

Клинические аспекты пневмококковых инфекций

М.П. Костинов д.м.н, профессор
ФГБУ «НИИВС им. И.И.Мечникова», РАМН
г.Москва

План

- Клинические формы пневмококковых инфекций и их общая характеристика
- Клинико-диагностические особенности инвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Пневмония и ее осложнения
 - Бактериемия
 - Менингит
- Клинико-диагностические особенности неинвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Острый средний отит
- Выводы

➤ Пневмококковые инфекции –

группа различных по клиническим проявлениям заболеваний, обусловленных пневмококком.

Чаще характеризуется поражением легких, но может вызывать и другие болезни (отит, синусит, менингит, эндокардит, сепсис и др.)

Опасность пневмококковой инфекции сильно недооценивается

- Самая частая бактериальная инфекция человека (ВОЗ)
 - в среднем **1,6 миллионов смертей в год**
 - Более **40% смертей детей 0- 5 лет** вызваны пневмококками
- *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной пневмонии у взрослых, в т.ч. в России, Европе и США
- В Германии около **12 000 человек ежегодно умирают** от пневмонии, менингита или сепсиса с подтвержденной пневмококковой этиологией
- **Основная причина** бактериальных инфекций среднего уха, синуситов, которыми болеет практически каждый ребенок, часто повторно

Классификация пневмококковых инфекций

➤ Неинвазивные

- Средний острый отит
- Синуситы
- Бронхиты и др.

➤ Инвазивные

- Менингит
- Бактериемия
- Пневмония с бактериемией
- Редкие формы: артрит, перикардит и др.

Распространенность клинических форм пневмококковых инфекций у детей до 5 лет в РФ¹ (расчетные данные)

Заболеваемость

Расчетное количество случаев в год

10 на 100 тыс. (0-5 лет)

1700

Менингит

112 на 100 тыс. (0-5 лет)

9000

Бактериемия

490 на 100 тыс. (0-15 лет)
1060 на 100 тыс.
(1 мес.- 4 года)

85000

Внебольничная пневмония

11-13 тыс.
на 100 тыс.

~ 6 млн.

Острый средний отит



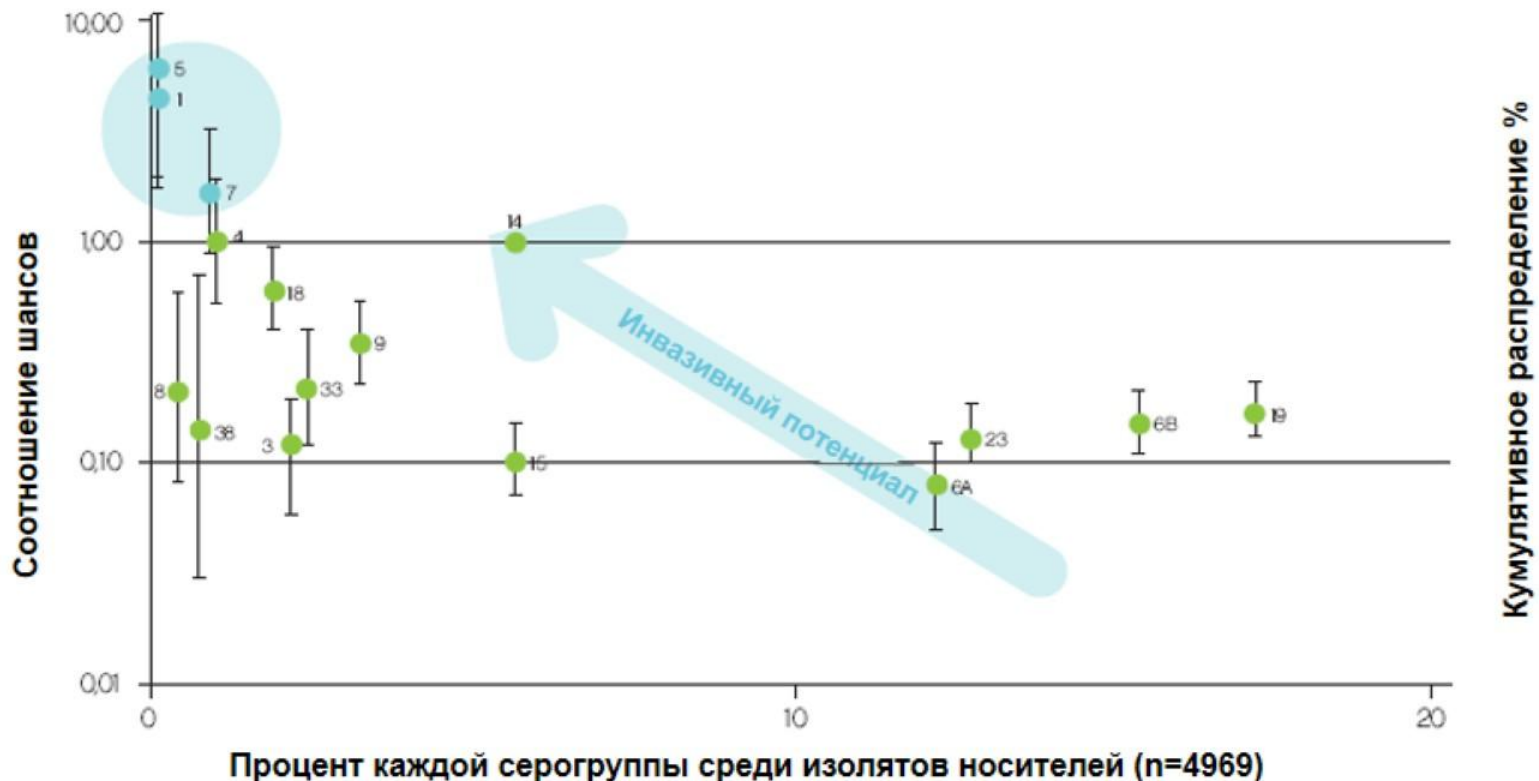
¹ Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России» Вопросы современной педиатрии, 2009; 8(2): 104-8

