

Тема лекции:

**МЕНИНГОКОККОВАЯ
ИНФЕКЦИЯ**

ЛЕКТОР: *доцент кафедры инфекционных
болезней СОГМА, кандидат медицинских
наук*

ГИПАЕВА ГАЛИНА РАШИДОВНА

Менингококковая инфекция — острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется лихорадкой, интоксикацией, геморрагической сыпью и гнойным воспалением оболочек мозга.

- **Возбудитель — менингококк *Neisseria meningitidis*, рода *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*. Это бобовидный кокк, располагающийся попарно (диплококк).**
- **В мазках СМЖ у больных менингококковым менингитом он локализуется преимущественно внутриклеточно в цитоплазме полиморфно-ядерных нейтрофилов.**
- **Аналогично он расположен и в мазках крови, но при фульминантных формах менингококкемии — преимущественно внеклеточно.**
- **Менингококк грамотрицателен, имеет полисахаридную капсулу и выросты — пили.**
- **Менингококк малоустойчив в окружающей среде. При 55°C погибает через 5 мин, при 100°C — через 30с. Плохо переносит низкие температуры.**
- **Под действием дезинфектантов (0,01% раствор хлорамина, 1% фенола, 0,1% раствор пероксида водорода) менингококк погибает через 2–3 мин.**
- **В патологии человека наибольшую роль играют менингококки серогрупп А, В и С.**

Эпидемиология

- Резервуар и источник возбудителя — больной человек или бактерионоситель.
- Существуют три группы источников инфекции, различных по своей значимости:
 - носители менингококка,
 - больные менингококковым назофарингитом,
 - больные с генерализованной формой менингококковой инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

- **Входные ворота – слизистые оболочки носоглотки.**
- **Основной путь распространения возбудителя – гематогенный.**
- В патогенезе ведущим является ИТШ, который обусловлен массивной бактериемией и токсинемией → расстройства микроциркуляции → ДВС-синдром → глубокие метаболические расстройства (гипоксия, ацидоз и др.) → нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови.
- **При проникновении менингококка в мозговые оболочки → менингит → периваскулярное распространение в вещество мозга → энцефалит.**
- **Нарушение циркуляции ликвора → скопление экссудата в желудочках мозга → гидроцефалия у детей.**
- **Увеличение внутричерепного давления → смещение мозга вдоль церебральной оси → вклинение мозжечка в большое затылочное отверстие → сдавление продолговатого мозга → смерть от паралича дыхания.**

Таблица 1. Классификация менингитов в зависимости от характера изменений в цереброспинальной жидкости и этиологического фактора

Гнойные менингиты		Серозные менингиты	
Первичные	Вторичные	Первичные	Вторичные
Менингококковый, пневмококковый, менингит Пфейффера	<p>а) бактериальные: стафилококковый, стрептококковый, эшерихиозный, сальмонеллезный, протейный, клебсиеллезный, синегнойный, сибиреязвенный, пастереллезный, лептоспирозный, листериозный, микоплазменный, актинобактер-менингит и др.</p> <p>б) грибковые: кандидозный, аспергиллезный</p> <p>в) вызванные простейшими: амёбный, дизентерийно-амёбный, вызванный свободноживущей амёбой</p>	<p>а) вирусные: острый лимфоцитарный хорио-менингит, менингеальная форма клещевого энцефалита и японского энцефалита</p> <p>б) вызванные простейшими: токсоплазмозный</p>	<p>а) вирусные: паротитный, гриппозный, парагриппозный, аденовирусный, РС-менингит, полиовирусный, коревой, краснушный, энтеровирусный, ветряночный, герпетический</p> <p>б) бактериальные: лептоспирозный, орнитозный, листериозный, бруцеллезный, сифилитический, туберкулезный</p> <p>в) грибковые: бластомицозный, криптококковый</p>

Классификация и клиническая картина

Инкубационный период при генерализованных формах длится от 1 до 10, чаще 2–4 сут. Клиническая картина многообразна. Разработана отечественная классификация, приближённая к международной.

- Локализованные формы:

носительство;

менингококковый назофарингит.

