. Перерахуйте ускладнення менінгококової інфекції (1,6)
7. Надайте характеристику синдрому Уотерхауза-Фрідеріксена? (9,10)
8. Назвіть показання та протипоказання до люмбальної пункції (9,10)

Вступ

За даними ВООЗ у 2000-ні роки менінгококова інфекція стала причиною 171000 смертельних випадків у всьому світі. *Neisseria meningitidis* щорічно є причиною 500000 випадків септицемії та менінгіту у світі. Актуальні дослідження констатують летальність на рівні 5-15%. В Україні щорічно реєструється близько 300 випадків менінгококової інфекції серед дорослих та близько 550 – серед дітей. За даними С.О. Крамарєва та співавт., (2009 р.) щорічно в Україні від менінгококової інфекції помирає близько 40 дорослих та 100 дітей. Показник летальності у дітей протягом 2004 - 2008 рр. складав 12 до 16%, а у окремих регіонах країни сягав 20-60%.

Отже, у здорових людей будь-якого віку менінгококова інфекція через розвиток септичного шоку, синдрому поліорганної недостатності або критичної інтракраніальної гіпертензії за лічені години від появи перших симптомів захворювання, може призводити до летального результату.

Понад третина тих, хто одужав, мають один або більше клінічно значущих фізичних, когнітивних або функціональних дефектів. В цілому, один з десяти можуть мати негативні наслідки, такі як ампутації кінцівок та пошкодження мозку. Отже інтенсивна терапія менінгококової інфекції є складною проблемою, а підготовка лікарів з цього питання – важливим компонентом якісної освіти лікаря-анестезіолога, педіатра, інфекціоніста, або фахівця у галузі медицини невідкладних станів.

Навчальний посібник для самостійної роботи був розроблений для лікарів-анестезіологів, дитячих анестезіологів, педіатрів, лікарів медицини невідкладних станів, лікарів загальної практики - сімейної медицини.

Навчальний посібник для самостійної роботи видається вперше.

Розділ 1. Загальні уявлення про менінгококову інфекцію

У 1805 році G. Vieusseux повідомив про першу ідентифікацію менінгококової інфекції (МІ), у той час, як її збудник, *Neisseria meningitidis*, був вперше виділений у 1887 р. А. Weichselbaum. Це грам-негативний диплокок, аероб, примхливий до умов культивування. Менінгокок чутливий до факторів навколишнього середовища і поза організмом людини гине протягом 30 хв. У клітинній стінці менінгокока міститься ліпополісахарид, який є відповідальним за ендотоксиноподібну дію при менінгококцемії. У мазках із клінічного матеріалу менінгококи часто виявляються усередині поліморфоядерних лейкоцитів.

Відомо 13 серогруп менінгококу, типи А, В, С, N, X, Y, Z, 29E, W135 (з численними підтипами), які відрізняються специфічними капсульними полісахаридами. Найбільш вірулентними є менінгококи серотипів А, В, С. Із виділенням серотипу С пов'язують поширення пеніцилін-резистентних форм і появу епідемічних спалахів із більш тяжким перебігом хвороби.

У 1919 W.W. Herrick заявив відносно МІ, що "немає іншої хвороби, яка так швидко вбиває" і це твердження залишається актуальним дотепер. Незважаючи на прогрес у ІТ, смертність і захворюваність у пацієнтів із МІ залишається високою.

Розділ 2. Патогенез менінгококової інфекції

Єдиним природним ареалом знаходження *N. meningitidis* є слизова оболонка носоглотки, з якої відбувається передача збудника аерозольним шляхом. Приблизно 5 - 10 % дорослих є безсимптомними носіями штамів *N. meningitidis*, більшість з яких не є патогенними. Попри те, що агресивне захворювання виникає відносно рідко, це може відбутися за наступних умов: вплив патогенного штаму, колонізації слизової оболонки носогорла і проникнення крізь неї. Інколи виникає локалізований запальний процес - менінгококовий назофарингіт. Якщо збудник долає місцеві захисні бар'єри, він лімфогенним шляхом проникає у кровоток. Результатом цього може бути або транзиторна безсимптомна бактеріємія, або менінгококовий сепсис.

Менінгокок може проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і викликати запальний процес в оболонках мозку - гнійний менінгіт.

У патогенезі генералізованих форм МІ головну роль відіграє ендотоксин - ліпополісахарид клітинної мембрани, який є у всіх грам-негативних мікроорганізмів. Ця інфекція - ідеальна модель швидко прогресуючої інфекції, яка асоціюється зі значною ендотоксемією.

В основі патогенезу септичного шоку (СШ) при МІ лежать механізми, які формують системну реакцію на бактеріальний ендотоксин. Вона відбувається при активній взаємодії клітин імунокомпетентної системи, ендотелію, системи гемокоагуляції, ендокринної та нервової систем. Головною медіаторною ланкою, яка опосередковує механізми менінгококового сепсису і шоку є збільшення продукції про- і протизапальних цитокінів: $\text{TNF}\alpha$, інтерлейкінів (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12).

Традиційні погляди на гемодинамічні розлади при СШ у дітей полягають у визнанні гіповолемії їх головним чинником. Було показано, що летальні наслідки у дітей асоціюються з низьким серцевим викидом. Натомість у дорослих переважним механізмом СШ, який суттєвим чином впливає на летальність, є неконтрольована вазоплегія та систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), яка проявляється зменшенням фракції викиду. Але серцевий викид (СВ) підтримується за рахунок тахікардії та дилатації шлуночків серця. Відсутність цих компенсаторних реакції у дорослих супроводжується поганим прогнозом при СШ. Таким чином, одним з напрямків лікування СШ у дітей, який може сприяти покращенню виходів, є підтримка серцевого індексу (СІ) у межах 3,3-6,0 л/хв/м². Важливим є той факт, що у дітей, на відміну від дорослих, головним чинником адекватного споживання кисню (VO_2) є його висока доставка, але не екстракція, тому цільовим показником VO_2 при СШ у дітей є значення понад 200 мл/хв/м², яке також може бути пов'язано з покращенням виходів.