План

- Клинические формы пневмококковых инфекций и их общая характеристика
- Клинико-диагностические особенности инвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Пневмония и ее осложнения
 - Бактериемия
 - Менингит
- Клинико-диагностические особенности неинвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Острый средний отит
- Выводы

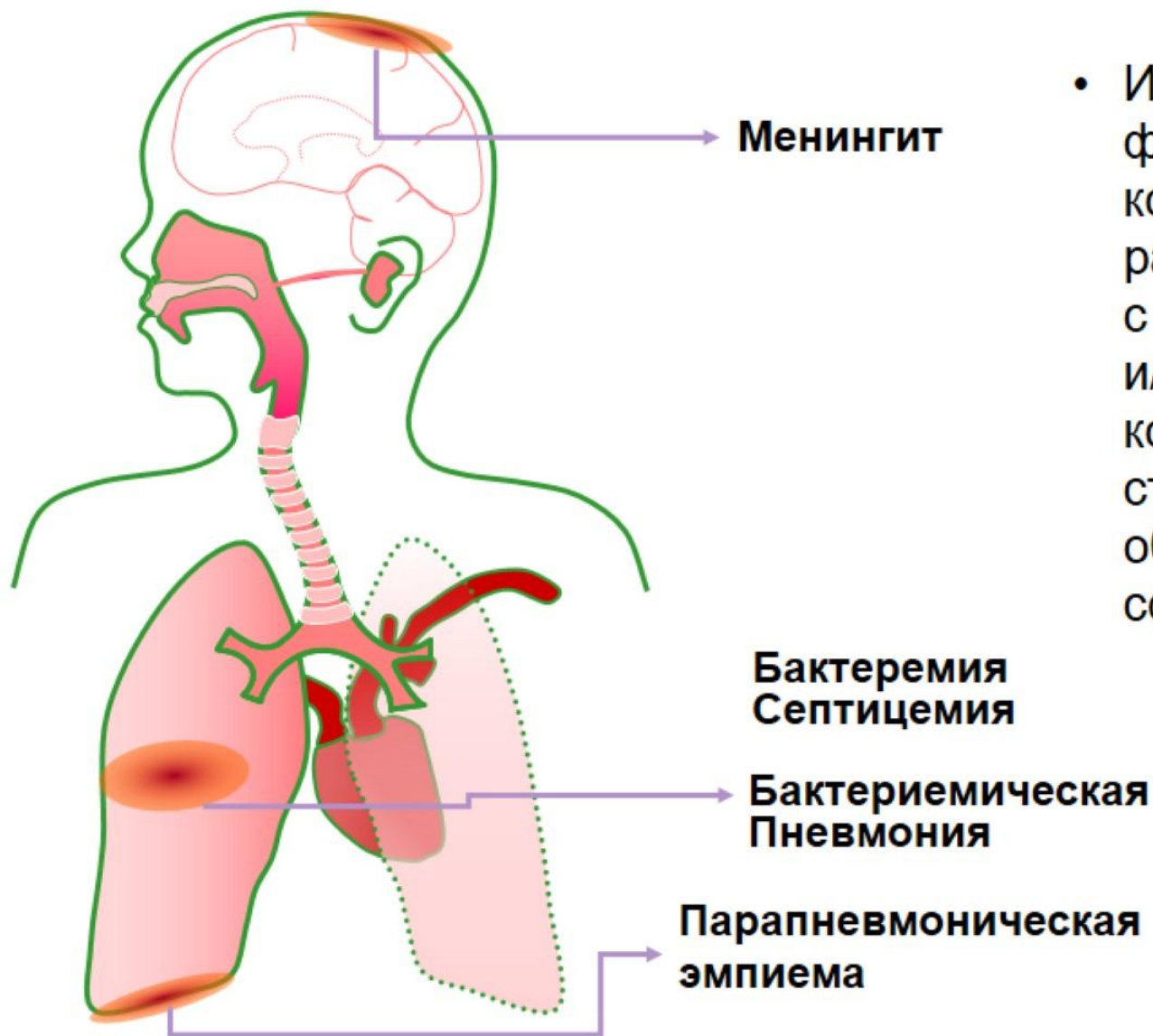
Серотипы *S. pneumoniae* и инвазивные заболевания

- Потенциальный риск развития инвазивного заболевания и частота носительства по серотипам
 - При носительстве серотипы 1, 5 и 7F имеют высокий потенциал развития инвазивных заболеваний, а показатели носительства у них низкие ^{1,2}
 - Серотипы 14 и 6A имеют меньший потенциал развития инвазивного заболевания, но до внедрения ПКВ7 в программу УМВ они часто встречались при носительстве,



