

PIONEERING DIAGNOSTICS



Оптимизация алгоритма диагностики менингитов в Ставропольской краевой клинической больнице». Отработка подходов.

Информация для врачей и сотрудников лабораторной службы





Лабораторной службе СККБ с
июля 2020 г. доступна для
использования **новая экспрес-**
технология диагностики
менингитов.





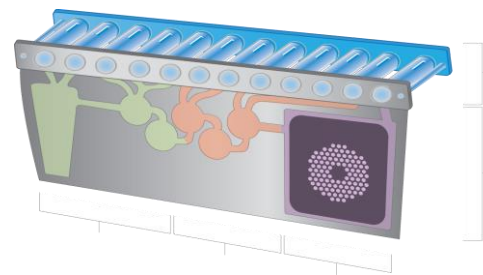
ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ



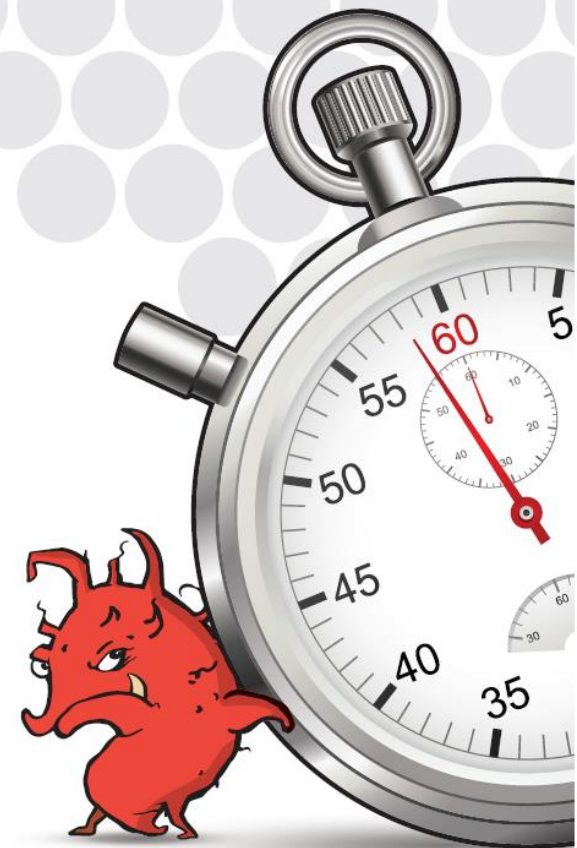
Технология представлена **анализатором для проведения ПЦР и наборами реагентов** для выявления потенциальных возбудителей менингита.



Анализатор FilmArray 2.0



**Панель для диагностики менингитов
BioFire® FilmArray®
Meningitis/ Encephalitis Panel**





ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ BIOFIRE® FILMARRAY®



1 Тест. 14 Мишеней. ~ 1 Час

БАКТЕРИИ



Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae

ВИРУСЫ



Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus (EV)
Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1)
Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2)
Human Herpesvirus 6 (HHV-6)
Human Parechovirus (HPeV)
Varicella Zoster Virus (VZV)

ГРИБЫ



Cryptococcus neoformans/gattii



ТИП И ОБЪЕМ ОБРАЗЦА:

200 мкл ликвора
(люмбальная пункция)
без центрифугирования

94.2%

Общая чувствительность



На основании
1560 тестов CMЖ

99.8%

Общая специфичность





КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ **BIOFIRE® FILMARRAY®**



Панель BioFire ME детектирует **14** наиболее распространенных патогенов, вызывающих внебольничный менингит и энцефалит **В течение 1 часа.**

Результаты могут быть получены на ранних этапах, что позволяет быстрее назначить целевую терапию в случае если диагноз на менингит/энцефалит установлен, либо оперативно скорректировать таковую для пациентов с отрицательными результатами и низким риском развития менингита и энцефалита.



ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕХНОЛОГИИ **BIOFIRE**[®] **FILMARRAY**[®]



Сокращение времени выдачи результатов



Повышение диагностической эффективности



Контроль необоснованных назначений антибиотиков



Сокращение длительности госпитализации



Повышение экономической эффективности



КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МЕНИНГИТА ПРИ ПОМОЩИ ПАНЕЛИ BIOFIRE FILMARRAY



Признак	Характеристика	Сила*
Лихорадка	Т 38,5-40°C и выше, постоянная, не снижается анальгетиками	A
Экзантема	Геморрагическая сыпь (от петехий до крупных геморрагий звездчатой формы).	A
Клинические проявления ИТШ	Холодные конечности, акроцианоз, снижение АД, тахикардия, тахипноэ, олигоанурия	A
Синдром поражения рото- и носоглотки	Носовое дыхание затруднено, появляются скудные выделения из носа, першение в горле. При осмотре находят отек, гиперемию слизистой оболочки и гиперплазию лимфоидных фолликул задней стенки глотки, там же - слизисто-гнойное отделяемое.	B
Менингеальный синдром	Сильная головная боль, тошнота, рвота, гиперестезия кожных покровов, ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского, «менингеальная поза» (при выраженной ВЧГ). У грудных детей отмечается напряжённость, выбухание и усиленная пульсация большого родничка.	C
Синдром менингоэнцефалита	Нарушение сознания, двигательное возбуждение в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой, фокальные и генерализованные судороги.	C

**Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой*



КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МЕНИНГИТА ПРИ ПОМОЩИ ПАНЕЛИ BIOFIRE FILMARRAY (ПРОДОЛЖЕНИЕ)



Признак	Характеристика	Сила*
Изменение спинномозговой жидкости	Повышение ликворного давления, изменение цвета, помутнение, повышение уровня белка, лактата, нейтрофильный плеоцитоз, снижение уровня глюкозы и pH.	С
Общемозговой синдром	Нарушение сознания, психомоторное возбуждение, дезориентацией в пространстве и времени, судороги и т.д.	Д
Изменение в периферической крови	Высокий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево/ лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ	В
Синдром поражения суставов	Артрит (синовит), полиартрит (чаще серозный).	С
Синдром воспаления сосудистой оболочки глаз	В сосудах сетчатки или увеального тракта образуется воспалительный очаг с фибринозно-гнойной инфильтрацией в стекловидном теле.	С
Синдром кардита	Возможны одышка, цианоз; в лёгких нередко выслушиваются сухие, а иногда влажные хрипы, ослабленное дыхание.	Д

**Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой*



ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА



ПО анализатора в автоматическом режиме сформирует отчет

По каждому из 14-ти возбудителей в отчете будет представлен результат в формате:

- «Не обнаружен» (Not detected) – если возбудитель не выявлен
- «Обнаружен» (Detected) – если возбудитель выявлен

FilmArray		Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD		BIO FIRE	
				www.BioFireDx.com	
Run Summary					
Sample ID:		HHV6DNA15C3		Run Date: 18 May 2015	
Detected:		Human herpesvirus 6		6:34 PM	
				Controls: Passed	
WARNING: The FilmArray ME Panel does not distinguish between latent and active CMV and HHV-6 infections. Detection of these viruses may indicate primary infection, secondary reactivation, or the presence of latent virus. Results should always be interpreted in conjunction with other clinical, laboratory, and epidemiological information.					
Result Summary					
Bacteria					
Not Detected		<i>Escherichia coli</i> K1			
Not Detected		<i>Haemophilus influenzae</i>			
Not Detected		<i>Listeria monocytogenes</i>			
Not Detected		<i>Neisseria meningitidis</i>			
Not Detected		<i>Streptococcus agalactiae</i>			
Not Detected		<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Viruses					
Not Detected		Cytomegalovirus			
Not Detected		Enterovirus			
Not Detected		Herpes simplex virus 1			
Not Detected		Herpes simplex virus 2			
✓ Detected		Human herpesvirus 6			
Not Detected		Human parechovirus			
Not Detected		Varicella zoster virus			
Yeast					
Not Detected		<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>			
Run Details					
Pouch:		ME Panel v1.4		Protocol: CSF v3.0	
Run Status:		Completed		Operator: Seth Lilavivat (sethl)	
Serial No.:		02549847		Instrument: FA4014	
Lot No.:		200415			