Надзвичайно цінними для розуміння гемодинамічних розладів при СШ у дітей були результати відомої роботи Ceneviva et al., (1998 р.) в якій було

проаналізовано стан гемодинаміки у 50 дітей з рідинно-рефрактерним, допамін-резистентним СШ. З'ясувалося, що у більшості (58%) дітей був низький СВ/високий загальний периферичний судинний опір - ЗПСО, а у 22% - низький СВ та низький ЗПСО. Лише у 20% дітей гемодинамічні розлади відповідали профілю високий СВ/низький ЗПСО. Також, дуже корисним було спостереження, яке показало, що гемодинамічний профіль протягом перших 48 годин може змінюватися. Персистенція СШ була відзначена у третини пацієнтів. Хоча у більшості хворих з персистенцією СШ спостерігалася тенденція до зниження серцевого викиду, що потребувало інфузії інотропів та вазодилітаторів. У певної частини стан гемодинаміки трансформувалася у високий СВ/низький ЗПСО.

Одним із сучасних напрямків дослідження патогенезу МІ є вивчення функціонального стану міокарда, оскільки крім волемічних, гемореологічних і судинних порушень, тяжкість СШ при менінгококцемії асоціюється з ураженням скорочувального міокарду. Про це свідчить значне підвищення рівня тропоніну І. У якості провідної причини цього феномену при МІ продемонстрована інтегральна роль р38 мітогенактивованого протеїнкіназного шляху, який запускається ІЛ-6.

СШ нерідко супроводжується розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ) із збільшенням легеневого судинного опору, що ускладнює роботу правого шлуночка. Через механізм бівентрикулярного феномену ЛГ суттєво зменшує викид з ЛШ та викликає системні гемодинамічні розлади і циркуляторну гіпоксію, які здатні утворити «порочне коло» і збільшити ЛГ. Отже, некомпенсована правошлуночкова недостатність внаслідок ЛГ та вторинне ушкодження циркуляції у великому колі кровообігу є важливими факторами пато- та танатогенезу при СШ.

Надзвичайно важливим елементом патогенезу СШ при МІ є мікроциркуляторний дистрес. Його морфологічним субстратом є взаємодія між судинним ендотелієм та активованими нейтрофілами, яка відбувається у межах розвитку системної запальної відповіді. При СШ у артеріолах виникає

вазодилатация та знижується їх чутливість до вазопресорів, у капілярах спостерігається розвиток ендотеліальної дисфункції та мікротромбоутворення; у венулах – адгезія та агрегація активованих імунокомпетентних клітин. Що ж саме відбувається з тканинною оксигенацією за цих змін мікроциркуляторного русла? Кровоплин при СШ характеризується гетерогенністю, тобто окремі капіляри не перфузуються, або майже не перфузуються – «stop flow», у них не відбувається газообмін, тобто виникає локальна ішемія. Натомість інші – отримують ту частку кровопостачання, яка не потрапила у капіляри із припиненим кровоплином. Але у цих капілярах екстракція кисню не зростає, адже у тканинах поруч із ними гіпоксії/ішемії немає. Отже, утворюється шунт за умов якого, $ScvO_2$ залишається нормальною, або навіть зростає! Відповідно, гіпоксія залишається не розпізнаною і викликає ушкодження органів та розвиток СПОН. Ще гірше, коли гетерогенність кровоплину сполучається з низьким СВ, адже тяжкість гіпоксії подвоюється. Важливо відзначити, що гетерогенність кровоплину при СШ виникає незалежно від показників СВ та артеріального тиску (АТ). Отже, навіть при гіпердинамічному СШ у печінці, слизовій кишечника, діафрагмі, скелетних м'язах виникає гіпоперфузія.

Суттєву роль у пато- і танатогенезі МІ відіграє ДВЗ – синдром, який є наслідком активації імунокомпетентної системи, ушкодження ендотелію і порушення його антиагрегаційних властивостей, активації тромбоцитів та плазматичних факторів коагуляції головним чином через фактор XII. Результатом взаємодії між клітинними і плазматичними компонентами гемостазу стає дисеміноване тромбоутворення, яке додатково блокує мікроциркуляцію, виснажує як про- так і антикоагулянтний потенціал, викликає утворення патологічних антикоагулянтів, розвиток патологічної кровоточивості на фоні порушень кровотоку й ішемічних некрозів.

Блискавичні форми МІ асоціюються з розвитком гострої недостатності наднирників внаслідок крововиливу в них - синдром Уотерхауза-Фрідеріксена. Але він не є чинником, який визначає тяжкість

гемодинамічних розладів, а скоріше відображає тяжкість ураження мікроциркуляторного русла і надзвичайну активність патологічного процесу. За нашими спостереженнями, у хворих із блискавичними формами МІ та синдромом Уотерхауза-Фрідеріксена, які згодом загинули (крововилив у наднирники підтверджений на аутопсії), рівень кортизолу сироватки складав $2400,0 \pm 326,4$ нмоль/л, а у хворих, які вижили, та не мали проявів синдрому Уотерхауза-Фрідеріксена – $1984,9 \pm 254,1$ нмоль/л, ($p > 0,05$) - тобто достовірно не відрізнявся. Більше того, він перевищував верхню межу норми (660 нмоль/л). Таким чином, незважаючи на наявність геморагій в наднирники, неушкодженої тканини вистачає для забезпечення надзвичайно високого рівня кортизолу в крові. Тому наявні морфологічні зміни далеко не завжди відбивають ступінь функціональних порушень наднирників.