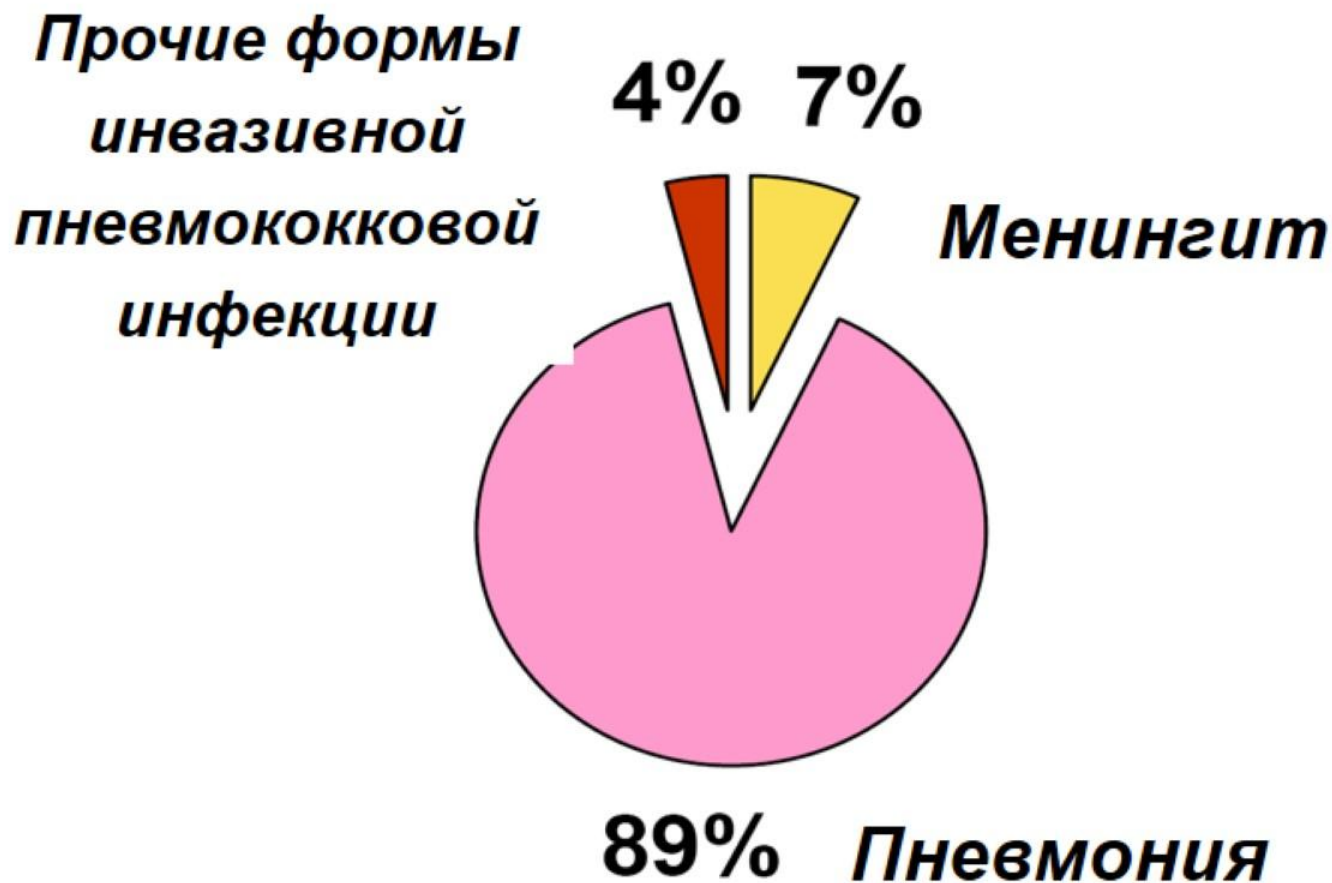
1. Brueggemann, et al. *J Infect Dis* 2004; 190: 1203–11;
2. Hanage et al. *Infect Immunity*, 2005; 73: 431–435;
3. Hausdorff, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100–21

Что такое инвазивные пневмококковые заболевания?



- Инвазивные формы возникают, когда бактерии распространяются с током крови и/или колонизируют стерильные в обычном состоянии ткани

Распределение смертельных исходов, вызванных *S. pneumoniae* по синдромам, данные в мире в целом



Клинические признаки пневмонии (определение ВОЗ)

- Лихорадка
- Кашель со слизистой, слизисто-гнойной мокротой, реже сухой
- Увеличение частоты дыхания
 - Возраст < 2 мес.: 60 и выше в минуту
 - Возраст 2-12 мес.: 50 и выше в минуту
 - Возраста 12 мес. - 5 лет: 40 и выше в минуту
- Одышка
- Тахикардия
- Боль в грудной клетке при кашле или дыхании

Определения пневмонии на основании диагностических критериев

S. pneumoniae может вызывать как инвазивные, так и не инвазивные пневмонии



Физикальные признаки пневмонии

➤ **При аускультации:**

жесткое дыхание, влажные мелко- или среднепузырчатые хрипы

➤ **При перкуссии:**

приглушение перкуторного звука, крепитация

Лабораторные признаки пневмонии

- **Изменения в анализах крови (неспецифические):**
 - Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево
 - Увеличение СОЭ
 - Повышение фибриногена
 - Появление С-реактивного белка
 - Диспротеинемия

Пневмококковая пневмония у ребенка 4-х лет



Недостатки рентгенографии

- Рентгенологические признаки малочувствительны в отношении определения этиологического агента, вызывающего пневмонию (бактериальная, вирусная, грибковая инфекция)
- Долевое затемнение связано с пневмококковой пневмонией в 25-50% всех случаев в различных исследованиях*

* WHO Pneumonia Vaccine Trial Investigator's Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva 2001.

Особенности пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*

- Наиболее распространенный возбудитель пневмонии
- 1/3 пневмоний осложняется плевритом, чаще других приводит к эмпиеме
- Рост антибиотикоустойчивых штаммов *S. pneumoniae*: резистентность к пенициллинам до 50 % (в России до 20%), к макролидам – 35% (в России до 10%)
- Чаще других приводит к летальным исходам
- У детей с пневмококковой пневмонией очень высок риск развития бактериемии (уровень смертности 20%)

