

Meningokokiline infektsioon lastel ja täiskasvanutel

Irja Lutsar¹, Tuuli Metsvaht², Eda Tamm³ –
¹TÜ mikrobioloogia instituut,
²TÜ Kliinikumi intensiivravi ja
anestesioloogia kliinik, ³TÜ Kliinikumi
lastekliinik

Võtmesõnad: meningokokiline infektsioon, epidemioloogia, patofüsioloogia, kliinilised vormid, diagnoosimine, ravi, profülaktika

Harva esinevat tõsise prognoosiga meningokokilist infektsiooni põhjustab inimpatogeen *Neisseria meningitidis*, mis kandub edasi piisknakkusena lähikontaktidel. Haiguse kolm peamist kliinilist vormi on bakteriaalne meningiit, meningokokk-sepsis ja meningiit koos meningokokk-sepsisega. Diagnoosimisel on olulisemaid protseduure lumbaalpunktsioon iseloomuliku liikvorileiuga. Kuigi tänapäeval on mitmetes laborites rutiinsena kasutusele võetud polümeraasahelreaktsioon-diagnostika, on kuldseks standardiks endiselt mikrobioloogiline külv. Esmase ravina soovitatakse kasutada 3. põlvkonna tsefalosporiine. Sümptomaatilises ravis on oluline šoki ja intrakraniaalse rõhu tõusu kiire ravi. Universaalne vaktsiin kõigi meningokoki serotüüpide vastu praegu puudub, puhangu korral soovitatakse lisaks kemoprofülaktikale vaksineerimist neljavalentse meningokoki konjugeeritud vaktsiiniga.

Neisseria meningitidis ehk meningokokk on gramnegatiivne bakter, mis kuulub neisse-

riate perekonda ja millel on 70%-line DNA homoloogia gonokokkidega. Sõltuvalt polüsahhariid-kihnu (kapsli) iseloomust eristatakse meningokokkidel 13 serogruppi, millest kuus (A, B, C, W-135, X ja Y) on peamised invasiivsete infektsioonide tekitajad.

Meningokokkide tähtsamateks virulent-susfaktoriteks on kihn, välismembraani proteiinid ja lipooligosahhariid ehk endotoksiin. **Polüsahhariidne kihn** vahendab meningokokkide kolonisatsiooni ninaneelus, kaitseb mikroobi opsonisatsiooni, fago-tsütoosi ja komplemendisüsteemi hävitava toime eest; ilma kihnuta tüved invasiivset infektsiooni ei põhjusta. Kihnul on oluline osa organismi immuunvastuse kujunemisel – nimelt on kihnuvastased antikehad kaitsva toimega ning kihnu polüsahhariid on põhi-komponendiks meningokoki vaktsiinides. **Välismembraani proteiinide** alusel jaotatakse meningokokid serotüüpideks ja serosubtüüpideks. Meningokokkide *pili*d on kompleksse struktuuriga valgud, mis vahendavad mikroobide adhesiooni epiteelrakkudele ning soodustavad limaskestast läbimist. Poriinid (PorA ja PorB) on meningokoki välismembraani valgud, mis indutseerivad kaltsiumi sissevoolu rakku, aktiveerivad TLR2 (*toll*'i-laadne retseptor (sks *toll* 'tore')) ja raku apoptoosi; PorA on välismembraani vesiikleid sisaldavate vaktsiinide peamine ründepunkt. **Lipooligosahhariid** (LOS) ehk endotoksiin on üks olulisem TLR4 aktiveerija ja põletikureaktsiooni vallandaja ning tal on võtmeroll meningokokk-sepsise patogeneesis. Sõltuvalt LOSi struktuurist jaotatakse meningokokid immunotüüpideks.

MENINGOKOKILISE INFEKTSIOONI EPIDEMIOLOOGIA

Meningokokilist infektsiooni esineb kogu maailmas, kuid epideemilist haigestumist täheldatakse peamiselt arengumaades, eriti ekvatoriaalses Aafrikas nn meningiidivöö piirkonnas. Euroopas ega ka Ameerika Ühendriikides laialt levinud epideemiad pärast Teist maailmasõda täheldatud ei ole. Epideemiate teket ja kadumist mõjutavad tegurid ei ole selged, üheks arvatavaks põhjuseks võiks olla sellise serotüübi levik, mille vastu elanikkonnas antikehad puuduvad. Puhanguvälisel ajal ja arenenud riikides on invasiivne meningokokiline infektsioon väga harv haigus, esinedes sagedusega < 1 kuni 5 juhtu 100 000 inimese kohta; Aafrikas aga võib haigestumus ulatuda kuni 1000 juhuni 100 000 kohta (1). Haigestumise määr on suurim väikelastel (põhjuseks emalt omandatud kaitsvate antikehade kadumine), sageduselt teisel kohal on teismelised ja noored täiskasvanud.

Serogrupiliselt jaotuvuselt on eri piirkondades meningokokilise infektsiooni tekitajad erinevad: nii on Lääne-Euroopas ja Ameerikas haigus peamiselt tekitatud B ja C, Aafrika "meningiidivöö" piirkonnas A, W135, C ja X ning Venemaal A ja C serogrupi poolt (1). Eestis laialdaselt meningokoki serogrupiliselt jaotuvuse uuringuid tehtud ei ole, kuid TÜ Kliinikumi mikrobioloogia labori andmetel oli 2005. aastal kaheksast *N. meningitidis*'e tüvest ühel juhul tegemist C- ja seitsmel juhul B-serogrupiga.

Pärast mõningast haigestumise kasvu 1980. aastatel on Eestis invasiivse meningokokilise infektsiooni sagedus (< 1 juhu 100 000 inimese kohta) olnud sarnane Lääne-Euroopa riikidega (www.tervisekaitse.ee).

MENINGOKOKI KANDLUS JA ORGANISMI VASTUVÕTLIKKUS

N. meningitidis on inimpatogeen, mis kandub edasi piisknakkusena kas asümptomaatilistelt kandjatelt või nakatunud isikutelt, seetõttu on haigusest eriti ohustatud suletud kollektiivides (sõjaväeosades, internaatkoo-

lides, vanadekodudes) viibivad isikud. Kuna tekitaja on väga tundlik väliskeskkonna tingimuste suhtes (hävib temperatuuridel, mis on kõrgemad või madalamad kui 35–37°C, ei talu kuivamist jne), siis on tema ülekandeks vajalik lähedase kontakti olemasolu, seetõttu pole haigus väga nakkav.

