

СМ АСН ИФЕКЦИ

4
2002

УДК:616.832.9-002.3-053.2

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

ВОЗИАНОВА Ж.И.

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
кафедра инфекционных болезней
зав.кафедрой академик АМН Украины Ж.И. Возианова*

ключевые слова:

*менингококковая инфекция, классификация,
диагностика, лечение, профилактика*

Менингококковая инфекция (менингококковая болезнь) — антропонозное инфекционное заболевание с капельным механизмом передачи, вызываемое менингококком, представителем семейства Neisseriaceae, характеризующееся большим разнообразием течения патологического процесса — от бессимптомного бактерионосительства до тяжелого менингоэнцефалита и фульминантного менингококкового сепсиса (лат. — *morbus meningococceus; meningococcal disease*).

Эпидемические вспышки одной из наиболее тяжелых форм менингококковой инфекции — менингита были описаны еще в глубокой древности (Аретей, Цельс). Однако, началом изучения этой болезни следует считать 1805 г., когда в Европе разразилась одна из крупнейших эпидемий описанного M.Vieusseaux заболевания, получившего название "эпидемический цереброспинальный менингит". В последующие годы болезнь регистрируется уже на всех континентах, но этиологию ее установил лишь в 1887 году A.Weichselbaum, выделивший из цереброспинальной жидкости больного менингитом возбудителя, названного в его честь "диплококк Вейксельбаума", а несколько позже (1909) была установлена и серологическая неоднородность этого возбудителя.

В последующие годы была выявлена также возможность существования и других форм взаимоотношений этого диплококка с организмом человека — здорового носительства (1896), специфического септического процесса (1899).

Большой проблемой оставалось и, к сожалению, остается лечение больных. Апробированы были серотерапия (1913), оказавшаяся недостаточно эффективной, сульфаниламиды (30-е годы), но к ним быстро развивалась резистентность у менингококков. Более эффективными оказались антибиотики. А исследования, проведенные в 70-е годы, позволили приготовить и вакцину против отдельных серогрупп возбудителей.

Несмотря на реальные успехи, достигнутые в борьбе с менингококковой инфекцией (такое название патология, вызываемая диплококком Вексельбаума, получила в 1965 году), все-таки полностью управляемой эту патологию назвать нельзя: заболевание продолжает регистрироваться практически повсеместно как в виде спорадических случаев, так и эпидемических вспышек. А обеспечить защиту всего населения путем вакцинации мало реально, учитывая большое количество серологических групп менингококка, не дающих при иммунизации перекрестного иммунитета, слабую иммуногенность представителей отдельных серогрупп, легкость заражения.

Мы посчитали целесообразным напомнить врачам некоторые сведения об особенностях менингококковой инфекции (болезни), поскольку уже сейчас, по нашим наблюдениям, имеет место увеличение числа заболевших, а наступающие холода могут еще больше обострить эту проблему.

Этиология. Возбудители менингококковой инфекции — менингококки — принадлежат к роду *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*. Они имеют округлую форму (кокки), диаметр до 0,8 - 1,0 мкм. В культурах кокки располагаются беспорядочно, одиночно, а в препаратах, полученных из жидкостей и тканей больного, выявляют парное их расположение (диплококки). Менингококки не образуют спор, неподвижны, так как не имеют жгутиков, но на поверхности свежeweделенных штаммов обнаруживаются нежные реснички (pili), которые облегчают проникновение возбудителей внутрь клетки и проникновение через гематоэнцефалический барьер.

Менингококки имеют полисахаридную капсулу, по составу специфического полисахаридного антигена капсулы выделяют 13 серологических групп менингококка (A, B, C, D, X, Y, Z E, W135, H, J, K, L), причем степень иммуногенности их существенно различается: наиболее иммуногенны менингококки серогрупп A, Y и W135, наименее — B. Капсула менингококков обеспечивает защиту их от фагоцитоза. У бескапсульных менингококков серогруппы B эту функцию выполняет полисахаридный антиген B. По Граму они окрашиваются отрицательно (Гр-).