ПАМЯТКА ДЛЯ ЛАБОРАТОРИИ



Тип биоматериала для анализа	СМЖ
Способы взятия и подготовки материала	Люмбальная пункция Нативная проба СМЖ без центрифугирования
Объем образца	200 мкл
Условия и сроки хранения материала после взятия	1 день при комнатной t°C 7 дней при +4-6 t°C
Ограничения для сложных проб	Нет ограничений для проб СМЖ с повышенной мутностью, с примесью крови, патологическим цветом и т.п.

Крайне важно отбор пробы для исследования **на ПЦР** из общего объема образца СМЖ **осуществлять в первую очередь с соблюдением принципов стерильности** (как для микробиологического посева) во избежание контаминации пробы и получения ложноположительных результатов.

PIONEERING DIAGNOSTICS



ЗАЧЕМ ЭТО ВСЕ?





Менингит и энцефалит - это заболевания с высоким уровнем смертности и неспецифической клинической картиной. Из-за риска неблагоприятных исходов в большинстве случаев врачами принимается решение о госпитализации пациентов и назначении антимикробных препаратов без имеющихся диагностических оснований до тех пор, пока не будут получены результаты лабораторных анализов.



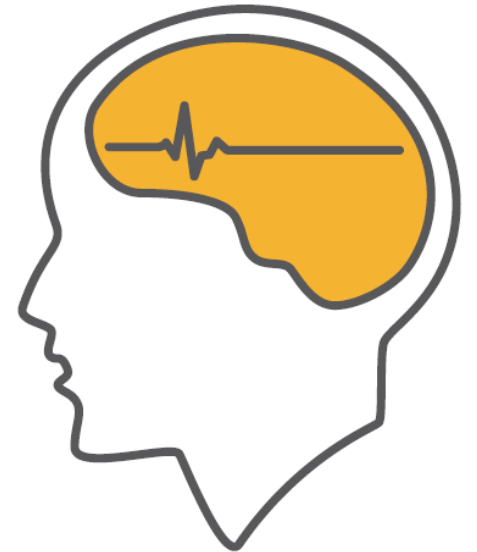
ПРОБЛЕМАТИКА (2)



24-48
hrs

Бактериальные менингиты могут привести к летальному исходу в течение 24-48 часов.*

Эффективность проводимой терапии напрямую зависит от скорости идентификации патогена бактериальной, вирусной или грибковой природы.



**ВОЗ: Менингококковый менингит. Информационный лист. 19 февраля 2018
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>*