Останньою важливою ланкою патогенезу МІ є розвиток набряку мозку. Він, і рефрактерний до терапії СШ, є головними безпосередніми причинами летальних наслідків. Цікаво відзначити, що мозок є джерелом утворення цитокінів, продукція яких при ушкодженні нейронів зростає і, можливо, опосередковує підвищену проникність судин для води і поліморфноядерних лейкоцитів. Відмічається сильна кореляція між інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами і внутрішньочерепним тиском, вмістом води в корі, що свідчить про важливу роль запалення в патогенезі набряку мозку і порушень внутрішньомозкового кровотоку при критичних станах. Підвищення внутрішньочерепного тиску на фоні тяжких гемодинамічних розладів може призвести до критичного зниження церебрального перфузійного тиску, або до формування дислокації мозку.

Розділ 3. Прогноз і наслідки при менінгококовій інфекції

Серед усіх випадків менінгококцемії 10-20% є фульмінантними (блискавичними), які супроводжуються 80-100% летальністю, а середня тривалість життя складає 9 годин. Важливою проблемою для тих кому пощастило одужати є дефекти шкіри й слизових оболонок, некрози пальців, вух, носу, дистальних відділів кінцівок, частота яких у хворих з

менінгококовим СШ сягає 17%. У хворих на менінгіт значною залишається частота несприятливих неврологічних наслідків (нейросенсорна глухота, затримка розумового розвитку, спастичні напади та конвульсії).

Одужання при МІ може бути утрудненим через крововиливи, ГРДС, анурію, СПОН, тривалу міокардіальну депресію, небезпечні для життя брадіаритмії, серцеву тампонаду і асептичний перикардит. Можуть розвинутиися некрози шкіри й кінцівок, вторинна інфекція тканин, яка вимагає ампутації або пластичної хірургії.

Покращення результатів, зменшення летальності та несприятливих наслідків повинне бути пов'язане з профілактикою, ранньою діагностикою та вдосконаленням лікування й транспортування хворих.

Розділ 4. Клінічні прояви менінгококової інфекції

N. meningitidis викликає захворювання із різноманітною клінічною картиною, яка залежить від переважного ураження оболонки мозку, чи розвитку септицемії. Пацієнти з агресивною МІ можуть потрапити до однієї з чотирьох груп: пацієнти з бактеріємією і СШ; пацієнти з бактеріємією і СШ, але без менінгіту; пацієнти із СШ і менінгітом; пацієнти лише з менінгітом.

Найбільш типово захворювання перебігає із початковими симптомами МІ, які зводяться до запальних проявів з боку верхніх дихальних шляхів. Як правило, має місце клініка назофарингіту, лихоманка, артралгії, міалгії, головний біль та блювання. При сприятливому перебігу одужання настає на 5-7 день. Діагностика менінгококового назофарингіту утруднена і можлива лише під час спалаху, з урахуванням епідеміологічних даних.

Початкова стадія бактеріємії часто починається з гострої лихоманки, пропасниці, розповсюдженого болю у м'язах та може бути нерозрізнена з будь-якою іншою інфекцією. Протягом декількох годин фульмінантний менінгококовий сепсис може розвиватися без ознак менінгіту, і характеризуватися раптовим початком із петехіальною висипкою. Це може призвести до гіпотонії, ДВЗ-синдрому, гострого крововиливу у наднирники, СПОН, внутрішньосудинних мікротромбозів, тканинних некрозів та смерті.

Менінгіт виникає приблизно у 50 % пацієнтів і характеризується раптовим початком з головного болю, лихоманки, ригідності м'язів шиї, часто супроводжується нудотою, блюванням, фотофобією і непритомністю. Нерідко виникають клоніко-тонічні судоми. Менінгеальні симптоми можуть виявлятися з першого дня, але найбільш вираженими вони стають на 2-3 день хвороби. Найчастіше відзначається ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського, у дітей раннього віку можна виявити симптом Лесажа; вибухання і напруження великого джерельця. Нерідко спостерігається осередкова неврологічна симптоматика: пірамідні знаки, ураження черепних нервів (III, VI, VII, VIII пари), яке швидко минає, та зумовлене локальними судинними розладами в головному мозку. У дітей раннього віку нерідко на перший план виступає розвиток дисфункції кишківника. Це може утруднювати своєчасну діагностику захворювання. У немовлят менінгіт може проявлятися порушеннями при годуванні, але без ригідності м'язів шиї. Іноді відзначається вибухання великого джерельця.

У ряді випадків назофарингіт може бути початком генералізованої форми хвороби. При розвитку менігококцемії загальний стан дитини швидко погіршується. Для хворих із блискавичним розвитком хвороби характерна двогорба температурна крива. Підвищення температури тіла, яке виникло вперше, легко піддається дії антипіретиків, але за декілька годин, спостерігається повторне, різке підвищення температури, при якому антипіретики є неефективними. Шкіра набуває сірого кольору, з'являється і швидко поширюється висип, який спочатку може бути плямисто-папульозним, розеольозним. Потім висип набуває геморагічного характеру (петехії, "зірчасті" геморагії, екхімози). Найбільш характерна локалізація висипу – тулуб і нижні кінцівки (особливо сідниці, ділянки великих суглобів). Поява висипу на обличчі, виникнення екхімозів, пурпури свідчить про несприятливий прогноз. Одночасно з появою висипу, який може збільшуватися і поширюватися з дуже великою швидкістю (щохвилини), посилюється лихоманка (підвищення температури тіла понад 40°C