- Генерализованные формы:

- менингококкемия:

острая неосложнённая,

острая осложнённая ИТШ (синдром Уотерхауса–Фридериксена),

хроническая;

- менингококковый менингит:

неосложнённый,

осложнённый ОНГМ с дислокацией,

менингоэнцефалит;

- сочетанная (смешанная форма):

неосложнённая,

осложнённая ИТШ,

осложнённая ОНГМ с дислокацией;

- Другие формы:

артрит,

иридоциклит,

пневмония,

эндокардит.

- **Менингококковое носительство** протекает бессимптомно, но при осмотре можно обнаружить картину острого фолликулярного фарингита.
- **Менингококковый назофарингит** — наиболее частое проявление менингококковой инфекции. Больные жалуются:
 - на затруднение носового дыхания,
 - скудные выделения из носа,
 - небольшой кашель,
 - боли в горле,
 - головную боль,
 - субфебрильную лихорадку до 4 суток.
- В более тяжёлых случаях температура 38,5–39,5°C, озноб, боли в мышцах и суставах.
- При осмотре — бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Слизистая оболочка передних отделов зева без патологических изменений. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, отёчна, часто видны наложения слизи. На 2–3-й день появляется гиперплазия лимфоидных фолликулов. Воспалительные изменения в носоглотке распространяются на заднюю часть носовых ходов и хоан, приводя к нарушению носового дыхания. Через несколько дней воспалительные изменения стихают, но гиперплазия фолликулов сохраняется до 2 нед.
- Изменения картины крови для назофарингита малохарактерны, в более тяжёлых случаях — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и увеличение СОЭ.

- **Менингококкемия** характеризуется сочетанием лихорадочно-интоксикационного синдрома с поражением кожных покровов и широким диапазоном тяжести течения.
- В типичных случаях начало внезапное или на фоне назофарингита. Появляются озноб, боли в пояснице, суставах, мышцах, головная боль, иногда рвота, резкая слабость, температура повышается в течение нескольких часов до 39°C и выше.
- Через 6–24ч после начала озноба появляется кардинальный симптом менингококкемии — полиморфная геморрагическая сыпь. Элементы сыпи имеют неправильную, часто звездчатую форму, размеры варьируют от петехий до крупных экхимозов диаметром 2–3 см и более.

- **Отличие геморрагической сыпи от других высыпаний в том, что она не изменяет свою окраску при надавливании (связано с нарушением кровообращения в зоне сыпи). Для проверки проводится тест с помощью стакана: элементы сыпи не бледнеют под давлением и остаются заметными при прижатии боковой поверхности стакана к коже.**



- **Фульминантная (молниеносная) менингококкемия.** Начало бурное, с потрясающего озноба. Характерен резко выраженный токсикоз с первых часов болезни, проявляющийся интенсивной головной болью и рвотой, головокружением, болями в пояснице, конечностях, суставах, тахикардией, одышкой. Температура в течение нескольких часов достигает 40°C и более.
- **Сыпь** появляется, как правило, в течение первых 12 ч после начала озноба. Элементы крупные, быстро некротизируются и приобретают багрово-синюшную окраску, локализуются не только в типичных местах, но и на лице, шее, животе, передней поверхности грудной клетки, причём в этих местах часто бывают обильнее.
- **Возможны геморрагические некрозы кончика носа, мочек ушей, гангрена ногтевых фаланг и даже кистей и стоп.**
- **Появлению сыпи предшествуют обильные кровоизлияния в конъюнктивы и склеры глаз, слизистые оболочки ротоглотки.**
- **На этом фоне развивается картина ИТШ.**



Ранняя фаза (1 степень) – компенсированный шок

- артериальная гипотензия может отсутствовать
- тахикардия, снижение пульсового давления, умеренная одышка
- **шоковый индекс до 0,7 - 1,0**
- признаки интоксикации: боли в мышцах, боли в животе без определенной локализации, сильная головная боль
- **нарушения со стороны центральной нервной системы: подавленность, чувство тревоги, или возбуждение, эйфория и двигательное беспокойство, гиперестезия кожи**
- **снижение темпа мочевыделения: менее 25 мл/ч**
- **бледность кожи, снижение кожной температуры (при высокой ректальной), цианоз губ и ногтей**
- **небольшая гипоксемия, гипокапния, компенсированный метаболический ацидоз, гиперкоагуляция**