Осложнения и последствия пневмоний у детей

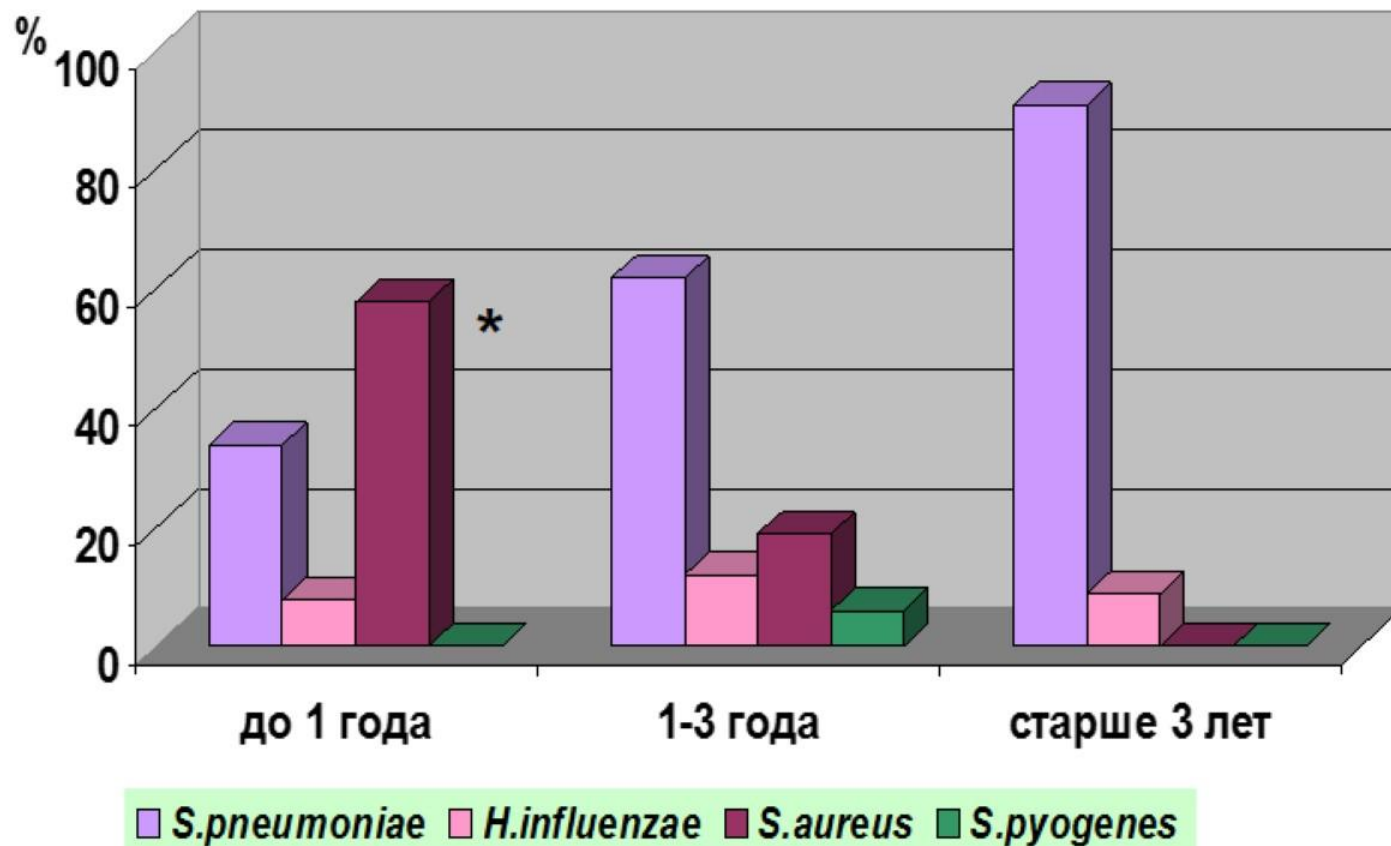
Местные осложнения:

- ▶ Плеврит (скопление жидкости в плевральной полости)
- ▶ Плевральная или парапневмоническая эмпиема (скопление гноя в плевральной полости)
- ▶ Абсцесс легкого (локализованное скопление гноя, окруженное воспалительным инфильтратом)
- ▶ Нарушение дыхания

Системные осложнения:

- ▶ Септицемия
- ▶ Бактериемия
- ▶ Абсцесс мозга
- ▶ Менингит
- ▶ Артрит
- ▶ Эндокардит (воспаление оболочки сердца и клапанов – редкое осложнение)
- ▶ Перикардит (воспаление перикарда)

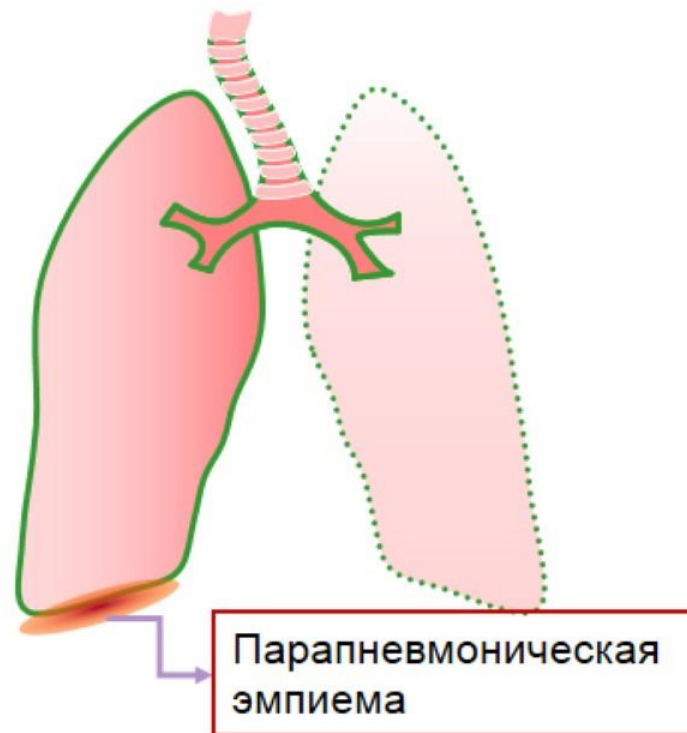
Этиология острых пневмоний, осложненных плевритом, в зависимости от возраста