Meningokoki asümptoomne kandlus on sage ja esineb 8–25%–l isikutest. Nii nagu haigestumine, on ka kandlus sagedasem teismelistel ja noortel täiskasvanutel ning seda soodustavad ülerahvastatud ruumides viibimine ja suitsetamine. Suletud kollektiivides on kandluse esinemise protsent eriti suur, nii näiteks on täheldatud, et noorsõduritest on kuni 75% meningokoki kandjad (2), samas aga alla ühe aasta vanustel lastel on see suhteliselt harv. Meningokoki kandlus on lühiaegne ja kestab enamasti kuni kaks nädalat, ulatudes vaid harvadel juhtudel mitme kuuni. Tekitaja kandlus lõpeb antikehade tekkega nimetatud serogrupi vastu. Meningokoki kandlust mõjutavad tegurid pole päris selged; on näidatud, et teatud tüved levivad kergesti, kuid samas ei ole võimelised tekitama pikaajast kandlust (nt serotüüp-11 C-serogrupist) ega ka invasiivset infektsiooni (nt serotüüp-23 Y-serogrupist).

Invasiivne meningokokiline infektsioon kujuneb tavaliselt vahetult pärast mikroobikandluse teket ja tema kõige olulisemaks inimesepoolseks soodustavaks teguriks on bakteritsiidsete antikehade puudumine (sellega on seletatav väikelaste sage haigestumine pärast emalt omandatud antikehade kadumist). Olulist osa etendavad immuunsüsteemi defektid nagu kaasaasündinud või omandatud antikehade puudulikkus, komplemendisüsteemi defektid (C5–C9 fraktsioonis), mõnede geenide polümorfismid (nt need, mis kodeerivad II ja III Fcγ-retseptorit, mannoosi siduvat lektiini ja TLR4) ja fibrinolüüsi häired. Meningokokilist infektsiooni esineb sagedamini nefrootilise sündroomiga haigetel, kuid mitte HIV-infektsiooniga isikutel.

PATOFÜSIOLOOGIA

Haiguse patogeneesis etendab olulist osa LOS, mis on väga võimas immuunsüsteemi aktivaator. LOSi kontsentratsioonid on eriti suured fulminantse meningokokk-sepsise puhul, meningiidi korral on mikroobide ja endotoksiini kontsentratsioon veres suhteliselt väike (3).

Pärast seda kui LOS on vabanenud (kas meningokokkide väga intensiivse paljunemise või nende hävimise käigus), seostub ta lipopolüsahhariidi siduva valguga (ingl *lipopolysaccharide binding protein*, LBP) ning transporditakse makrofaagide, monotsüütide ja neutrofiilideni, mille pinnal asuvad CD14, TLR4 ning MD2 molekulid on LOSi retseptoriteks. Pärast LOSi toksilise komponendi lipiid A seostumist CD14 molekuli, MD2 ja seejärel TLR4-ga aktiveerub makrofaagidena käituvatest rakkudest tsütokiinide vabanemine ning ringlusse satuvad TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, MIP-3a ja MCP. Suure hulga LOSi vabanemise tulemusena aktiveerub koagulatsioonisüsteem ja pärsitakse fibrinolüütiline süsteem; selle tulemuseks on ulatuslik dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni ning verevalumite teke. Mitmed uuringud on näidanud, et fulminantse meningokokk-sepsisega haigetel on looduslike antikoagulantide (antitrombiini ja proteiini C) plasmakontsentratsioonid väga väikesed. Rohke tsütokiinide vabanemise tagajärjel kahjustub veresoone epiteel, mis ühelt poolt soodustab verevalumite teket, kuid teisalt suurendab veelgi koagulatsiooni. Lisaks sellele tarbitakse organismis rohkelt trombotsüüte, mistõttu suurele tromboplastiini kontsentratsioonile vaatamata tekib trombotsütopeenia. Šoki tekkes on kesksel kohal kapillaaride lekkest, vedeliku ekstravasatsioonist ja veresoonte toonuse langusest tingitud järsk ringleva veremahu vähenemine; vereringe puudulikkust süvendab veelgi infektsioonist põhjustatud südamelihase düsfunktsioon (3, 4).

Organismipoolsetest teguritest on vastusena meningokokkilisele infektsioonile väga oluline täielikult funktsioneeriva komple-

mentisüsteemi olemasolu, et see tagaks piisaval hulgal bakteritsiidsete ja opsoneerivate antikehade produktsiooni. Meningokokkilise infektsiooni korral aktiveeruvad polümorfonukleaarsed leukotsüütide adhesioonimolekulid, see soodustab leukotsüütide kleepumist veresoone endoteelile ning sellele järgnevat toksiliste hapnikuradikaalide vabanemist ning veresoone endoteeli kahjustuse süvenemist. Kui bakteriaalse meningiidi ja meningokokk-sepsise korral esineb haigetel leukotsütoos, siis fulminantse meningokokk-sepsise korral täheldatakse just leukopeeniat.

KLIINILINE PILT

Invasiivse meningokokkilise infektsiooni kolmeks peamiseks kliiniliseks vormiks on **bakteriaalne meningiit, meningokokk-sepsis ja meningiit koos meningokokk-sepsisega**. Harva võivad esineda kopsupõletik, baktereemia (*febrile occult bacteremia*, nimetatakse ka transitoorne meningokoktseemia), konjunktiviit ja krooniline meningokoktseemia. Invasiivse infektsiooni tüsistuseks võivad olla müokardiit, perikardiit, mädane artriit või endoftalmiit. Immuunkomplekside vabanemisest tekitatud komplikatsioonid nagu artriit või perikardiit avalduvad tavaliselt haiguse hilisfaasis, kui haige on juba invasiivsest infektsioonist paranemas.

Arenenud riikides jagunevad haiged tavaliselt järgmiselt: 50–60% -l juhtudest on tegemist meningiidiga, 10% -l juhtudest meningokokk-sepsisega ja umbes 40% -l juhtudest esineb kahe eelneva kombinatsioon (3, 5, 6). Arengumaades on meningiidiga haigete osakaal oluliselt suurem (3).