відзначається у 60% пацієнтів), з'являється біль у м'язах, можуть виникати менінгеальні симптоми, судоми. При тяжкому та блискавичному перебігу МІ виникають прояви шоку: артеріальна гіпотензія, тахікардія, зниження перфузії нігтьових “лож”, холодна на дотик шкіра при наявності гіпертермії, кисті та стопи стають ціанотичними. Занепокоєння, збудження, які характерні для перших годин хвороби, змінюються прострацією і комою, виникає задишка, гіпоксемія, інші прояви респіраторного дистрес-синдрому, олігоурія. При відсутності ефективного лікування, прояви СШ наростають, розвивається ДВЗ - синдром. З'являються “колаптоїдні” плями, може виникнути гангрена дистальних відділів кінцівок (пальців, вушних раковин). Висип набуває зливний, некротичний характер, виникають крововиливи у склеру, кон'юнктиву, слизові оболонки ротової порожнини.

У більшості хворих має місце поєднання менінгіту і менінгококцемії.

Розділ 5. Критерії тяжкості й прогнозу менінгокової інфекції

В даний час існують клінічні, лабораторні та інструментальні критерії тяжкості МІ. У зарубіжній практиці широко використовуються системи шкал для визначення ступеню тяжкості МІ та прогнозування її перебігу, що дозволяє своєчасно оцінити можливий розвиток захворювання і побудувати раціональну тактику ведення хворого. Поширеною є шкала менінгокового сепсису Глазго (GMSPS) (табл.1).

Таблиця 1

Прогностична шкала менінгокової септицемії Глазго (1991 р.)

Показники	Бали
1. АТ сист. (75 мм рт ст у дітей до 4 років), АТ сист. (85 мм рт ст у дітей старше 4 років).	3
2. Шкірно-ректальний температурний градієнт $>3^{\circ}\text{C}$.	3
3. Оцінка за шкалою ком Глазго менш 8 балів або погіршення на 3 і більше бали за годину.	3
4. Погіршення “по годинах” до початку оцінки.	2
5. Відсутність менінгізма.	2
6. Поширена пурпура і великі екхімози.	1
7. ВЕ в артеріальній або капілярній крові $< 8,0$	1
Максимальна оцінка	15 балів

Примітка: Оцінка за шкалою понад 8 балів відповідає прогнозованій летальності 73%, 10 балів - прогнозованій летальності 87,5%, 12 та більше балів -100%.

Серед 300 хворих на МІ, яких ми спостерігали з 1999 по 2003 рік, 47 було оцінено за шкалою Глазго. У відповідності до неї середній бал склав $8,1 \pm 0,9$. Хворі із блискавичною формою менінгококцемії, серед тих, яких ми проаналізували, мали середню оцінку $12,1 \pm 0,8$ бала. У хворих, які померли, середня оцінка склала $12,9 \pm 0,9$ бала. Серед усіх хворих, які вижили, середня оцінка за шкалою Глазго дорівнювала $4,3 \pm 0,9$ бали. Серед хворих із блискавичними формами менінгококцемії, які вижили – $10,0 \pm 1,4$ бала.

Найбільш простою та сучасною шкалою є ВЕР-score (Base Excess and Platelets score). $VER = 1 / (1 + e^{(0.18909 \times BE, \text{ ммоль/л}) + (0.01015 \times \text{кількість тромбоцитів } 10^9/\text{л}) + 3.07861})$. Шкала ВЕР дає можливість прогнозувати імовірність настання смерті при МІ краще ніж GMSPS.

Також існує інструментальний метод прогнозування перебігу МІ, який ґрунтується на ультразвуковому визначенні фракції викиду (ФВ) або фракції скорочення (ФС) лівого шлуночка. Несприятливим прогностичним фактором є зниження ФВ < 42% та ФС < 0,3.

Отже, основними факторами ризику несприятливого перебігу менінгокової інфекції є: швидке прогресування висипки, кома, гіпотензія та шок, лактат сироватки > 4 mmol/l, низькі/нормальні показники лейкоцитів, низький вміст реактантів гострої фази, низький рівень тромбоцитів, коагулопатія, відсутність менінгіту (менінгізму).

Розділ 6. Інтенсивна терапія менінгококцемії.

Основними напрямками ІТ, які можуть вплинути на вихід МІ є: антибактеріальна терапія; ІТ розладів гемодинаміки (інфузійна терапія, використання симпатоміметиків, інотропів та вазодилітаторів); респіраторна підтримка, лікування ДВЗ-синдрому; забезпечення пластичних та енергетичних потреб; корекція водно-електролітного балансу (важливим є запобігання гіпокальціємії, гіпо- та гіперкаліємії, гіпонатріємії, тяжкої, понад 10% вихідної маси тіла гіпергідратації) та кислотно-основного стану; наявності показань застосування кортикостероїдів; профілактика та

лікування некрозів; екстракорпоральні методи детоксикації.