* В основном, внутрибольничные

Парапневмоническая эмпиема

- ▶ Парапневмоническая эмпиема (ППЭ) характеризуется накоплением гноя в плевральной полости, часто развивается в качестве осложнения после пневмонии¹
- ▶ Симптомы напоминают бактериальную пневмонию (кашель, одышка, повышение температуры, потеря аппетита) возможно с присоединением болевого синдрома в проекции плевральной области или в области живота²⁻⁴
- ▶ Заболеваемость ППЭ повышается
- ▶ Обычно к развитию ППЭ приводят следующие возбудители:
 - ▶ ***S. pneumoniae***
 - ▶ *S. aureus*
 - ▶ *S. pyogenes*
 - ▶ *H. influenzae*
- 1 серотип *S. pneumoniae* является доминантным, серотипы 6, 14, 19 и 23 также имеют важное значение²



1. Balfour-Lynn, et al. Thorax 2005; 60 Suppl 1: i1–21;
2. Obando et al. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1390–7;
3. Wu, et al. Eur J Pediatr 2010; 169: 861–6
4. Li, et al. Pediatrics 2010; 125: 26–33

Пневмококк – ведущий возбудитель оккультной бактериемии у детей 0-3 лет

- Лихорадка без видимого очага инфекции (ЛБОИ) – у **13%** детей 0-3 лет, госпитализированных с $T > 38^{\circ}\text{C}$ (частота сопоставима с таковой для пневмонией)

У 40% этих детей – вероятно **оккультная бактериемия** – с **быстрым (4-8 часов) эффектом от антибиотика** ¹

- Высев возбудителя - **80%** пневмококки ²
 - ✓ в возрасте 3-36 месяцев у 3-8% детей ³
 - ✓ в возрасте 0-3 месяца - 5,4-22% ⁴

При 3% положительных гемокультур частота **оккультной бактериемии** составит 15:100 000 детей 0-4 лет – **1200 случаев в год**

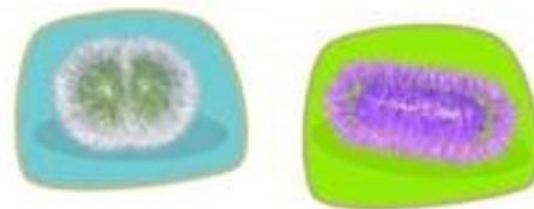
1 Бакрадзе М.Д., 2009

2 Juven, T et al. PIDJ 2000; 19:293

3 Baraff, L.J.. Ann Emerg Med 2000; 36:602

4 Baskin M et al. J, Ped 1992; 120:22; Baker M., et al. Pediatrics 1990;85:1040

Бактериемия



- ▶ Наличие бактерий в кровотоке
 - ▶ Диагностируется классическим бактериологическим методом
- ▶ Может развиваться после менее тяжелых инфекций (на слизистых) или из-за носительства при изменении состояния макроорганизма^{1,2}
- ▶ У детей развивается под влиянием трех основных возбудителей: *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *N. meningitidis*
- ▶ Транзиторная бактериемия обычно протекает бессимптомно,^{1,2}
- ▶ Бактерии могут распространяться в другие части организма и там вызывать заболевание (например, менингит)³
- ▶ Тяжелая бактериемия может привести к сепсису

Если у пациента первоначально была диагностирована пневмония, средний отит или синусит, то возможно, что бактерии могут попасть в кровотока и вызвать инвазивное заболевание

1. Razonable. Meningitis. eMedicine 2005. Available at: <http://www.emedicine.com/MED/topic2613.htm>;

2. Merck Manual Home Edition. Bacteremia, sepsis, and septic shock. Available at <http://www.merck.com/mmhe/sec17/ch191/ch191b.html>;

3. Ziebold, et al. Acta Paediatr Suppl 2000; **435**: 22–6

Сумма пневмококковых бактериемических форм (на 100 000) у детей до 5 лет

- Бактериемические пневмонии (половина осложненных пневмоний) – 90
- Менингит пневмококковый – 8
- Оккультная бактериемия – 15

Общий показатель 113 на 100 000 или 9 040 случаев в год

Клинические признаки бактериемии

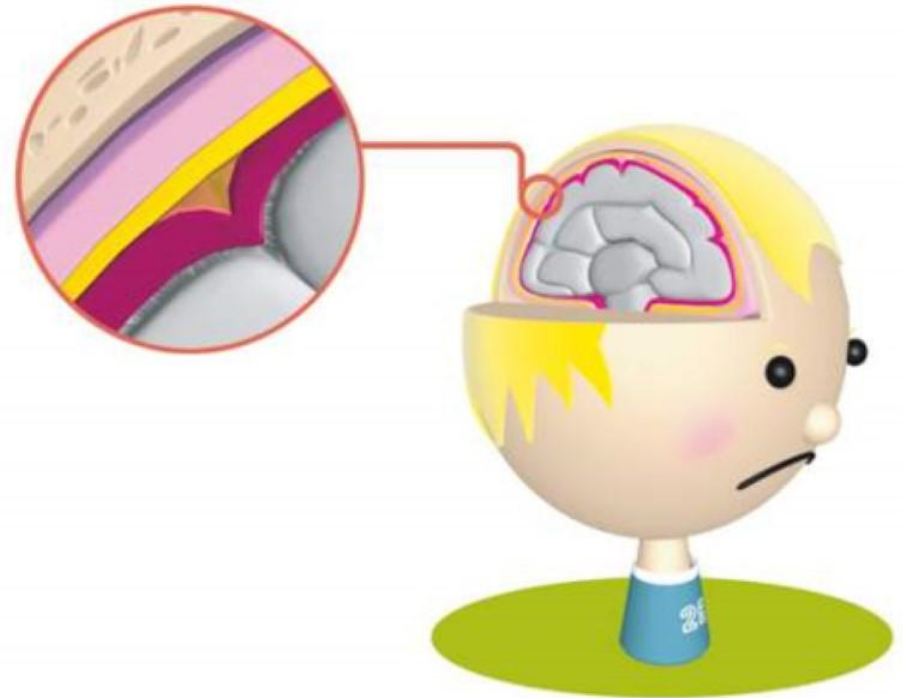
- Лихорадка
- Сонливость или возбудимость
- Отсутствие симптомов локальной инфекции
- Бледность
- Холодные конечности
- Замедленной время наполнения капилляров
- Тахикардия или гипотензия (при тяжелой бактериемии)