Fulminantse meningokokk-sepsise kulgu on tavaliselt tormiline – aeg esimese sümptomite tekkest hospitaliseerimiseni on 12–13 tundi; meningiidi korral aga kaks korda pikem. Krooniline meningokoktseemia on harv ja võib kesta nädalaid kuni kuid, iseloomulik on vahelduv palavik, artralgia ja mitte-spetsiifiline makulopapuloosne lööve (3).

Varasteks **meningokokk-sepsise** sümptomiteks on jalavalu (lihasvalu), jahedad/külmad jäsemed ja nahajume muutus, sageli kahvatus või marmoreeritus (6). Haigusele võib eelneeda halva enesetunde ja palavikuga kulgev viirusinfektsiooni moodi prodroom. Sageli on haiguse esmaseks väljenduseks ilma meningeaal-sündroomita **šoki** teke, mida iseloomustavad tahhükardia, tahhüpnöe, segasusest-uimasusest kuni koomani varieeruv teadvushäire, oliguuria, perifeerse vereringe häire (kahvatus, hallikas jume, marmoreeritud nahk, jahedad/külmad jäsemed, pikenenud kapillaartäitumus) (vt jn 1). Laste septilise šoki puhul on hüpotsütoos tavaliselt hiline, preterminaalne sümptom.

Tüüpiliseks meningokokk-infektsiooni sümptomiks on **hemorraagiline nahalööve**, mis tekib umbes 13–22 tundi pärast esmaste haigusnähtude avaldumist ja seda esineb 28–77% -l invasiivse meningokokk-infektsiooniga patsientidel (3). Lööbeelemendid varieeruvad täppverevalumitest ekhümooside ja ulatuslike laatuva verevalumiteni, mida võib leida eelkõige jäsemetel, lööbe progresseerudes kehatüvel, aga ka limaskestadel ja skleeradel. Haiguse raske vormi puhul tekiavad suka- või sokikujulised hemorraagilised nekroosid järgneva gangreeni ja sõrme/varba kuni jäsme kaotusega. Teistest hemorraagilistest löövetest eristamisel on abiks lööbe paiknemine ja iseloom. Kui meningokokk-infektsiooni puhul algab lööve enamasti jäsemete distaalsetest osadest, progresseerudes järk-järgult üle kogu keha, siis näiteks idioπαatilise trombotsütopeenilise purpuri puhul lokaliseerub lööve enamasti reitel-tuharatel ja alakelhal (7). Henochi-Schönleini purpuri, postinfektsioosse trombotsütoopenia ja trombootilise trombotsütopeenilise purpuri korral on harva tegemist meningokokk-sepsisele iseloomulike ulatuslike laatuva hemorraagiliste nahanekroosidega (7). Esineda võib ka ebatüüpiline makulopapuloosne lööve (5).

Meningiidi korral esinevad **meningeaal-ärritusnähud**: peavalu, valguskartus, kuklakangestus, oksendamise, teadvushäire, harvem krabisündroom (5, 6). Kiiresti

võib kujuneda intrakraniaalse rõhu tõus, mille kliinilisteks sümptomiteks on fluktu-eeruv või süvenev teadvushäire, normaalne või tõusnud vererõhk, bradükardia, pupillide erinevus või loid valgusreaktsioon, neuroloogilised koldesümptomid, krabisündroom, silmapõhjade uuringul papillide turse ja kaugelearenenud juhtudel dekortikatsiooni- või detserebratsiooni-asend. Invasiivse meningokokk-infektsiooni korral võib teadvushäire põhjuseks olla ka šokk või hüpoglükeemia, mis nende korrigeerimise järel möödub.

Haiguse varases staadiumis hinnatakse prognoosi kliinilise pildi alusel: surma risk on suurem nooremalt isikutel, kiiresti progresseeruva hemorraagilise lööbe esinemisel, meningeaal-ärritusnähtude ja meningiidi puudumisel, kooma, hüpotsütoos, leukopeenia ($< 10 \times 10^9/l$) ja trombotsütoopenia ($< 100 \times 10^{12}/l$) esinemisel. Seni välja pakutud prognostiliste skoorimissüsteemide hulgas võib täpsemaks pidada Glasgow' meningokokk-infektsiooni skoori (GMSPS) (vt tabel), mis võimaldab otsustada, missugused haiged vajaksid ravi kõrgema etapi haiglas, kus on olemas vajalik kogemus niisuguste haigusjuhtude käsitlemiseks. Prognoosi peetakse eriti tõsiseks, kui GMSPS on > 8 palli (8).

Tabel. Glasgow' meningokokk-infektsiooni prognostiline skoor

Sümptom	Diagnostiline väärtus	Skoor*
Süstoolne vererõhk	< 75 mm Hg vanuses < 4 a või < 85 mm Hg vanuses > 4 a	3
Naha/rektaalse temperatuuri diferents	$> 3^{\circ}\text{C}$	3
Modifitseeritud Glasgow' koomaskaala	Algskoor < 8 või teadvushäire süvenemine 3 või enam punkti võrra	3
Seisundi halvenemine viimase tunni jooksul	Küsida vanematelt või õelt, kui jah ...	2
Kuklakangestus	Kuklakangestus puudub	2
Hemorraagilise lööbe ulatus	Ulatuslikud ekhümoosid või läbivaatusel laienevad lööbeelemendid	1
Leelisdefitsiit (BE)	> -8	1

* Skoor 8 punkti või rohkem – patsient vajab kindlasti hospitaliseerimist lasteintensiivri osakonda.

DIAGNOSTIKA

Bakteriaalse meningiidi diagnoosimisel on üks olulisemaid protseduure lumbaalpunktsioon, mille teostamine tuleks edasi lükata haigetel, kellel esinevad tõsised koljusisese rõhu tõusu tunnused või raske hemodünaamikahäire. Koljusisese rõhu tõusu kliinilise kahtluse korral tuleks leid enne lumbaalpunktsiooni tegemist objektivierida piltuuringuga, näiteks kompuutertomograafiaga või kuni üheaastastel lastel ultraheliuuringuga. Liikvoris on iseloomulik bakteriaalsele meningiidile viitav leid (leukotsüütide esinemine, valgu ja laktaadi kontsentratsiooni suurenemine ning glükoosisisalduse vähenemine), samas ei välista normaalne leid meningokokilise infektsiooni olemasolu ja on, nagu eespool öeldud, sageli halva prognoosi tunnuseks.