Сложность терапии

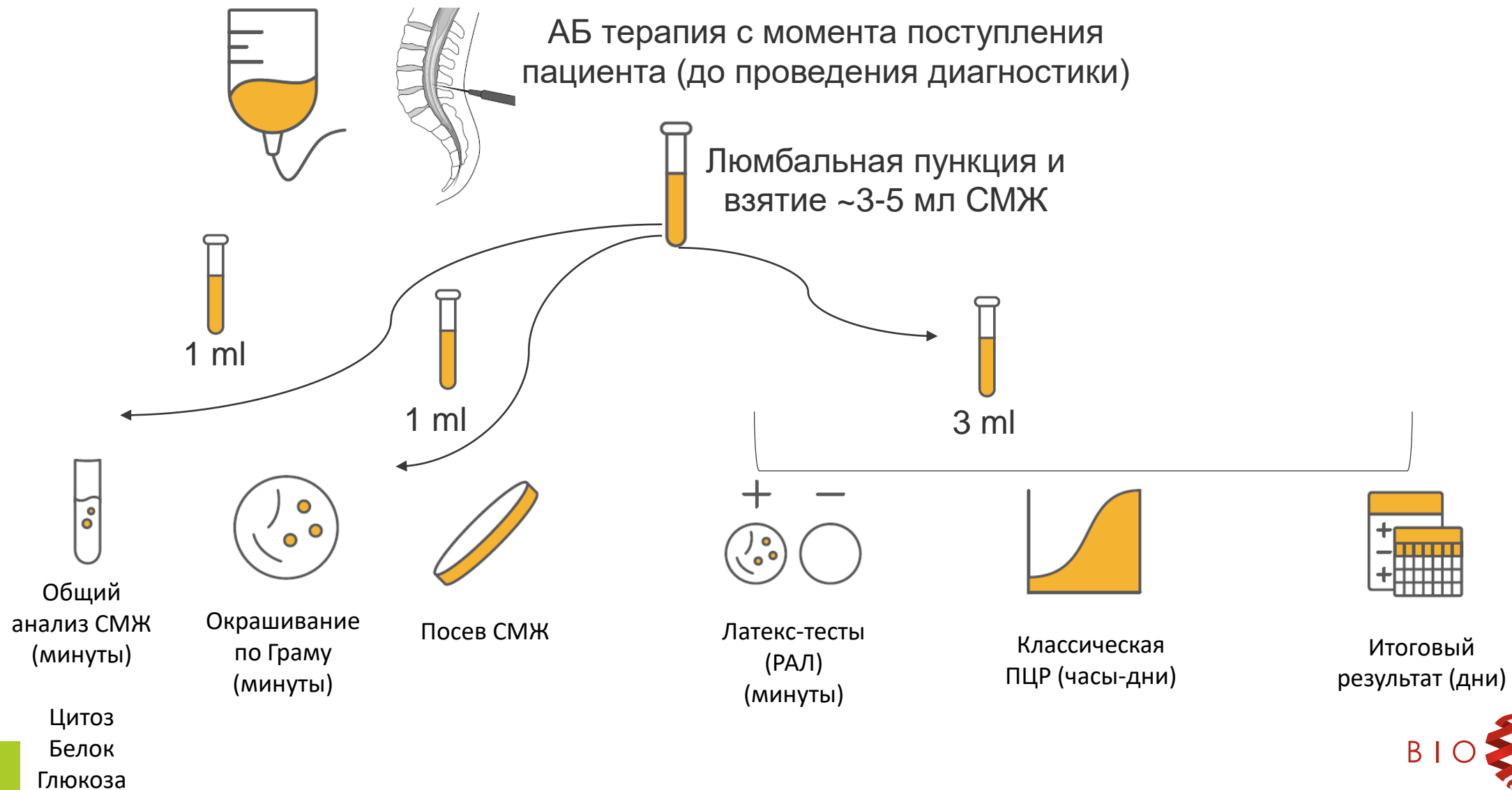
Рекомендации по проведению эмпирической терапии и тяжесть состояния пациента обуславливают длительную госпитализацию и назначение антибиотиков в отсутствии четких показаний*



*D. van de Beek, et al. ESCMID рекомендации: диагностика и терапия бактериальных менингитов. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22 Suppl 3:S37-S62.



СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ. ОБЩИЙ ПРИНЦИП





Низкая диагностическая эффективность методов культивирования



Назначение антибиотиков до взятия люмбальной пункции



Снижение диагностической эффективности посева СМЖ



Чувствительность культивирования

~60% - 80%*

Назначение АБ уменьшает диагностические возможности культивирования проб СМЖ.

Для пациентов, получающих АБ-терапию до взятия люмбальной пункции, ПЦР-диагностика может быть более эффективной.

**D. van de Beek, et al. ESCMID рекомендации: диагностика и терапия бактериальных менингитов. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22 Suppl 3:S37-S62.*



Экономический ущерб

В ожидании результатов лабораторных исследований терапия пациентов с подозрением на менингит осуществляется эмпирически.