Пневмококковая бактериемия



Менингит: определение и причины

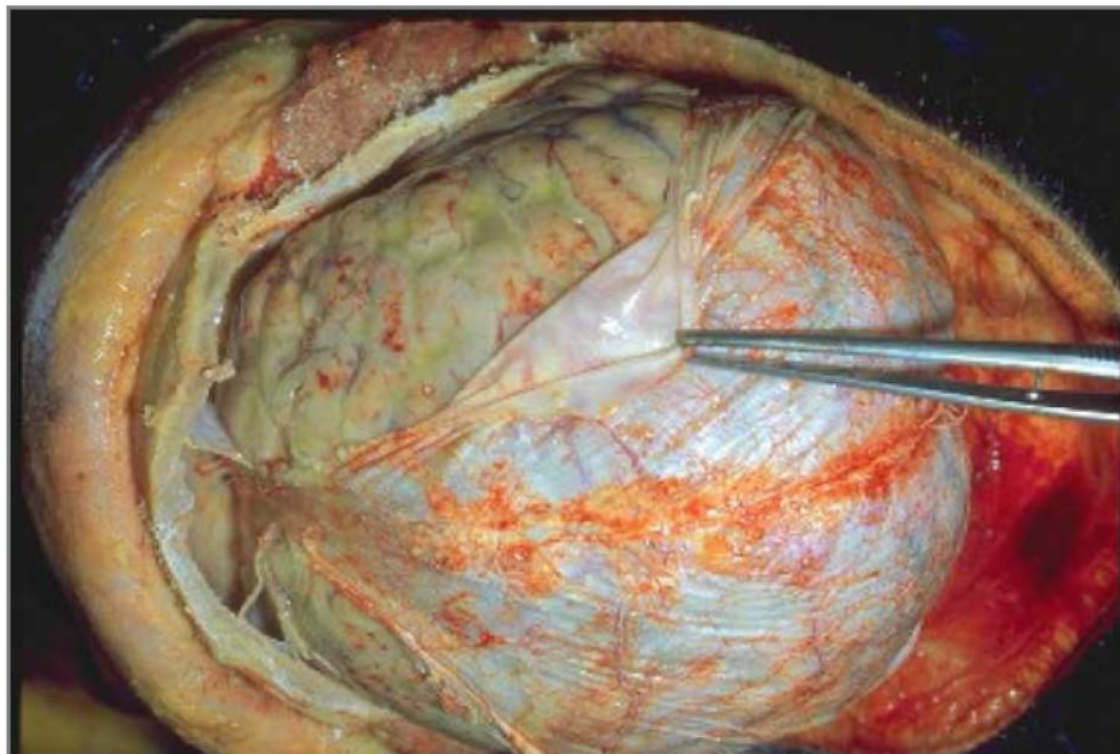
- Менингит – это воспаление мягкой мозговой оболочки (может быть бактериальной или вирусной этиологии)¹
- Причины менингита
 - Возбудители, попавшие в кровь, проникают через гематоэнцефалический барьер
 - Местные инфекции: инфекция распространяется из среднего уха или синусов^{1,2}
 - Травма головы.^{1,2}



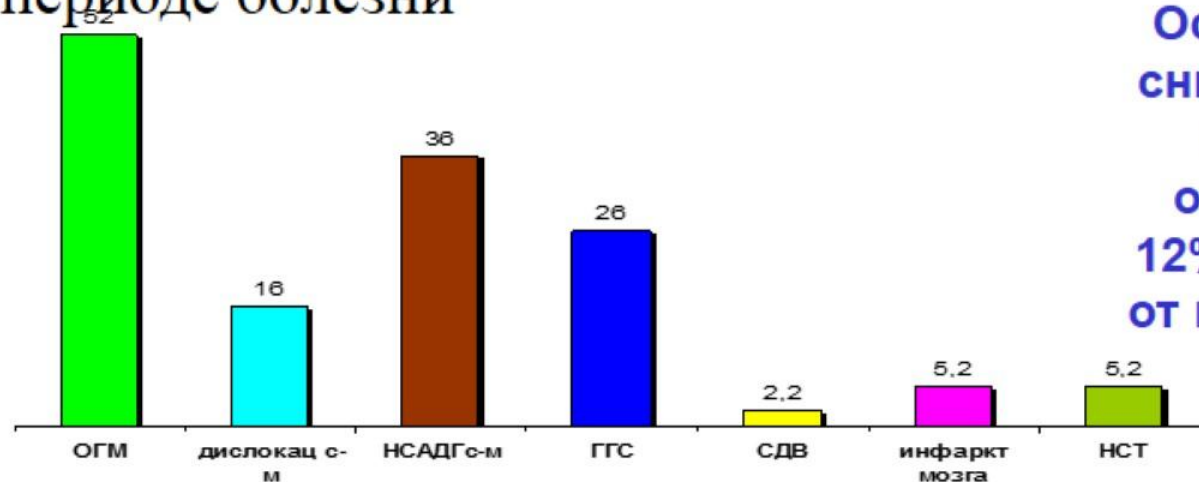
Пневмококковый менингит у ребенка 8 месяцев



Пневмококковый менингит у ребенка 1,5 лет на вскрытии



Осложнения менингита в раннем периоде болезни

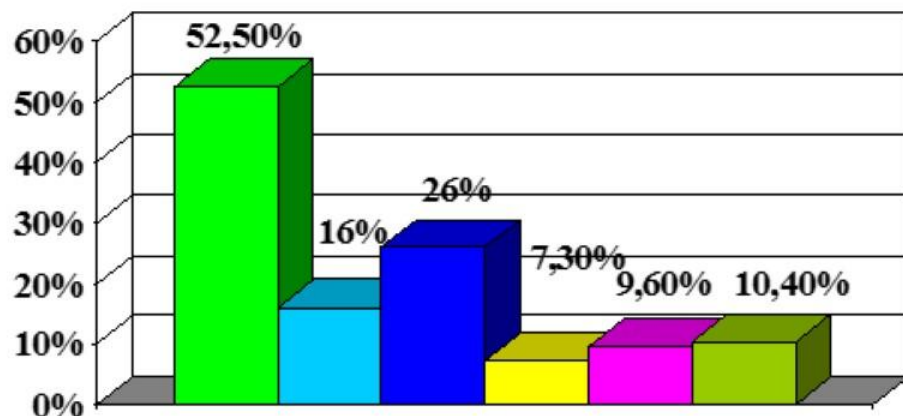


Особое место занимает снижение слуха, которое наблюдается уже в остром периоде в 10 - 12% случаев независимо от возраста заболевшего.