Bakterioloogiline diagnostika on ülioluline nii epiidsituatsiooni hindamisel kui ka antibiootikumiresistentsuse jälgimisel. Nagu eespool öeldud, on meningokokid väga tundlikud väliskeskkonna tingimuste suhtes, mistõttu mikrobioloogilisteks uuringuteks saadetud materjal tuleb laborisse saata 35–37 °C juures (nina-kurgulima ja villisisu transportsöötmes) ning võimaluse korral enne antibakteriaalse ravi alustamist. Samas aga ei tohi diagnostilise materjali kogumise tõttu viivituda antibakteriaalse ravi algus. Uuritavateks materjalideks sobivad liikvor, veri, verevalumite sisaldis ja nina-kurgulima. Kuigi tänapäeval on mitmetes laborites rutiinsena kasutusele võetud PCR (polümeerasahelreaktsioon) diagnostika, on mikrobioloogiline külv siiski endiselt kuldseks standardiks. Külvimeetodi tundlikkus liikvori uurimisel on küll väiksem kui PCR-testidel (vastavalt 62% ja 85%), kuid külv on ainuke, mis võimaldab hinnata haigustekitajate antibiootikumitundlikkust. Uuritava materjali mikroskoopilisel uuringul võib kasutada Grami järgi värvimist, kus on näha gramnegatiivseid diplokokke, kuid parima tundlikkuse tõttu on kasutusel värvimine akridiinoranžiga, mis võimaldab haigustekitajaid näha ka päev pärast antibakteriaalse

ravi algust. Kommertsiaalselt saada olevate latekstestide kasutatavus meningokokkide hindamisel on küsitav, kuna nende tundlikkus on isegi antibakteriaalse ravi mitte-saanud haigetel väike (40–60%) ning ravi kasutamisega väheneb veelgi (22–29%) (9). Serogruppe ja serotüüpe määratakse vastavalt kas PCR-testi või mitmelookuselise sekvensside tüpiseerimise (MLST) abil. Eestis määratakse Tervisekaitseinspektsiooni kesklaboris meningokoki serogruppe monovalentsete aglutineerivate seerumite või PCR-testiga; serotüüpe ja subserotüüpe aga praegu nende kõrge hinna tõttu ei määrata.

Vere laboratoorses leius on iseloomulik leukotsütoos või sagedamini leukopeenia väljendunud vasakule-nihkega, trombotsütopeenia, metaboolne atsidoos, arteriaalne hüpokeemia ja koagulogrammi muutused, rasketel juhtudel võib esineda hüpoglükeemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia; ringleva vere mahu asendamisest tingitud aneemia. Ägeda faasi valkude reageerimiseks kulub enamasti 12–24 tundi, seega ei pruugi näiteks C-reaktiivse valgu sisaldus fulminantse meningokokk-sepsise varases faasis oluliselt suurenenud olla.

RAVI

Invasiivse meningokokilise infektsiooni korral on tegemist eluohtliku haigusega (raske te juhtude korral ulatub suremus 40%-ni), kus haiged vajavad pidevat jälgimist, kuna isegi pärast esmast stabiliseerumist on võimalik kliinilise seisundi kiire halvenemine. Ravitulemuste paranemisele on oluliselt kaasa aidanud haigete koondamine spetsialiseeritud intensiivravi osakondadesse ja ühtsete ravialgoritmide välja töötamine ning rakendamine (vt jn 1 ja 2). Nii on Suurbritannias selle meetodi rakendamise järel raske meningokokk-sepsise suremus vähenenud 5%-ni (10). Seetõttu on ka Eestis otstarbekas koondada raske invasiivse meningokokilise infektsiooniga haiged 3. etapi (laste)intensiivravi osakondadesse, kus on olemas kliiniline kogemus ja tehniline valmisolek niisuguste haigete raviks.

Antibakteriaalne ravi. Varane anti-biootikumide manustamine on invasiivse meningokokilise infektsiooni ravi üheks olulisemaks aspektiks. Efekttiivne antibiootikum peatab kiiresti mikroobide paljunemise ja vähendab endotoksiini vabanemist. Siiani puudub konsensus antibakteriaalse ravi alustamise suhtes haiglaeelses etapis, kuigi seda on edukalt kasutatud hõreda asustusega maades, kus haiglasse jõudmiseks kulub aega rohkem kui 30 minutit (11). Eesti tingimustes, kus vahemaad on lühikesed, niisugusel taktikal tõenäoliselt eelist ei ole. Kuigi meningokokid on enamasti penitsilliinitundlikud ja penitsilliin sobib kasutamiseks ka empiirilise ravina, soovitatav käsiraamatud (sh Eesti haiglates kasutusel olevad ravijuhendid) esmase ravina kasutada 3. põlvkonna tsefalosporiine (tseftriaksooni ja tsefotaksiimi); põhjuseks on asjaolu, et kliinilise pildi alusel ei ole võimalik eristada, millise haigustekitajaga on tegemist, ning teoreetiliselt on võimalik haigustekitaja resistentsus penitsilliinide suhtes. Kui haigustekitaja on selgunud, tuleks ravi jätkata bensüülpenitsilliiniga. Antibakteriaalse ravi alustamisele võib mõnikord järgneda haige seisundi ajutine halvenemine. Selle põhjuseks on tavaliselt rohkest endotoksiini vabanemisest tekkinud sekundaarne põletikureaktsioon, mis möödub ilma vahelesekumiseta. Viimastel aastatel on mõnedes riikides täheldatud meningokoki penitsilliiniresistentsuse suurenemist, kuid suremuse kasvu sellega kaasnenud ei ole. Eestis penitsilliiniresistentseid meningokokke esinenud ei ole, küll on isoleeritud üksikud mõõdukalt resistentsed tüved.

Antibakteriaalse ravi kestus on individuaalne, kuid tavaliselt piisab 7 päevast; mitmes uuringus on näidatud, et meningokokilise infektsiooni edukaks raviks on ka lühemad ravikuurid piisavad (12).

Sümptomaatilisest ravist on esmase tähtsusega kahe invasiivse meningokokilise infektsioonile iseloomuliku eluohtliku probleemi – šoki ja intrakraniaalse rõhu tõusu – kiire äratundmine ning ravi.