Антибактеріальна терапія згідно наказу МОЗ України № 737 від 12.10.2009 р. та більшості провідних *Guidelines* повинна розпочинатися якомога раніше на догоспітальному етапі. Препаратами вибору є цефалоспорини III генерації, а саме цефотаксим разовою дозою 75 мг/кг маси тіла, та добовою дозою 200 мг/кг/маси тіла, або цефтріаксон разовою дозою 50 мг/кг маси тіла, та добовою дозою 100 мг/кг/маси тіла. При застосуванні цефтріаксону важливо пам'ятати, що він є несумісним із солями кальцію, введення яких може бути необхідним для корекції гіпокальціємії. Подальша терапія, після бактеріологічного підтвердження менінгокової етіології захворювання та виведення хворого з шоку, може проводитися бензилпеніциліном добовою дозою 300-500 тис. ОД/кг маси тіла. При алергії до β -лактамів стартова терапія розпочинається хлорамфеніколом у добовій дозі 100 мг/кг маси тіла. Проте, зважаючи на наявні дані щодо резистентності деяких ізолятів менінгокока в окремих країнах Європи та Азії до пеніциліну (4,6%) та хлорамфеніколу (2,3%), відсутність достовірних даних щодо чутливості/резистентності менінгокока до цих антибіотиків в Україні, більш безпечним є використання саме цефалоспоринів III генерації. Головним завданням антибактеріальної терапії є швидке зменшення кількості бактеріальної популяції, обмеження продукції факторів кооперативної чутливості та ендотоксину. Тому, окремі автори, пропонують використовувати для лікування тяжких форм МІ меропенем у добовій дозі 120 мг/кг маси тіла. Цефалоспорини та меропенем, особливо на початку терапії, доцільно застосовувати шляхом повільних (1-2 години) інфузій. Варто пам'ятати, що у вогнища некрозів антибіотики проникають гірше, отже в них може тривати розмноження менінгококів протягом 13 годин від початку антибіотикотерапії. Таким чином, реперфузія тканин, пов'язана з ефективним відновленням гемодинаміки нерідко призводить до повторного ендотоксинового викиду з погіршенням стану хворого.

Діагностика СШ у дітей ґрунтується на наявності тахікардії (може бути відсутня у пацієнтів з гіпотермією) у поєднанні із зниженням перфузії, включаючи зниження периферичного пульсу в порівнянні з центральним, збудження або пригнічення свідомості, часом заповнення капілярів понад 2 сек, плямистими або холодними кінцівками або зниженням діурезу (табл.2).

Таблиця 2

Характеристика клінічних варіантів СШ у дітей
(American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock, 2017)

Симптом	Холодний шок	Теплий шок
Час заповнення капілярів	> 3 сек	<2 сек
Периферичний пульс	ослаблений	напружений
Тахікардія	+/- (при гіпотермії)	+
Діурез (за 6 годин)	менше 1 мл/кг/год	менше 1 мл/кг/год
Плямистість шкіри	+	-

Артеріальна гіпотензія (мінімальний систолічний тиск для віку: < 1міс.= 60 мм рт.ст.; 1 місяць – 10 років = 70 + (2 * вік у роках); ≥10 років = 90 мм рт.ст.) у дітей є пізнім симптомом декомпенсованого шоку, тому, зазвичай, не є визначальним симптомом, особливо, якщо шок має місце у дитини зі встановленою або передбачуваною інфекцією.

Швидкий початок ІТ має вкрай важливе значення та складається з агресивної гемодинамічної та респіраторної підтримки, які в жодному разі не мають бути відтермінованими.

Інфузійна терапія має бути розпочатою одночасно з антибактеріальною терапією. Для її здійснення у хворих з блискавичними формами МІ необхідно максимально атравматично забезпечити кілька венозних доступів. На догоспітальному етапі – периферичних, на госпітальному – додати центральний венозний доступ у випадках рідинно-рефрактерного шоку та/або блискавичної МІ. За неможливості здійснення венозного доступу протягом 5 хвилин більшість провідних *Guidelines* рекомендує забезпечувати внутрішньокістковий доступ. Отже, гемодинамічна підтримка розпочинається з швидкої (болюсної, протягом 5-10 хв.) стартової інфузії 20 мл/кг ізотонічних сольових розчинів, з яких перевага надається 0,9% розчину

хлориду натрію або збалансованим розчином, з наступною оцінкою показників гемодинаміки (артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС)) та периферична перфузія (час заповнення капілярів). За відсутності відновлення гемодинаміки болюси можуть повторюватися тричі до об'єму 60 мл/кг за 1 першу годину лікування (рівень доказовості В). Інфузійна терапія також може розпочинатися 5% розчином альбуміну, болюсами по 20 мл/кг маси тіла, що за окремими даними позитивно впливає на результати. Наявність менінгіту не виправдовує обмеження інфузійного навантаження у хворого з шоком, адже встановлено, що великі об'єми ізотонічної рідини не сприяють збільшенню набряку мозку. На догоспітальному етапі інфузію необхідно припинити при різкому збільшенні розмірів печінки та/або появі вологих хрипів у легенях. В умовах відділення інтенсивної терапії інфузія має на меті забезпечити зростання центрального венозного тиску (ЦВТ) до 8 мм рт.ст. (близько 110 мм вод.ст.), але при цьому необхідно звертати увагу на різницю між середнім артеріальним тиском (САТ) та ЦВТ (перфузійний тиск), адже дотримання рекомендованих показників сприяє зменшенню летальності (табл.3).

Таблиця 3

Рекомендовані співвідношення між САТ та ЦВТ залежно від віку дитини

Вік	САТ-ЦВТ (мм рт.ст.)
Доношений новонароджений	55
До 1 року	60
До 2 років	65
До 7 років	65
До років 15	65

Масивна інфузія холодних розчинів сприяє розвитку ацидозу та нечутливості до катехоламінів, отже всі розчини необхідно підігрівати до температури 36-37 °С. За наявності гіпоглікемії її необхідно усунути введенням 10-25% розчину глюкози з розрахунку 0,5-1,0 г/кг маси тіла сухої

речовини.