Это может повышать расходы ЛПУ ввиду удлинения сроков госпитализации и необоснованных назначений антимикробных препаратов.*



*D. van de Beek, et al. ESCMID рекомендации: диагностика и терапия бактериальных менингитов. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May; 22 Suppl 3:S37-S62.



РАСХОДЫ НА ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИТАМИ (ПРИМЕР)



Прямые расходы на ведение взрослых пациентов с менингитами в Великобритании*

Вирусные менингиты



Средние расходы на пациента

Бактериальные менингиты



79% затрат связаны с госпитализацией

Экономический ущерб может быть снижен посредством использования экспресс-диагностики и сокращения необоснованных терапевтических процедур



Средняя продолжительность госпитализации пациентов с энтеровирусным менингитом

*McGill F, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18: 992–1003. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30245-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30245-7)





ЭТИОЛОГИЯ МЕНИНГИТОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ (ВЗРОСЛЫЕ)



Многоцентровое проспективное когортное исследование*

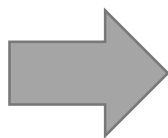


42
лпу



1126

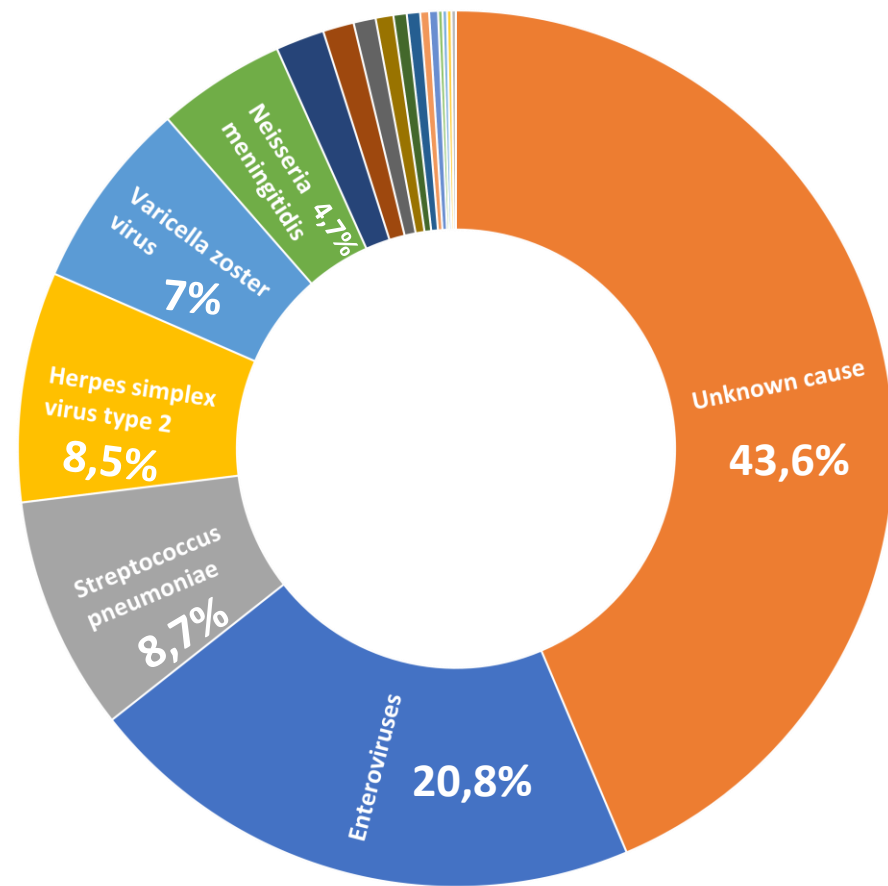
пациентов
включены в выборку



638

пациентов
с установленным
диагнозом Менингит

Вирусы – основной этиологический фактор менингитов у взрослых в Великобритании



*McGill F, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18: 992–1003. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30245-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30245-7)





ПЛЕОЦИТОЗ. НАДЕЖНОСТЬ КРИТЕРИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГИТА?