Нейросенсорная тугоухость

- у детей первых двух лет жизни приводит к глухонемоте

Поздние осложнения пневмококкового менингита



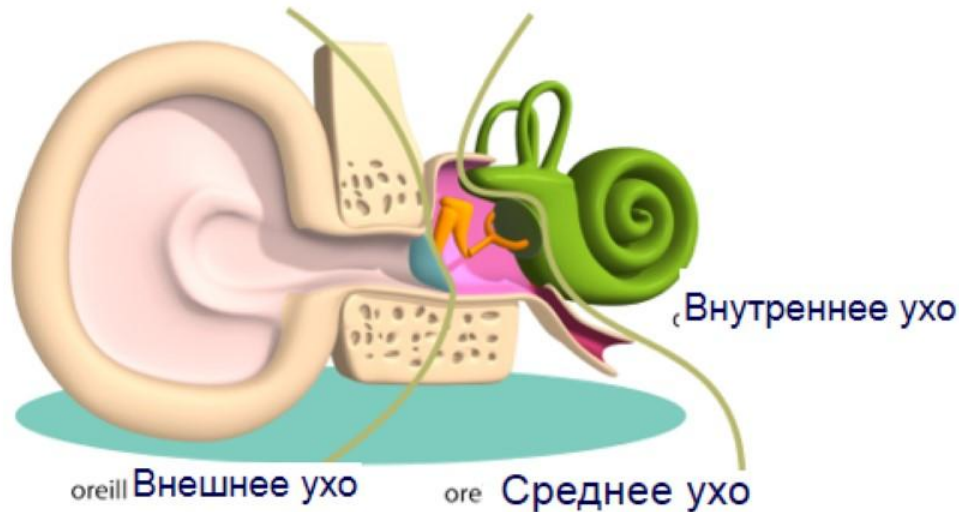
- у детей старшего возраста чаще асимметричное поражение слуха, иногда с восстановлением при длительной терапии антиоксидантами и нейровитаминами.

План

- Клинические формы пневмококковых инфекций и их общая характеристика
- Клинико-диагностические особенности инвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Пневмония и ее осложнения
 - Бактериемия
 - Менингит
- Клинико-диагностические особенности неинвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Острый средний отит
- Выводы

Средний отит

- ▶ Средний отит (СО) - это группа заболеваний, характеризующихся воспалением среднего уха¹
- ▶ Симптомы СО:
 - ▶ Боль в ухе
 - ▶ Повышение температуры
 - ▶ Отorea
 - ▶ Внезапный отказ от пищи
 - ▶ Раздражительность
 - ▶ Рвота
 - ▶ Диарея
 - ▶ Покраснение глаз и выделения из глаз (особенно часто при СОС вызванном *H. influenzae*)



- Самые высокие показатели заболеваемости среди детей в возрасте до 2 лет²
- К 3 годам до 80% детей перенесут хотя бы один эпизод СОС^{2,3}

1. Klein. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 823–32;

2. Liese *et al.* ESPID 2011, The Hague, Netherlands, Abstract 366;

3. Vergison. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 195–203; 4. Palmu *et al.* *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 234–42



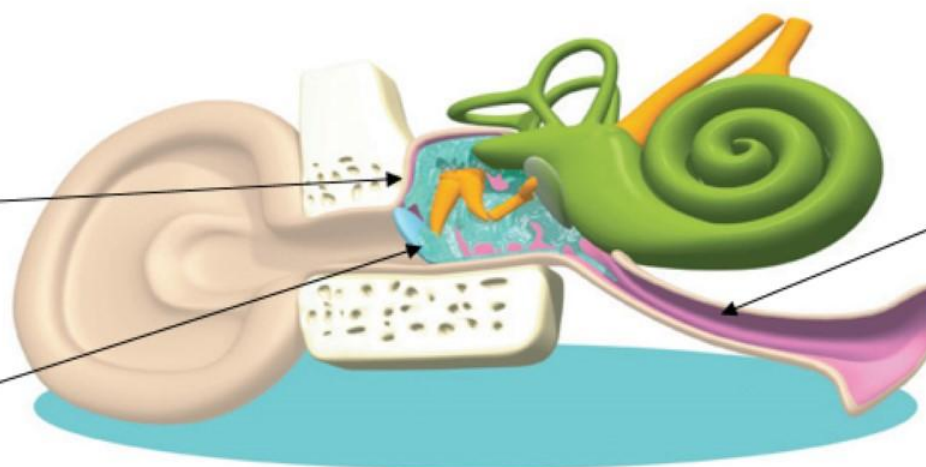
- ОСО, перенесенный в течение первого года жизни, может стать причиной развития рецидивного среднего отита (РСО) и хронического среднего отита с выпотом (ХСОВ)

СО – это спектр заболеваний среднего уха, которые могут быть острыми или хроническими, постоянными или рецидивирующими

Причины развития рецидивирующего и хронического среднего отита?