Кроме капсулы, менингококки имеют наружную и внутреннюю мембраны. Липополисахариды наружной мембраны различаются даже в пределах одной серогруппы, поэтому по их структуре выделяют серотипы. Так, менингококки серогруппы B имеют по меньшей мере 11 серотипов. Иммуногенность серотипов неодинакова, что необходимо учитывать при изготовлении вакцин и прогнозировании течения эпидемий. Свойственные липополисахаридному комплексу токсичность, пирогенное, некротическое и летальное действие в значительной степени определяются его серогруппой. Этот комплекс представляет собой эндотоксин менингококков, в окружающую среду он попадает при разрушении (лизисе) стенки микроорганизма.

Менингококки различных серогрупп и серотипов имеют также различия в структуре и белковых антигенов мембраны (около 20 серотипов), но все они имеют еще и общий белковый антиген.

Представители некоторых серогрупп *N.meningitidis* имеют общие антигены с другими микроорганизмами (например, менингококки серогруппы A с *E.Coli*), что, как полагают, может формировать определенную резистентность к менингококкам.

Все эти особенности антигенной структуры оказывают влияние на степень патогенности микроорганизмов — их иммуногенность, токсичность, аллергогенность. И хотя биохимическая активность менингококков невелика, сочетанное действие гиалуронидазы, плазмокоагулазы, нейраминидазы, гемолизина и других ферментов на структуры клеточной стенки человека обеспечивает достаточный уровень патогенности.

Менингококки весьма чувствительны к факторам внешней среды. Так, при температуре + 50°C они погибают через 5 мин, при + 100°C — через 30 сек; плохо переносят они и низкие температуры (при -10°C погибают через 2 часа). Быстро убивают менингококков прямые солнечные лучи (в течение 2-8 часов). Лучше переносят они действие сухого воздуха, чем повышенной влажности. При комнатной температуре на инфицированном белье могут сохраняться до 12 часов.

В материале, полученном от больного (ликвор, кровь), менингококки быстро деформируются, меняя свою форму и размеры, они легко подвергаются аутолизу, поэтому в лабораторию для исследования материал должен быть отправлен немедленно после забора. Не выдерживают менингококки и конкуренции с другими бактериями, поэтому при случайном инфицировании взятого материала каким-либо еще возбудителем быстро погибают. Обычные дезинфицирующие растворы (0,5-1% раствор хлорамина, 3-5% раствор карболовой кислоты, 70% раствор этилового спирта) уничтожает их через несколько минут.

Оптимальные условия для роста менингококков — температура + 35-37°C, pH 7,2-7,4, наличие кислорода (они строгие аэробы) и нативных белков (кровь, сыровотка человека или животных, молоко, желток). При росте на плотных питатель-

ных средах (сывороточный агар) уже менее чем через сутки образуются мелкие (до 1,5 мм в диаметре) бесцветные нежные колонии, на жидких (бульон) — равномерное помутнение среды с нежной пленкой на поверхности.

Менингококки изменяют не только свою форму при длительном хранении на питательных средах, но при этом даже меняются их антигенная структура, патогенность. Но исходные свойства менингококков могут восстанавливаться, если возбудители попадают в благоприятные условия. Атипичные варианты менингококков могут появляться при действии и таких факторов, как антибиотики, сульфаниламиды. Быстро формирующаяся резистентность к антибактериальным препаратам (сульфаниламидам, антибиотикам) заставляет апробировать все новые лекарственные средства с целью поиска наиболее эффективных.

Эпидемиология. Менингококковая инфекция — строгий антропоноз, передача ее осуществляется воздушно-капельным путем. Источником инфекции являются больные и "здоровые" носители менингококка. Циркуляция возбудителей среди населения осуществляется главным образом за счет носителей менингококков, при этом в окружающую среду возбудители попадают с капельками слюны даже при разговоре, распространяясь на расстояние до 0,5 м. Они могут довольно длительно сохраняться и на таких предметах, как полотенца, носовые платки, чашки и т.д. Безусловно, значительно большую опасность как распространители инфекции представляют больные с воспалительными изменениями в носоглотке: при кашле, чихании они выделяют большое количество возбудителей, которые при этом распространяются на значительно большие расстояния, чем от носителей. Соотношение в популяции носителей и больных различными формами менингококковой инфекции колеблется в широких пределах (от 1:1000 до 1:20000), достигая наибольших величин в период эпидемий: установлено, что если число носителей превышает 20%, появляется реальный риск возникновения эпидемии.