Характеристики СМЖ при разных видах менингита

Условия	Прозрачность	Лейкоциты	Белок (г/л)	Глюкоза (ммоль/л)
Здоровый	Прозрачная, безцветная	<5 на мкл (в основном лимфоциты)	0.15-0.45	2.5-4.4
Острый гнойный менингит	Мутная или с гноем	Повышен (>1000 на мкл); в основном нейтрофилы	Повышен 0.5-15	Понижен <2.2
Туберкулезный менингит	Прозрачная или мутноватая	Повышен (100-600 на мкл); в основном лимфоциты, либо лимфоциты + нейтрофилы	Повышен 0.45-3	Понижен 0.6-2.5
Вирусный менингит	Прозрачная или мутноватая	Повышен (6-300 мкл), Лимфоциты	Повышен	Норма

Клинические проявления и результаты лабораторных тестов могут быть неоднозначными





ПЛЕОЦИТОЗ. НАДЕЖНОСТЬ КРИТЕРИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГИТА



у **390**
пациентов



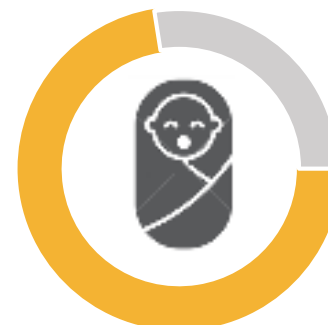
Отсутствие плеоцитоза при
энтеровирусном менингите

дети



16-18%

новорожденные



68-77%

- Исследование демонстрирует высокую долю детей с энтеровирусным менингитом без плеоцитоза СМЖ и выявляет ряд клинических факторов, связанных с отсутствием плеоцитоза.
- А также делает предположение, что выявляемость энтеровируса при ПЦР диагностике будет выше ожидаемой выявляемости, основанной на оценке плеоцитоза, особенно у детей



WBC В СМЖ. НАДЕЖНОСТЬ КРИТЕРИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГИТА



Свыше 30% случаев было бы пропущено в случае использования критерия WBC = 5 клеток/мкл

Патоген (Выявлен при помощи FilmArray)	WBC конц.	Медиана	≤ 5 cells	≤ 10 cells
	Диапазон			
<i>Cryptococcus spp.</i> (3)	18-100	37	0 (0%)	0 (0%)
<i>E. coli</i> (2)	11 -2 000	NA	0 (0%)	0 (0%)
<i>H. influenzae</i> (2)	1255-1485	NA	0 (0%)	0 (0%)
<i>S. agalactiae</i> (0)	NA	NA	NA	NA
<i>S. pneumoniae</i> (9)	101-7250	1518	0 (0%)	0 (0%)
CMV(4)	2-615	39	2 (50%)	2 (50%)
Enterovirus (49)	0-1779	34	15 (31%)	17 (35%)
HSV-1 (2)	137-878	NA	0 (0%)	0 (0%)
HSV-2 (11)	1-540	255	1 (9%)	1 (9%)
HHV-6 (19)	0-42	3	14 (74%)	16 (84%)
HPeV (12)	0-20	4,5	6 (50%)	10 (83%)
VZV (6)	0-426	181	1 (17%)	1 (17%)
Total Positives (119)	0-7250	30,5	37 (31%)	44 (37%)