Збереження СШ попри інфузію в об'ємі 60 мл/кг маси тіла протягом години, або поява ознак перевантаження кровообігу дають підставу вважати шок рідинно-рефрактерним. У такому випадку рекомендовано обов'язкове забезпечення центрального венозного доступу з подальшим титруванням рідини для підтримки ЦВТ 8 мм рт.ст. Слід пам'ятати, що значна кількість пацієнтів з МІ мають коагуляційні порушення, тому тривалі, грубі і безуспішні спроби катетеризації вен є дуже небезпечними в плані розвитку серйозної крововтрати. Перевантаження рідиною є небезпечним, а збереження симптомів шоку попри зростання ЦВТ до 8 мм рт.ст. є показанням для застосування інотропних або вазоактивних препаратів.

Окрім перших годин, втрати рідини і вторинна гіповолемія, пов'язана з витоком з капілярів можуть продовжуватися протягом багатьох днів. Відновлення втрат рідини, що тривають, необхідно спрямовувати на досягнення клінічного результату, під яким слід розуміти ефективний серцевий викид і тканинну перфузію (рівень доказовості 2С). Подальша інфузійна терапія здійснюється за правилом «4-2-1» з урахуванням факторів, які обмежують добову потребу у рідині до 2/3 (гіперальдостеронізм, внутрішньочерепна гіпертензія, гостре пошкодження нирок тощо).

Пітльові діуретики використовують для усунення рідинного перевантаження після виведення хворого з шоку. У разі їх неефективності застосовують постійну вено-венозну гемофільтрацію або переривчастий діаліз для попередження рідинного перевантаження понад 10% від маси тіла.

Через окрему лінію призначається симпатоміметик. У дітей препаратом першого вибору вважається допамін, який призначають дозою 5-10 мкг/кг/хв (рівень доказовості 2С). Дозу допаміну титрують до ефективної, але не більше 20-25 мкг/кг/хв. Альтернативою допаміну є використання добутаміну, яке найбільше доцільно у хворих з поганою перфузією та збереженим артеріальним тиском та/або легеневою гіпертензією. Добутамін титрується від 10 до 20 мкг/кг/год. У разі збереження ознак шоку він вважається

допамін-рефрактерним. У 2016 році було показано, що адреналін може бути ефективною альтернативою допаміну у якості препарату для стартової інотропної підтримки. Більше того, його застосування сприяє достовірному зниженню летальності порівняно із допаміном. Адреналін титрується у дозах від 0,1 до 2-3 мкг/кг/хв. Низькі дози адреналіну (0,1-0,3 мкг/кг/хв.) здатні збільшувати серцевий викид та покращувати периферичну перфузію. Слід звернути увагу на те, що Ninis N. et al, 2005 р. продемонстрували достовірне зростання летальності, пов'язане з призначенням неадекватної інотропної терапії у дітей з менінгококцемією (OR 23.7, 95% CI 2,6 to 213, p=0,005).

Дійти висновку щодо допамінчутливості або допамін-рефрактерності шоку необхідно протягом 1 години. Причини рефрактерності до допаміну можуть бути: глибокий ацидоз ($\text{pH} < 7,2$), не усунені електролітні розлади (гіпо- або гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія); гіпоглікемія; розлади судинного тонуусу, депресія міокарду тощо. У таких випадках, як правило, необхідно забезпечувати корекцію грубих водно-електролітних розладів.

При гіпокальціємії вводиться глюконат кальцію дозою 1,0 мл/кг маси тіла, або хлорид кальцію дозою 0,5 мл/кг маси тіла повільно внутрішньовенно. Рівень натрію бажано підтримувати у фізіологічних межах (140-145 ммоль/л), особливо небезпечною є гіпонатріємія, адже здатна підсилювати внутрішньочерепну гіпертензію та викликати судоми). Гіпокаліємія часто розвивається після стабілізації гемодинаміки та перфузії і може дуже негативно впливати на функцію міокарда, аж до розвитку фатальних аритмій. Розвиток гіпокаліємії пов'язаний з нормалізацією КОС, що призведе до повернення калію до внутрішньоклітинного простору, розвитком гіперальдостеронізму, безконтрольним призначенням петльових та осмодіуретиків з метою дегідратації. За умов відновлення діурезу при гіпокаліємії калій призначається у складі добової інфузії з розрахунку 3-4 ммоль/кг маси тіла за добу.

Подальша підтримка гемодинаміки здійснюється на підставі визначення типу гемодинамічного профілю.

Перший профіль. Низький СВ та високий периферичний судинний опір (ЗПСО). Його клінічні ознаки: наявність мікроциркуляторних розладів (холодні кінцівки, подовжений час заповнення капілярів, плямиста волога шкіра) та нормальний артеріальний тиск. Лікування полягає у титруванні адреналіну дозою 0,1 - 2,0 мкг/кг/хв у поєднанні з нітратами або нітропрусидом.

Другий профіль. Низький СВ та ЗПСО. Його клінічні ознаки: наявність мікроциркуляторних розладів (холодні кінцівки, подовжений час заповнення капілярів, плямиста волога шкіра) та низький артеріальний тиск. Лікування полягає у титруванні рідини та адреналіну дозою від 0,1 до 2 мкг/кг/хв.

Третій профіль. Високий СВ та ЗПСО. Його клінічні ознаки: теплі кінцівки, швидке заповнення капілярів та низький артеріальний тиск. Лікування полягає у титруванні норадреналіну дозою від 0,1 до 2 мкг/кг/хв.