Kuna šoki tekkes on kesksel kohal järsk ringleva veremahu vähenemine, on esmatähtsaks optimaalne **infusioonravi** – kiire suurte hulkade isotoonilise kolloid- või kristalloidlahuse ülekannet ringleva veremahu taastamiseks. Infusioonilahuse valikul pole seni tõenduspõhist konsensust kolloid- või kristalloidlahuste eelistamiseks (13). Tuleks aga meele pidada, et kristalloidlahuste jaotusruumala on tunduvalt suurem kui kolloidlahustel ja seega on sama hemodünaamilise efekti saavutamiseks vajalik kristalloidlahuse hulk oluliselt suurem. Suure hulga kristalloidlahuste ülekandega võib kaasneda ka väljendunud tursesündroom (14). Laste meningokoktseemia ravis parimaid tulemusi saavutanud keskused on seostanud elulemise paranemist muu hulgas just 4,5%-lise albumiini kasutuselevõtuga esmase infusioonilahusena (13). Lastele manustatakse infusioonilahust boolustena 20 ml/kg 5–10 min jooksul ja pärast iga boolust hinnatakse hemodünaamika muutust. Tahhükardia vähenemine, vererõhu stabiliseerumine/tõus, nahajume ja kapillaartäitumuse paranemine ning perifeerse ja tsentraalse temperatuuri erinevuse vähenemine viitavad vereringe seisundi paranemisele. Esimesel tunnil vajalik vedelikuhulk võib ulatuda kuni 200 ml/kg, olles keskmiselt 40–60 ml/kg/t (15). Täiskasvanute esmane vedelik- ja vasoaktiivne ravi peaks lähtuma raske sepsise ja septilise šoki ühistest ravijuhistest, mis on loonud *European Society of Intensive Care Medicine*, *International Sepsis Forum* ja *Society of Critical Care Medicine* (14). Soovitatud boolusinfusiooni maht on 500–1000 ml kristalloid- või 300–500 ml kolloidlahust 30 min jooksul, infusiooni võib korrata lähtuvalt saavutatud tulemusest (vererõhu, diureesi paranemine) ja/või taluvusest (vereringe ülekoormuse tunnused). Esimese 6 ravitunni eesmärgiks on saavutada järgmised väärtused: tsentraalne venoosne rõhk 8–12 mm Hg (juhitava hingamisega haigel 12–15 mm Hg), keskmine arteriaalne vererõhk ≥ 65 mm Hg, diurees $\geq 0,5$ ml/kg/t, tsentraalne venoosne või segavenoosne Hgb O₂ saturatsioon $\geq 70\%$.

Joonis 1. Meningokokkseemiaga lapse ravi algoritm: üldseisundi hindamise kriteeriumid ja esmased ravi põhimõtted.*

- Meningokokkseemia kliiniliseks avalduseks on sepsis või meningiit või mõlemad koos.
- Konsulteerige lasteintensiivravi spetsialisti või anestezioloogiga.
- Hinda šoki ja koljusisese rõhu tõusu sümptomeid.
- Ära tee lumbaalspetsiooni, manusta i/v tseftaksiimi (50 mg/kg) või tseftriaksooni (80 mg/kg).

Hinda lapse kaalu (1–10 a): $\text{kaal (kg)} = 2 \times (\text{vanus aastates} + 4)$

Normaalne süstoolne vererõhk = $80 + (\text{vanus aastates} \times 2)$.
NB! Madal vererõhk on lastel hiline (preterminaalne) šoki sümptom!

Teadvus	Normaalsed väärtused vanusest lähtudes		
	Vanus aastates	Hingamissagedus (x/min)	Südame löögisagedus (x/min)
Adekvaatne	< 1	30–40	110–160
Vastab häälele	1–2	25–35	100–150
Vastab valule	2–5	25–30	95–140
Vastus puudub	5–12	20–25	80–120
	> 12	15–20	60–100

Jälgi hingamissagedust ja südame löögisagedust, perfusiooni, teadvusseisundit.

Vajalik on vähemalt kardiomonitor ja pulssoksümeeter.

Vereanalüüsid: kliiniline täisveri, veresuhkur, koagulogramm, urea, kreatiniin, Na, K, Ca, Mg, PO₄, veregaasid, verekülv, veregrupp ja reesusfaktor.

Inotropne ravi:

- dopamiin või dobutamiin 10–20 µg/kg/min.

Lahuse valmistamine: [3 x kehakaal (kg)] mg dopamiini või dobutamiini lahustatud 50 ml 5% glükoosis, kiirus 10 ml/t = 10 µg/kg/min (sellist lahendust võib manustada perifeersesse veeni);

- adrenaliin: alusta 0,1 µg/kg/min, manustada ainult tsentraalveeni kanüüli.

Lahuse valmistamine: [300 x kehakaal (kg)] mg adrenaliini lahustatud 50 ml 0,9% NaCl lahuses, 1 ml/t = 0,1 µg/kg/min.

Intubatsioon (kutsu anestezioloog):

- atropiin 0,02 mg/kg (max 0,6 mg) ja
- tiopentaal 3–5 mg/kg ja
- suksametonium 2 mg/kg (ettevaatust kui kõrge seerumi K*).

Intubatsioonitoru (IT) suurus = vanus/4 + 4;

IT sügavus (suunurgast) = vanus/2 + 12.

Võimalusel kasuta mansetiga ITd.

Järgnevalt: morfiin 0,1 mg/kg ja midasolaam 0,1 mg/kg.

Hüpoglükeemia: veresuhkur < 3 mmol/l.

Manusta 5 ml/kg 10% glükoosi boolusena, jätkka glükoosi infusiooni mahus 80% ööpäevasest säilitusvedelikust.

Atsidoos: pH < 7,2.

Manusta ½ arvatud korrektsioonist NaHCO₃ i/v ehk

kogus (ml) = (0,3 x kaal (kg) x BE/2) 8,4% NaHCO₃ 20 min jooksul.

Vastsündinule manusta 4,2%-lise lahusega: (0,3 x kaal (kg) x BE) 4,2% NaHCO₃.

Hüpokaleemia: K < 3,5 mmol/l.

Manusta 0,25 mmol/kg 30 min jooksul i/v. **NB!** Kardiomonitori kontrolli all!

NB! Ettevaatust anuuria korral!

Hüpokaltseemia: ioniseeritud Ca⁺⁺ < 1,0 mmol/l.