Фаза выраженного шока (2 степень) – субкомпенсированный шок

- критически падает АД (ниже 90 мм рт.ст.)
- пульс частый (более 100 уд/мин), слабого наполнения
- шоковый индекс до 1,0 - 1,4
- состояние микроциркуляции, определяемое визуально: кожа холодная, влажная, нарастает цианоз
- дыхание частое
- заторможенность и апатия
- снижение диуреза
- нарастает гипоксемия, гипокапния, субкомпенсированный метаболический ацидоз

Фаза декомпенсированного шока (3 степень)

- дальнейшее падение АД, гипотермия
- тахикардия, глухость тонов сердца
- шоковый индекс около 1,5
- состояние микроциркуляции, определяемое визуально: разлитой цианоз
- появляются признаки полиорганной недостаточности: одышка, олигурия, иногда появляется желтуха
- аускультативно в легких жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы
- выраженная гипоксемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, гипокоагуляция, ↑ уровней креатинина и мочевины

Поздняя стадия шока (4 степень) рефрактерный, необратимый шок

- **шоковый индекс более 1,5**
- **общая гипотермия**
- **состояние микроциркуляции, определяемое визуально: кожа холодная, землистого оттенка, цианотичные пятна вокруг суставов**
- **усугубляются признаки полиорганной недостаточности: анурия, острая дыхательная недостаточность, непроизвольная дефекация, нарушения сознания (кома)**

- **Менингит**, также как и менингококкемия, начинается остро.
- Появляются познабливание, головная боль, температура в течение первых суток достигает $38,5-39,5^{\circ}\text{C}$. Головная боль быстро усиливается и к концу суток становится труднопереносимой, приобретает распирающий характер. Она обычно бывает диффузной, но может локализоваться преимущественно в лобно-теменной или затылочной области. Головная боль усиливается при резких движениях, под воздействием яркого света и громких звуков. Несколько позже присоединяется тошнота, а затем рвота, часто «фонтаном». Одновременно появляется гиперестезия кожи конечностей, живота.
- Во второй половине суток или на второй день болезни при осмотре чётко определяются менингеальные симптомы.



Симптом
Брудзинского



СИМПТОМ
Кернига



- С 3–4-го дня болезни больные (особенно дети) занимают вынужденную менингеальную позу: на боку с запрокинутой головой и поджатыми к туловищу ногами (поза «легавой собаки»).
- У детей раннего возраста первыми симптомами менингококкового менингита могут быть монотонный крик, отказ от еды, срыгивание, выбухание и прекращение пульсации родничка.



- Раньше всего отмечают повышение уровня глюкозы до 3,5–4,5 ммоль/л. В дальнейшем этот уровень падает, а на 3–4-й день глюкоза может не определяться.
- Затем в течение нескольких часов СМЖ приобретает гнойный характер, становится мутной, нейтрофилов содержит до 3–10 тыс. в 1 мкл (причём они составляют более 90% всех клеток), количество белка повышается до 1,5–6,0 г/л и более.
- Содержание лактата увеличивается до 10–25 ммоль/л. Становятся резко положительными осадочные пробы (Нонне-Апельта, Панди), рН СМЖ снижается до 7–7,1 (ацидоз).

Таблица 3. Клеточный состав ликвора при различных патологических состояниях

Клинические ситуации	Цитоз	Клетки
Норма	0 – 5	лф
бактериальный (гнойный) менингит	> 500	нф
криптококковый менингит	50 – 100	нф, лф
вирусный менингит	до 500	лф
туберкулезный менингит (острая стадия)	> 100	нф
энцефалит	до 500	лф
полиомиелит	до 500	лф
опухоль мозга	10 – 80	лф
ишемический инсульт	10 – 200	
геморрагический инсульт		клетки крови
нейросифилис	10 – 100	лф
рассеянный склероз	3 – 50	лф
туберкулезный менингит	50 – 500	лф