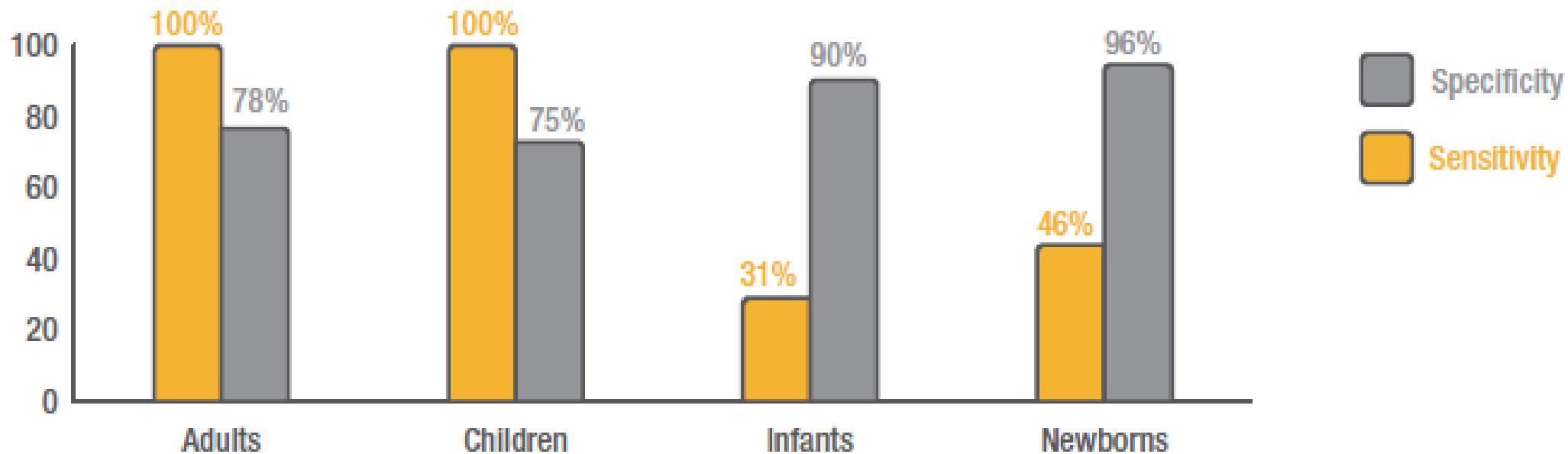




ОГРАНИЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КРИТЕРИЯ ЦИТОЗА В СМЖ У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ



Корреляция результатов тестирования при помощи МЕ-панели BioFire и оценки цитоза в СМЖ



- Определение концентрации клеток в СМЖ обладает низкой чувствительностью у маленьких детей и новорожденных и составляет 31 и 46%, соответственно (в сравнении с результатами МЕ-панели FilmArray)
- Возраст всех пациентов с отсутствием цитоза в СМЖ составлял менее 7 месяцев



МЕНИНГИТ И ПАРЭХОВИРУСЫ



Ретроспективное исследование

7
детей



Средний возраст



Лихорадка



100%

Неврологическая
симптоматика



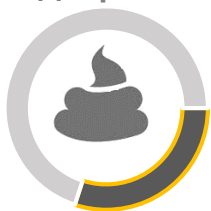
100%

Сыпь



60%

Диарея



30%

Анализ СМЖ



Норма по
WBC, белку и
глюкозе

Анализ крови



Норма по WBC b
нейтрофилам,
CRP < 10 мг/л у
90% детей

Посев СМЖ



Отсутствие роста во всех образцах

Посев крови



Диагноз:

СЕПСИС

неясной этиологии



100%

IV Антибиотики



45%

IV Противовирусные



FilmArray®
Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD
BIO FIRE
www.BioFireDx.com

Run Summary	
Sample ID: 14067-0295	Run Date: 21 Jun 201 1:47 PM
Detected: Human parechovirus	Controls: Passed

ВЫВОДЫ

- У детей с клиническими проявлениями менингита без плеоцитоза и повышения CRP этиологическим агентом может выступать парэховирус
- ME-панель BioFire может сократить необоснованное назначение антибиотиков, противовирусных препаратов и продолжительность госпитализации





ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ



“Наше исследование показало, что энтеровирусный менингит может иметь место в течение всего года, независимо от сезона. Поэтому использование технологии FilmArray в диагностическом алгоритме для маленьких детей имеет весомые преимущества.”

(Lumley et al., Journal of Infection 2018)

“Диагностика по плеоцитозу или иным традиционным критериям в отсутствии возможности использования технологии FA-M/E существенно снизили бы диагностическую эффективность.”

(Fahit M et al. P1550 ECCMID 2019)



PIONEERING DIAGNOSTICS