Manusta 0,1 ml/kg 10% CaCl₂ (0,7 mmol/ml) 30 min jooksul i/v (max 10 ml) või

0,3 ml/kg 10% Ca-glükonaati (0,22 mmol/ml) 30 min jooksul i/v (max 20 ml).

Hüpomagneseemia: Mg⁺⁺ < 0,75 mmol/l.

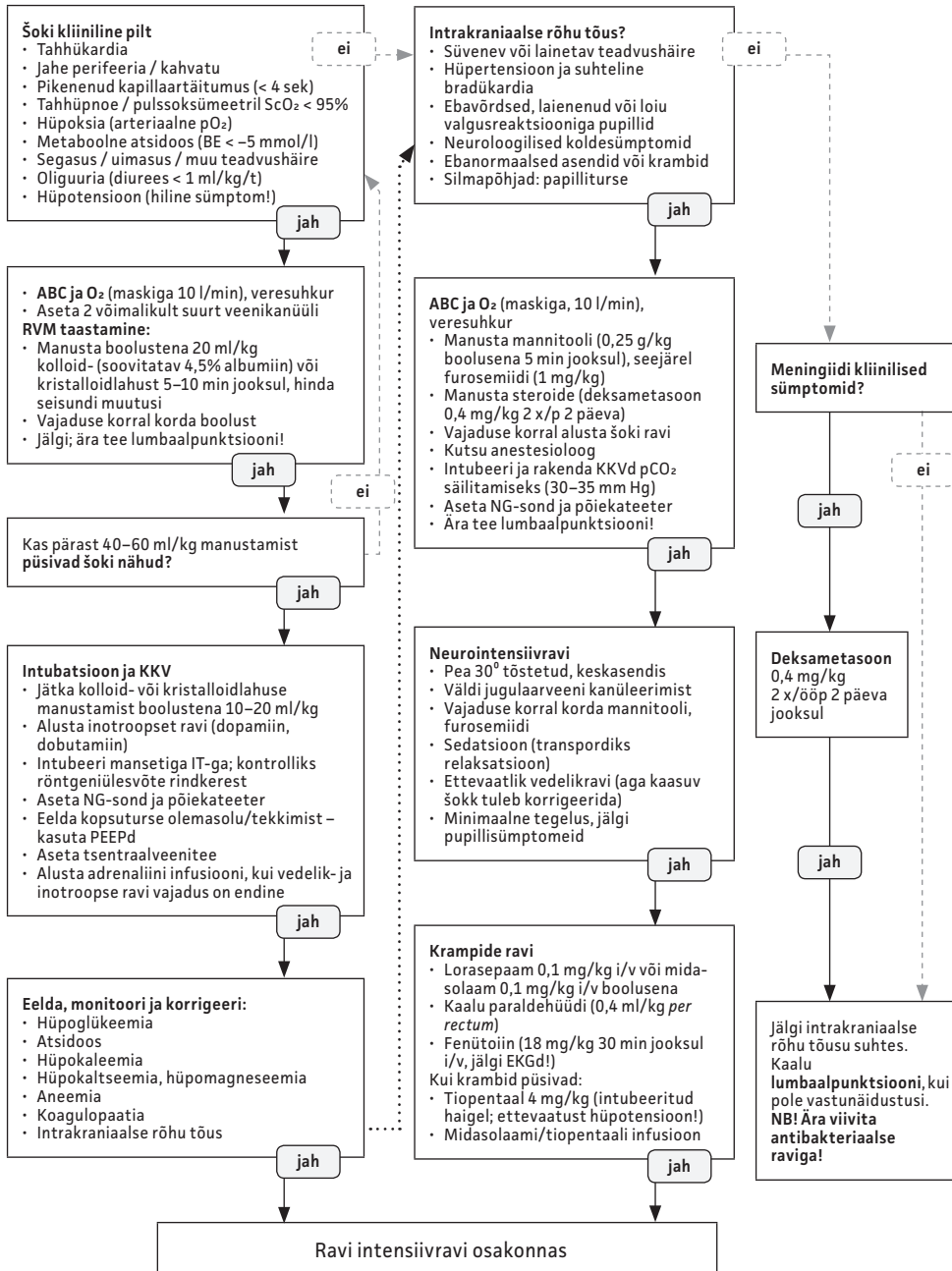
Manusta 0,2 ml/kg 50% MgSO₄ 30 min jooksul i/v (max 10 ml).

Profülaktiline antibakteriaalne ravi kodakondsetele (vali 1 kolmest alternatiivist):

Vanuserühm	< 1 a	1–12 a	> 12 a
1) rifampitsiin (2 korda päevas 2 päeva jooksul, mg/kg)	5	10	á 600 mg
2) tseftriaksoon (ühekordne annus i/m, mg)	125	125	250
3) tsiprofloksasiin (ühekordne annus p/o, mg)	mitte kasutada < 2 a lastel ja rasedatel	250	500

* Tõlgitud Meningiiduuringute Fondi (*Meningitis Research Foundation*) kodulehelt www.meningitis.com.

Joonis 2. Meningokoktseemiaga lapse ravi algoritm.*



* Tõlgitud Meningiidiuuringute Fondi (Meningitis Research Foundation) kodulehelt www.meningitis.com.
 IT – intubatsioonitoru, NG-sond – nasogastraalsond, RVM – ringleva vere maht, PEEP – positive end-expiratory pressure, positiivne lõppekspiratsioon rõhk, KKV – kopsude kunstlik ventilatsioon, ScO2 – hemoglobiini küllastatus hapnikuga (saturatsioon)

Kui agressiivse vedelikraviga haige seisundit stabiliseerida ei õnnestu, on näidustatud **vasoaktiivne ravi**, mida raske hemodünaamika häire korral tuleks alustada üsna kiiresti pärast esmase infusioonravi alustamist (vt jn 1 ja 2). Lastel soovitatakse esmavalikuks dopamiini või dobutamiini (kuna raske sepsise korral on enamasti tegemist väikse südame-minutimahuga), millele vajaduse korral võib lisada adrenaliini infusiooni (vt jn 1 ja 2). Täiskasvanutel on vasoaktiivse ravi esmavalikuks dopamiin või noradrenaliin, millele väikse südame-minutimahu korral lisatakse dobutamiin (14).