Мета використання інотропів – підтримання СВ в межах 3,3-6,0 л/хв/м². Показано, що при допамін-рефрактерному шоку забезпечення цільових показників СВ сприяє покращенню прогнозу. У дітей, на відміну від дорослих, високе споживання кисню детермінується збільшенням його доставки, а не екстракції. Ефективним критерієм достатності СВ є величина ScVO₂ понад 70%. Якщо попри застосування інотропів зберігається низька ScVO₂ та гематокрит менше 0,3 показана трансфузія еритроцитарної маси.

Мета застосування вазоактивних засобів – підтримання САТ понад 65 мм рт.ст. та ЗПСО у межах 800-1600 дін×сек×см²/м⁻⁵.

Всі хворі, що потребують інотропної та вазопресорної підтримки мають бути забезпечені інвазивним моніторингом АТ в умовах ВІТ.

Згідно з рекомендаціями NICE та SIGN, на відміну від вітчизняного наказу № 737, глюкокортикоїди у високих дозах не рекомендують рутинно вводити дітям з менінгококовою септицемією. Недостатність наднирників має бути запідозреною при катехоламін-резистентному гіпотензивному шоку. Отже, лише при підозрі на наявність недостатності наднирників та/або рефрактерності до симпатоміметиків доцільне призначення гідрокортизону

дозою 1-2 мг/кг (до 300 мг/добу) болюсно або у вигляді інфузії внутрішньовенно (рівень доказовості 2С).

Збереження ознак шоку попри забезпечення адекватного переднавантаження та використання адреналіну/норадреналіну вимагає детального аналізу та обстеження з метою виявлення та усунення можливих чинників рефрактерності (напружений пневмоторакс, тампонада серця, прихована кровотеча, внутріабдомінальна гіпертензія понад 12 мм рт.ст., гіпотіреоз, наявність значної маси некротичних тканин). При низьких рівнях тироксину та трийодтироніну показане застосування L-тироксину.

При виключенні наведених чинників рефрактерності шоку, та зважаючи на потенційно фатальний вихід при катехоламін- рефрактерному шоку провідні фахівці розглядають наступні альтернативні втручання:

1. Використання препаратів із іншим механізмом інотропної дії (інгібітори фосфодіестерази – мілрінон (не має реєстрації в Україні), або сенситизатори кальцію – левосимендан) при рефрактерній депресії міокарду.

2. Використання препаратів вазопресину (вазопресин, аргінін-вазопресин, терліпресин – також не мають реєстрації в Україні) при рефрактерній до норадреналіну вазоплегії.

3. Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації та штучного кровообігу у дітей з катехоламін-резистентним шоком.

Клінічними ознаками ефективності лікування шоку є досягнення кінцевих терапевтичних пунктів, а саме:

- Швидкість заповнення капілярів < 2 сек;
- Нормальний пульс на артеріях з відсутністю різниці між центральним та периферичним пульсом;
- Потепління кінцівок;
- Нормалізація психічного статусу;
- Діурез понад 1 мл/кг/год.

Кінцевою метою лікування СШ у дітей вважають: відновлення нормальної перфузії та перфузійного тиску, усунення тканинної гіпоксії ($ScVO_2$ понад 70%) та підтримання СІ у межах 3,3-6,0 л/хв./м².

Показанням для початку респіраторної підтримки при МІ за NICE є:

- Втрата захисних рефлексів та прохідності дихальних шляхів
- Потреба у проведенні будь-якої допоміжної вентиляції,
- Клінічні ознаки збільшення роботи дихання
- Гіповентиляція або апное
- Ознаки дихальної недостатності включно з:
 - Нерегулярним диханням
 - Гіпоксемією ($PaO_2 < 97,5$ mmHg), або зниженням сатурації при диханні повітрям
 - Гіперкапнією ($PaCO_2 > 45$ mmHg)
- Збереження шоку попри інфузію 40 мл/кг рідини
- Ознаки збільшення внутрішньочерепного тиску
- Розлади свідомості:
 - Зниження або флюктуація свідомості (менше 9 балів за ШКГ, або зниження на три та більше бали)
 - Термінальний стан
- Контроль рефрактерних судом
- Необхідність стабілізації та менеджменту для проведення транспортування в інший стаціонар для проведення комп'ютерної томографії

При наявному геморагічному синдромі та коагулопатичних кровотечах або потребі у інвазивних втручаннях призначається швидка трансфузія одногрупної свіжозамороженої плазми (СЗП) дозою 10-20 мл/кг.

Важливо підкреслити небезпечність проведення люмбальної пункції у нестабільних хворих на МІ. Протипоказання для неї за рекомендаціями NICE 2018 р. є:

- Ознаки збільшеного внутрішньочерепного тиску

- Зниження або флюктуація рівня свідомості (менше 9 балів за Glasgow Coma Scale, або зниження на 3 та більше балів)
 - Відносна брадикардія та гіпертензія
 - Вогнищна неврологічна симптоматика
 - Патологічна поза або позо-тонічні реакції
 - Різні, розширені зіниці або зіниці, які погано реагують на світло
 - набряк диску зорового нерва
 - Розлади рефлексу “ лялькових очей ”
- Шок
- Розповсюджена пурпура, або пурпура яка швидко розповсюджується
- Після усунення судом до стабілізації стану хворого
- Розлади коагуляції
- Результати тестів на згортання крові (якщо вони отримані) нижче норми
- Тромбоцитопенія нижче $100 \times 10^9/\text{л}$
- Призначення антикоагулянтної терапії
- Локальна поверхнева інфекція у місці пункції
- Респіраторна недостатність (люмбальна пункція має високий ризик погіршення дихальної недостатності за наявності ознак дихальних розладів).