Примечание: лф – лимфоциты, нф – нейтрофилы

ДИАГНОСТИКА

- Клинический диагноз единичных случаев менингококкового назофарингита маловероятен в связи с отсутствием патогномичных симптомов и всегда требует бактериологического подтверждения, т.е. получения и типирования культуры менингококка из носоглоточной слизи.
- Из лабораторных способов диагностики наиболее значимы микробиологические методы, РЛА и ПЦР.
- Выделение культуры менингококка — наиболее достоверный метод, но его результаты зависят от многих факторов.
- Применение антибиотиков до забора СМЖ и крови уменьшает частоту высева в 2–3 раза.
- Важно доставить материал в лабораторию сразу после забора (без охлаждения).
- При использовании качественных питательных сред частота положительных результатов на практике составляет 30–60%.
- РЛА, применяемая для выявления антигена менингококка в СМЖ, увеличивает частоту положительных результатов до 45–70%.
- ПЦР позволяет подтвердить диагноз более чем у 90% больных, причём антибиотики не влияют на частоту положительных результатов.
- Получение культуры возбудителя позволяет определить его чувствительность к антимикробным препаратам.
- Иммунологическая диагностика (РПГА) имеет вспомогательное значение, так как антитела выявляются не ранее 3–5-го дня болезни. Достоверное значение имеет исследование парных сывороток крови, причём 4-кратное нарастание титров выявляется у 40–60% больных, а у детей в возрасте до трёх лет — не более чем у 20–30%.

Симптомы	Нозологическая форма		
	Инфекционный мононуклеоз	Менингококцемия	Аллергическая сыпь
Возбудитель	Epstein — Barr virus	<i>Neisseria meningitidis</i>	
Начало заболевания	Острое, повышение температуры тела, боль в горле	Острое, часто бурное, с повышением температуры тела, нарушением общего состояния	Острое — сыпь и кожный зуд
Время появления сыпи	2–5-й день болезни	1-й день болезни, первые часы болезни	1-й день болезни
Морфология сыпи	Полиморфная, чаще пятнисто-папулезная, бледная, иногда эфемерная	Пятнистая, пятнисто-папулезная, с геморрагическим и/или некротическим компонентом, неправильной звездчатой формы	Пятнисто-папулезная, эритематозная, яркая, зудящая
Размеры сыпи	Крупная, средней величины, мелкая	От мелких пятен до обширных кровоизлияний	Крупная и средней величины
Порядок высыпаний	Одномоментно		Одномоментно, с изменчивостью размеров, формы
Локализация сыпи	Без излюбленной локализации, чаще на туловище, руках	Ягодицы, бедра, реже — руки и лицо	На туловище и разгибательных поверхностях конечностей
Обратное развитие сыпи	Исчезает бесследно через несколько часов или 1–2 дня	Некрозы и рубцы в месте больших кровоизлияний	Через несколько часов или дней, иногда с пигментацией
Шелушение	Отсутствует		
Состояние ротоглотки	Увеличение миндалин с налетами в лакунах	Неяркая гиперемия задней стенки глотки после предшествующего назофарингита	Зев чистый
Реакция лимфатических узлов	Увеличение всех групп периферических лимфатических узлов	Отсутствует	
Температурная реакция	38–39 °С волнообразная, длительная, иногда субфебрилитет	Быстрый подъем до высоких цифр в первые часы болезни	Отсутствует, но может быть на фоне ОРВИ
Интоксикация	Умеренно выраженная	Выраженная	Не характерна
Изменения других органов и систем	Увеличение печени и селезенки, затрудненное носовое дыхание	Часто менингит, поражение надпочечников (ИТШ)	Не характерны, отек Квинке
Лабораторные данные	Лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, атипичные мононуклеары	Гиперлейкоцитоз и нейтрофилез, значительное повышение СОЭ	Редко — эозинофилия
Специфическая диагностика	ПЦР — обнаружение ДНК ВЭБ в крови	Бактериологическое и бактериоскопическое (грамтрицательные диплококки) исследования крови, ЦСЖ, мазков из носоглотки	