Glükokortikoidhormoonid. Vasoaktiivset ravi vajava septilise šoki korral on täiskasvanutel hüdrokortisooni manustamine (200–300 mg/p 3–4 annuse või infusioonina) vähendanud nende haigete suremust, kellele AKTH stimulatsiooni testi alusel (AKTH manustamise järel ei suurene kortisooli tase 30–60 min möödudes > 9 mcg/dl) esineb suhteline neerupealiste puudulikkus (14). Lastel selliseid uuringuid tehtud ei ole, kuid on näidatud, et refraktaarse (s.o inotroopse ravi suhtes resistentse) septilise šoki korral on sagedamini tegemist neerupealiste puuduliku vastusega stressile, samuti on neerupealiste hemorraagia meningokokk-sepsise korral suhteliselt sageli esinev tüsistus (16). Lastele soovitatakse hüdrokortisooni manustada (1 mg/kg 6 tunni järel), kui vaatamata suurtes annustes inotroopsele ravile ei õnnestu hemodünaamikat stabiliseerida (5).

Deksametasoonravi ei ole meningokokkilise meningiidi korral positiivset efekti andnud, vaatamata sellele et see on osutunud efektiivseks *Haemophilus*'e ja pneumokokkilisest meningiidist tingitud kuulmislanguuse ning suremuse vähendamisel (17).

Trahhea intubatsiooni ja juhitava hingamise kasuks tuleks otsustada kohe, kui on tegemist kas üliraske seisundi, püsiva hüpoventilatsiooni, sügava teadvushäire või suurenenud hingamistööga (15). Hüpokseemia ja laktatsidoosist tingitud suurenenud hingamistöö võib põhjustada südame minutimahu olulist ümberjaotumist diafragmat

läbiva verehulga suurenemisega kuni 10 korda (kuni 1/4-ni südame minutimahust!), mis vereringe puudulikkuse tingimustes omakorda süvendab teiste elundite hüpoperfusiooni (18). Juhitavat hingamist koos PEEP-rõhu rakendamisega soovitatakse ka haigetele, kel hingamispuudulikkust pole, kuid kellel pärast kiiret 40–60 ml/kg infusiooni ei ole šoki nähud möödunud ning endiselt püsib kopsuturse tekkimise oht (5).

Intrakraniaalse rõhu tõusu korral on näidustatud normoventilatsiooni tagamiseks haige viimine juhitava hingamisele. Vedeliku piiramisega peaks olema väga ettevaatlik, kuna šoki korral tuleb prioriteetseks pidada ringleva veremahu ja elundiperfusiooni taastamist. Raske intrakraniaalse rõhu tõusu korral on näidustatud mannitooli infusioon (vt jn 2) koos järgneva ettevaatliku diureetilise raviga (nt furosemiid). Krambisündroom tuleks kupeerida, lähtudes kehtivast raviskeemist (vt jn 2).

Hüübimishäirete korrigeerimiseks on näidustatud värskest külmutatud plasma ülekannet. Vaatamata meningokokk-sepsise haigetel sageli esinevatele väga väikestele proteiin C väärtustele ei ole aktiveeritud proteiin C preparaatide (drotrecogin alfa, Xigris®) ülekannet näidustatud, kuna see ei mõjuta oluliselt ravitulemust ja võib olla seotud suurema hemorraagiliste tüsistuste esinemissagedusega, eriti alla 60 päeva vanustel imikutel (10). Varasematel aastatel välja pakutud vere- või plasmavahetust koagulopaatia kiireks korrigeerimiseks lastel ruutinselt ei kasutata (19).

PROFÜLAKTIKA

Kokkupuutejärgne profülaktika. Risk lähikontaktsete haigestumiseks invasiivsesse meningokokkilisse infektsiooni on 500–800 korda suurem kui mittekontaktsetel. Kuna meningokokkid hävivad väliskeskkonnas kiiresti, rakendatakse **kemoprofülaktilikat** vaid isikutele, kes on tihedalt kokku puutunud haige respiratoorse sekreediga (nt suudlemine, hambaharja ja toidunõude jagamine), käinud 7 päeva jooksul enne

haigusjuhu ilmnemist samas lastesõime- või lasteaiarühmas või elavad haigega ühes leibkonnas. Samuti on kemoprofülaktika näidustatud inimestele, kes on lennureisil istunud haigestunu kõrval vähemalt 8 tundi. Meditsiinipersonalist vajavad profülaktikat vaid need, kes on teinud haigestunule suust suhu hingamist, intubeerinud või aspireerinud haiget enne antibakteriaalse ravi alustamist.

Kemoprofülaktikat tuleb alustada 24 tunni jooksul pärast meningokokilise infektsiooni diagnoosimist. Kuna profülaktika alustamine ei sõltu külvide tulemustest, pole nende võtmine enne profülaktika alustamist ninaneelust vajalik.

Profülaktikaks kasutatakse rifampiini < 1 kuu vanustele suu kaudu 5 mg/kg ja > 1 kuu vanustele 10 mg/kg 12 tunni järel 2 päeva jooksul või tseftriaksooni < 15 aasta vanustele 125 mg ja > 15 aasta vanustele 250 mg ühekordse intarmuskulaarse süstena või tsiprofloksatsiini > 18aastastele suu kaudu 500 mg ühekordse annusena (20).

Meningokokilise infektsiooni puhangu (üle 3 juhu) korral soovitatakse lisaks kemoprofülaktikale ka **vaktsineerimist**. Eelistatuimaks vaktsiiniks täiskasvanutele ja > 2 aasta vanustele lastele on neljavalentne meningokoki konjugeeritud vaktsiin, kuid kasutada võib ka tetravalentset polüsahhariidset vaktsiini.

Kokkuapte-eelne profülaktika. Esimesed vaktsiinid meningokokilise infektsiooni vältimiseks võeti kasutusele 1970.–80. aastatel Ameerika Ühendriikides; need vaktsiinid on ka praegu saadaval. Tegemist oli kahe- ja neljavalentsete polüsahhariidsete vaktsiinidega (MPV), mis antigeeni- na sisaldasid vastavalt A ja C või A, C, Y ja W-135 serogrupi kihnu polüsahhariidi. Nende vaktsiinide puuduseks on ebaefektiivsus < 2 aasta vanustel lastel, kaitse suhteliselt lühiajaline (3–5 aastat) kestus ning nõrgenenud immunoloogiline vastus korduvate manustamiste järel. Samuti ei mõjuta MPVd meningokoki kandlust ninaneelus. Vaatamata nendele puudustele on neid edu-

kalt kasutatud epideemiate korral Aafrikas ja meningokokilise infektsiooni riskirühma kuuluvatel isikutel (ühiselamutes elavad esimeste kursuste üliõpilased; mikrobioloogid, kes rutiinselt tegelevad meningokoki tüvedega; sõjaväelased ja isikud, kes elavad või reisivad piirkondades, kus meningokokiline infektsioon kulgeb endeemiliselt või epideemiliselt; ning isikud, kellel esineb funktsionaalne või anatoomiline asplenia või komplemendi kaskaadi lõpposa komponentide puudulikkus).