Питання для контролю кінцевого рівня знань

1. Протягом якого часу менінгокок здатний зберігати життєдіяльність поза організмом людини?
 - a. 5 хвилин
 - b. 24 години
 - c. 30 хвилин
 - d. 7 діб
2. Які серотипи менінгококу є найбільш патогенними для людини?
 - a. W 135
 - b. X
 - c. Y,Z
 - d. A, B, C
3. Який гемодинамічний профіль частіше за все зустрічається у дітей з рідинно-рефрактерним, допамін-резистентним шоком?
 - a. Низький СВ/високий ЗПСО
 - b. Високий СВ/низький ЗПСО
 - c. Низький СВ/низький ЗПСО
 - d. Високий СВ/високий ЗПСО
4. Синдром Уотерхаза-Фрідеріксена це?
 - a. гостра недостатність наднирників
 - b. симптомокомплекс ураження мозкових оболонок
 - c. комплекс ознак септичного шоку у дітей
 - d. вроджена недостатність функції наднирників
5. Який об'єм болюсу рідини для стартової інфузії у дитини з СШ?

- a. 40 мл/кг
 - b. 30 мл/кг
 - c. 20 мл/кг
 - d. 10 мл/кг
6. Який розчин з перерахованих необхідно призначити для стартової інфузії у дитини з СШ?
- a. 5% розчин глюкози
 - b. розчин декстрану 40
 - c. 0,9% розчин хлориду натрію
 - d. розчин ГЕК 130/0,4
7. Який препарат вибору для лікування допамін-резистентного СШ з низьким серцевим викидом та низьким периферичним опором?
- a. норадреналін
 - b. адреналін
 - c. фенілефрін
 - d. дигіталіс
8. Який препарат вибору для лікування допамін-резистентного СШ з високим серцевим викидом та низьким периферичним опором?
- a. норадреналін
 - b. адреналін
 - c. фенілефрін
 - d. дигіталіс
9. Який серцевий індекс є цільовим при СШ у дітей?
- a. 1,3- 3,0 л/хв/м²
 - b. 4,0- 5,0 л/хв/м²
 - c. 6,0- 7,0 л/хв/м²
 - d. 3,3- 6,0 л/хв/м²
10. Який глюкокортикоїд є засобом вибору при недостатності наднирників?
- a. гідрокортизон
 - b. преднізолон

- c. дексаметазон
 - d. бетаметазон
11. Яка тривалість часу заповнення капілярів є ознакою виведення хворого з СШ?
- a. > 5 сек
 - b. > 3 сек
 - c. < 2 сек
 - d. > 6 сек
12. Який рівень притомності за ШКГ є протипоказанням для люмбальної пункції?
- a. < 3 балів
 - b. < 8 балів
 - c. < 12 балів
 - d. < 9 балів
13. Показанням для трансфузії СЗП при МІ є?
- a. розповсюджена геморагічна виспка
 - b. коагулопатична кровотеча
 - c. шок
 - d. гіпоальбумінемія
14. Після якого об'єму інфузії збереження СШ є показанням для початку респіраторної підтримки?
- a. 40 мл/кг
 - b. 20 мл/кг
 - c. 100 мл/кг
 - d. 30 мл/кг
15. Які дози адреналіну використовують для початокової інотропної підтримки при менінгкоковому СШ?
- a. 0,01-0,1 мкг/кг/хв
 - b. 0,3-1,0 мкг/кг/хв
 - c. 1-2 мкг/кг/хв

d. 0,1-0,3 мкг/кг/хв

Відповіді на питання для контролю кінцевого рівня знань

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
с	d	a	a	с	с	b	a	a	a	с	d	b	a	d

Список рекомендованої літератури

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – С-Пб.:Изд-во Н-Л, 2014. – 976с.
2. Георгиянц М.А., Белебезьев Г.И., Корсунов В.А. Тяжелые формы менингококковой инфекции у детей: клиника, диагностика, интенсивная терапия. Навчально-методичний посібник. Харків: “Золоті сторінки”, 2006. – 176 с.
3. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Интенсивна терапія тяжких та блискавичних форм менингококової інфекції в дітей. Медицина неотложных состояний – 2017 - №3(82). – С.9-21.
4. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії. Септичний шок у дітей (проект) / М.А. Георгиянц, В.А. Жовнір, В.А. Корсунов, Д.В. Дмитрієв, Г.І. Постернак, В.І. Снісарь, І.П. Щуровська // Pain, Anaesthesia & Intensive Care. – 2017. – №3(80). – С. 11-24.
5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії. Септичний шок у дітей (проект) / М.А. Георгиянц, В.А. Жовнір, В.А. Корсунов, Д.В. Дмитрієв, Г.І. Постернак, В.І. Снісарь, І.П. Щуровська // Pain, Anaesthesia & Intensive Care. – 2017. – №4(81). – С. 11-26.
6. Матвеев В.А. Хулуп Г.Я. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика менингококковой инфекции у детей. Возможности УЗ-исследований при выявлении контингента, особо угрожаемого по развитию молниеносной менингококкемии. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО. 2007. – 28с.

7. Наказ МОЗ України №737. Протокол лікування менінгококкемії у дітей Київ. – 2009. 17 стр.
8. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit. Care. Med. – 2017. – Vol. 45. – P. 1061-1093.
9. Nadel S. Treatment of Meningococcal Disease. Journal of Adolescent Health – 2016. – Vol. 59. – P. 21-28.
10. Meningococcal Meningitis and Septicaemia Guidance. Notes Diagnosis and Treatment in General Practice. 2014 ed.
11. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia / Pathan N., Faust S N., Levin M. / Arch Dis Child. – 2003. – Vol.88. – P.601–607.
12. Sarfatti A., Nadel S., Management of meningococcal disease. / Paediatrics and Child Health. 2019., <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.02.001>