ЛЕЧЕНИЕ

- При назофарингите терапия симптоматическая. Если диагноз подтверждён бактериологически, применяют бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, хлорамфеникол, пефлоксацин в средних терапевтических дозах в течение 3 сут. Не следует использовать котримоксазол, аминогликозиды, к которым большинство ныне существующих штаммов менингококка устойчивы.
- Препаратом выбора для лечения генерализованных форм менингококковой инфекции остаётся бензилпенициллин, к которому чувствительны почти все штаммы менингококка, встречающиеся на территории РФ. Пенициллин назначают в суточной дозе 200–300 тыс. ЕД/кг, разовые дозы вводят с интервалом 3-4 ч.
- При внутривенном введении суточную дозу повышают до 300–400 тыс. ЕД/кг.
- При позднем поступлении, менингоэнцефалите целесообразно повысить дозу до 400–500 тыс. ЕД/кг.
- Высокоэффективен цефтриаксон, обладающий выраженной антимикробной активностью и удовлетворительным пассажем через ГЭБ. Взрослым его назначают в дозе 4 г однократно, детям — 100 мг/кг, но не более 4 г/сут. Эффективен также цефотаксим в дозе 200 мг/кг (не более 12 г/сут).
- Применяют также хлорамфеникол в дозе 80–100 мг/кг в сутки в 2–3 приёма, фторхинолоны.

- Антибиотики проникают в субарахноидальное пространство только при наличии воспалительного процесса, поэтому в период лечения возможны ситуации, когда концентрация этих препаратов может снижаться ниже терапевтической и бактерицидного эффекта достичь не удаётся. В этом плане пенициллин имеет преимущество в связи с очень низкой токсичностью, отсутствием нефротоксического и гепатотоксического действия, дозу можно увеличивать до 500 тыс. ЕД/кг и более.
- Длительность антимикробной терапии зависит от сроков санации СМЖ и составляет от 5 до 10 сут.
- Установлено, что при снижении цитоза ниже 100 в 1 мкл (а у детей в возрасте до года — ниже 50 в 1 мкл) и количестве нейтрофилов менее 30% при менингококковом менингите СМЖ стерильна.

- **Дезинтоксикационную терапию неосложнённых генерализованных форм болезни проводят по общим правилам.**
- **В патогенетической терапии важное место занимают анальгетики и седативные препараты.**
- **При менингококковом менингите главное направление патогенетической терапии — дегидратация, цель которой — уменьшить отёк мозга и внутричерепную гипертензию путём мобилизации жидкости из субарахноидального пространства и вещества мозга. Наиболее эффективен фуросемид в суточной дозе 20–40 мг, максимально — 80 мг, детям — до 6 мг/кг. Интенсивную дегидратацию в режиме нормоволемии проводят в первые 5–7 сут, затем используют более слабые диуретики, в частности ацетазоламид.**

Направления терапии при развитии ИТШ :

- **дезинтоксикация** (режим форсированного диуреза — до 6 л жидкости в сутки, детям — до 100 мл/кг). Применяют криоплазму, полиионные растворы, глюкозо-калиевую смесь. Одновременно вводят фуросемид под контролем уровня гематокрита;
- **стабилизация гемодинамики**, борьба с микроциркуляторными нарушениями (допамин в минимальных дозах, преднизолон — 3–5 мг/кг);
- **борьба с гипоксией** путём ингаляций кислорода через маску или назальные катетеры — до 6 л/мин;
- **коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений** (по индивидуальным показаниям).

ПРОФИЛАКТИКА

- **Вакцинация по эпидемиологическим показаниям:**
- **Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая – детям от 1 до 8 лет – 0,25 мл; старше – 0,5 мл – подкожно однократно;**
- **Полисахаридная менингококковая вакцина групп А и С – детям от 18мес и взрослым – 0,5 мл подкожно или внутримышечно однократно;**
- **Менцевакс АСWУ – детям от 2 лет и взрослым – 0,5 мл подкожно однократно.**

A long-exposure photograph of a waterfall in a lush forest. The water is blurred, creating a soft, ethereal effect. In the foreground, a large, weathered log lies across the stream, with water cascading over it. The background shows a dense forest of evergreen trees. The overall scene is peaceful and natural.

Благодарю за внимание!