Meningokokilise infektsiooni profülaktikas lastel oli murranguliseks konjugeeritud vaktsiinide (vaktsiinid, kus kihnu polüsahhariidid on konjugeeritud difteeria toksoidiga) kasutuselevõtt. Viimaste eeliseks polüsahhariidse vaktsiini ees on efektiivsus < 2 aasta vanustele lastele, pikaajalisem kaitse ja kandluse vähenemise tõttu tekitaja leviku vähenemine keskkonnas (3).

Praeguseks on litsentseeritud mitmeid konjugeeritud vaktsiine. Inglismaal on vaktsineerimiskalendrisse lisatud monovalentne konjugeeritud C-serogrupi-vastane vaktsiin (MenC), mida kasutatakse < 1-aastastel lastel. Kuna enamikus Euroopa riikides on < 1-aastaste laste haigestumus väike, vaktsineeritakse MenC vaktsiiniga imikuid ja teismelisi ainult nendes riikides (Inglismaa, Iirimaa, Island, Hispaania jt), kus C-serogrupp moodustas 30% ja enam laboratoorselt kinnitatud meningokokilisest haigestumisest (21).

Meningokoki neljavalentne polüsahhariidne konjugeeritud vaktsiin (MCV4), mis sisaldab A, C, Y ja W-135 kihnu polüsahhariidi, litsentseeriti USA-s 2005. aastal ja seda soovitatakse > 2 aasta vanustele riskirühma kuuluvatele isikutele, rutiinselt kõigile 11–12 aasta vanustele lastele ning 13–18 aasta vanustele vaktsineerimata noorukitele (22–25).

Hiljuti litsentseeriti kahevalentne A- ja C-serogrupi vastane konjugeeritud vaktsiin (MenA/C vaktsiin), mille efektiivsus A-serotüübi vastu on kahjuks jäänud suhteliselt väikseks. Eestis on registreeritud kaks vakt-

siini *Neisvac-C* (konjugeeritud C-serogrupi-vastane vaktsiin) ning A- ja C-serogrupi vastane polüsahhariidvaktsiin.

Käimas on III faasi uuringud konjugeeritud 9-valentse *S. pneumoniae*/MenC kombineeritud vaktsiini kasutamiseks lastel ja I faasi uuringud konjugeeritud monovalentse A-serotüübi-vastase vaktsiini kasutamiseks arengumaades, eelkõige nn meningiidivöö piirkonnas Aafrikas. Toimub ka mitmeid kliinilisi uuringuid B-serogrupi-vastaste vaktsiinidega. Kuna B-serogrupi kihnu polüsahhariid on madala immunogeensusega, on antigeenina kasutusel tüvespet-

siifilised välismembraani proteiinid PorA ja PorB (OMP või OMV – *outer membrane vesicle*) (21).

Lõpetuseks peab tõdema, et tõhus ja universaalne vaktsiin, mis kaitseks kõigi invasiivset infektsiooni põhjustavate meningokoki serotüüpide vastu, praegu puudub. Seoses meningokoki genoomi sekveneerimisega on avastatud üle 28 immunoloogilise potentsiaaliga valgu, mida tulevikus oleks võimalik kasutada uute efektiivsete meningokokivastaste vaktsiinide loomisel.

irja.lutsar@ut.ee

KIRJANDUS

1. Trotter C, Chandra M, Cano R, et al. A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31(1):27–36.
2. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31(1):52–63.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007;369:2196–210.
4. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis in septicemia. *Arch Dis Child* 2003;88:601–7.
5. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child* 2003;88:608–14.
6. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836–43.
7. Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006;332:339–45.
8. Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA, et al. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol* 1996;45(1):16–20.
9. Bronska E, Kalmusova J, Dzupova O, et al. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):137–41.
10. Nadel S, Kroll S. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:71–83.
11. Hahne S, Charlett A, Purcell B, et al. Effectiveness of antibiotics given before admissions in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ* 2006;332:1299–303.
12. Lutsar I, Gontmacher A, Närska M, et al. Five days of antibacterial therapy for bacterial meningitis in children? *Infection* 1995;23(2):113–8.
13. Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, et al. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child* 2007;92:283–6.
14. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Int Care Med* 2004;30:536–55.
15. Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365–78.
16. van Woensel JB, Biezeveld MH, Alders AM, et al. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. *J Infect Dis* 2001;184:1532–7.
17. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347(20):1549–56.
18. Russell RR, Morley SL, Latifi A, et al. Tracheal intubation in meningococcal disease and septic shock. *Arch Dis Child* 2008;93:181.
19. Churchwell KB, McManys ML, Kent P, et al. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995;10:171–7.
20. Red Book®:2006 Report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p.455–7.
21. Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, et al. A review of vaccine research development: meningococcal disease. *Vaccine* 2006;24:4693–700.
22. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:102–7.
23. Prevention and control of meningococcal disease. *MMWR* 2005;54(RR07):1–21.
24. Revised recommendations of the Advisory Committee on immunization practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR* 2007;56(31):794–5.
25. Recommendation from the Advisory Committee on immunization practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR* 2007;56(48):1265–6.

SUMMARY

Meningococcal infection in children and adults

Neisseria meningitidis is a human pathogen that is a causative agent of bacterial meningitis and fulminant meningococcal sepsis. Although advances have been made in understanding the pathophysiology, management and prevention of meningococcal infection, it still remains a devastating disease for which early recognition and introduction of effective antibacterial and intensive care is crucial. In

this article the epidemiology, approaches to diagnosis, treatment, and prophylactic measures are discussed and guidance for evidence based therapeutic measures and chemoprophylaxis is given. Development and introduction into practice of new meningococcal vaccines that would be effective against all common meningococcal serogroups will present a crucial challenge.