Бактериальная биологическая пленка располагается на поверхностях среднего уха

Барабанная перепонка



Евстахиева труба

- ▶ *S. pneumoniae* и NTНi могут стать причиной развития хронической инфекции среднего уха благодаря тому, что они могут формировать биологические пленки
- ▶ Биологические пленки формируются на какой-либо поверхности, например на барабанной перепонке
- ▶ Биологические пленки защищают патогены от воздействия антибиотиков и антител
- ▶ Бактериальные биологические пленки были обнаружены у детей с хроническим и рецидивирующим СО

1. Hall-Stoodley *et al.* *JAMA* 2006; **296**: 202–11;
2. Jurcisek *et al.* *Infect Immun* 2005; **73**: 3210–8;
3. Ehrlich *et al.* *JAMA* 2002; **287**: 1710–5;
4. Murphy, Kirkham. *BMC Microbiol* 2002; **2**: 7;.
5. Bouchet *et al.* *Proc Natl Acad Sci* 2003; **100**: 8898–903;
6. Pearson *et al.* *Infect Immun* 2006; **74**: 1588–96;
7. Allegrucci *et al.* *J Bacteriol* 2006; **188**: 2325–35

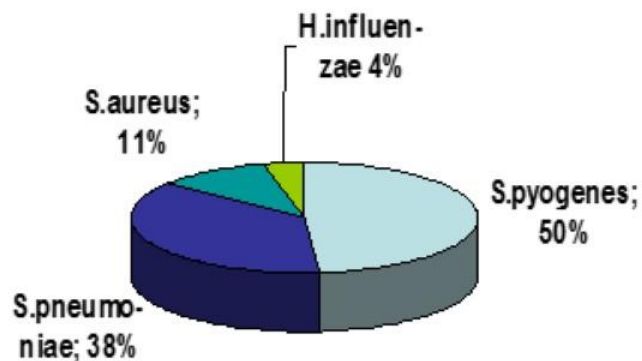
Острые средние отиты

- Каждый ребенок за первые 3 года жизни переносит хотя бы один эпизод острого отита
- Клинические признаки, отмечаемые родителями, не помогают в дифференциальной диагностике отитов
- Повышение температуры, беспокойство ребенка, нарушение сна, отсутствие болезненности не могут исключить диагноз острого среднего отита
- При отсутствии отоскопического исследования частота не все случаи отитов распознаются, что приводит к рецидивирующим и хроническим отитам

Микрофлора при отите и синусите у детей

Заболеваемость отитом: 31-38% от 350 на 1000 в год (данные Европы) составит 110 – 130 на 1000 в год

ОТИТЫ



Очкасов А.В.
Автореф.дисс.канд., 2006

СИНУСИТЫ



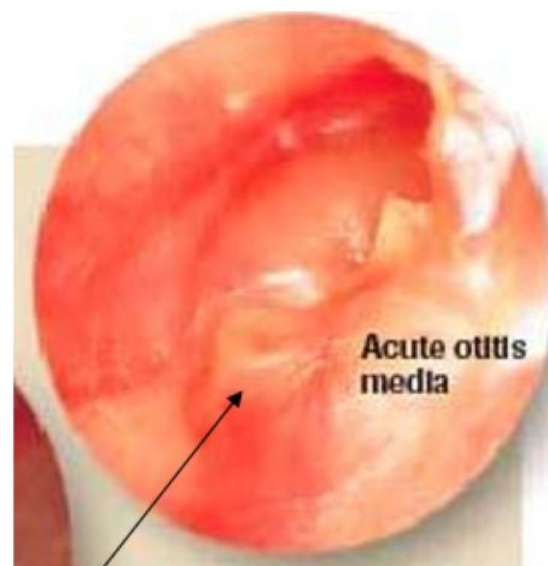
М.В. Зейгарник, 2001

Для постановки диагноза «ОТИТ» необходима отоскопия

Клиника:

- ✓ Боль в ухе
- ✓ Беспокойство
- ✓ Лихорадка
- ✓ Гноетечение из уха
- ✓ Отоскопические признаки

↑
Определение ВОЗ



При отоскопии: покраснение, выбухание, иммобилизация барабанной перепонки, гной за перепонкой

Заболеваемость и бремя среднего отита

- Осложнения и последствия СО имеют большое влияние на пациентов и качество жизни их родителей^{1,2}
 - Осложнения в виде потери слуха могут повлечь за собой отставание в развитии, нарушения речи, проблемы с поведением и трудности в обучении (временные)³



- Brouwer *et al.* *Clin Otolaryngol* 2005; **30**, 258–65;
- Klein. *Clin Infect Dis* 1994; **19**: 823–32;
- Cripps *et al.* *Vaccine* 2005; **23**: 12304–10;
- Grevers, *et al.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; **74**: 572–77

Осложнения среднего отита

- ▶ Распространение инфекции с уха на височную кость может вызвать серьезные осложнения СО
- ▶ Внутричерепные осложнения включают в себя:
 - ▶ Абсцесс мозга
 - ▶ Менингит (отогенный)
 - ▶ Тромбоз латеральных синусов
- ▶ Внечерепные осложнения включают в себя:
 - ▶ Лабиринтит
 - ▶ Мастоидит с субпериостным абсцессом
 - ▶ Полипоз уха
- ▶ Осложнения СО могут иметь и риск смертельного исхода, например - менингит

Значимость методов диагностики пневмококковой инфекции

	Клиника	Лаборатория	Рентген	Тимпаноцентез
Пневмония	●	Посев крови, Окраска по Грамму, Экспресс АГ, ПЦР, Латкс	●	
Менингит	●	Посев СМЖ, Окраска по Грамму, Экспресс АГ, ПЦР, Латекс		
Бактериемия		Посев крови, Экспресс АГ, ПЦР, Латекс		
Отит	●	Посев жидкости из полости среднего уха		●

План

- Клинические формы пневмококковых инфекций и их общая характеристика
- Клинико-диагностические особенности инвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Пневмония и ее осложнения
 - Бактериемия
 - Менингит
- Клинико-диагностические особенности неинвазивных форм пневмококковых инфекций:
 - Острый средний отит
- **Выводы**