Длительность "здорового" носительства в большинстве случаев невелика, организм освобождается от возбудителей обычно в течение 2-4 недель. Возможно, описываемое в некоторых руководствах длительное (до 2 лет) и даже перемежающееся носительство обусловлено тем, что для внеэпидемического периода характерна циркуляция гетерогенных штаммов, различающихся по антигенным свойствам и не дающих перекрестного иммунитета, тогда как в период эпидемии состав их становится более однородным.

Говоря о "здоровом" носительстве менингококков, вероятно, логичнее было бы употреблять термин "субклиническое течение менингококковой инфекции", поскольку о скрыто текущем инфекционном процессе у таких "здоровых" лиц свидетельствует появление у них специфических антител уже через 10-14 дней после инфицирования. А о том, что носительство выполняет роль бытовой иммунизации, говорит тот факт, что оно практически никогда не переходит в клинически выраженную форму болезни, которая обычно возникает лишь при первичном инфицировании.

Больные генерализованными формами менингококковой инфекции (менингококцемия, менингит) практически не играют бы существенной роли в распространении инфекции, поскольку они из-за тяжести состояния быстро изолируются, к тому же возбудитель находится в замкнутом пространстве (кровь, ликвор, внутренние органы). Но у таких больных практически всегда определяются и признаки местных воспалительных изменений в носу, ротоглотке, поэтому соблюдать осторожность следует и при работе с такими больными.

Эпидемиологическая роль различных серогрупп в отдельных регионах различается: в развитых странах эпидемии чаще вызываются возбудителями серогруппы В (это связано с низкой иммуногенностью их и, следовательно, невозможностью осуществления специфической иммунопрофилактики), в развивающихся — штаммы А, W135 и др. В африканских странах особенно высока заболеваемость менингококковой инфекцией и смертность от нее. Так, D. Neumann называет менингококковую инфекцию "убийцей африканских детей". В настоящее время в Африке

регистрируется крупная эпидемия, вызванная возбудителями серогруппы W135: только в Буркина Фасо за период с февраля по октябрь 2002 года зарегистрировано более 12 тыс. больных, погибли почти 1500 человек (ВОЗ, октябрь 2002).

Периодически подъемы заболеваемости отмечаются примерно через каждые 5-7 лет, что обусловлено в значительной мере снижением коллективного иммунитета.

Заболеваемость различными клинически выраженными формами менингококковой инфекции наиболее высока в возрасте до 12-14 лет, отражая таким образом первую встречу с менингококком. Дети первых месяцев жизни могут быть защищены материнскими антителами, но такая защита практически отсутствует при патологии, вызываемой менингококком группы В. Более того, новорожденные особенно беззащитны перед возбудителями этой группы, так как в их тканях есть антигены, общие с антигенами менингококков этой серогруппы.

Заболевания чаще регистрируются в зимне-весенний период, что, возможно, обусловлено общим снижением реактивности организма за зиму. Но, в общем, сезонность при менингококковой инфекции менее отчетлива, чем при ОРВИ.

Классификация. Как и при большинстве инфекционных болезней, единой общепринятой классификации менингококковой инфекции (болезни) нет. Здесь мы приводим наиболее признанную в нашей стране классификацию В.И. Покровского (1965) с некоторыми изменениями, обусловленными необходимостью адаптировать ее к МКБ-10 (1995).

I. По распространенности патологического процесса можно выделить:

А. Локализованные формы:

1. "здоровое" менингококконосительство
2. менингококковый назофарингит

К сожалению, в МКБ-10 такие формы отсутствуют, поэтому при шифровании, вероятнее всего, удачно пользоваться рубрикой А39.8 без дальнейшего уточнения.

Б. Генерализованные формы:

1. менингококцемия типичная (с геморрагическими кожными высыпаниями)
2. менингококцемия атипичная (без геморрагических кожных высыпаний)

Обе эти генерализованные формы могут протекать:

а) с метастазами во внутренние органы (при этом выявляются различного характера и тяжести поражения сердца, легких, суставов, надпочечников, хотя все эти формы поражения внутренних органов по МКБ-10 шифруются по отдельным рубрикам)

б) без метастазов во внутренние органы

3. менингококковый менингит (менингоэнцефалит)
4. комбинированная форма — сочетание менингококцемии (типичной или атипичной) с менингоэнцефалитом.

II. По тяжести течение менингококковой инфекции может быть:

- легким
- среднетяжелым
- тяжелым
- очень тяжелым (гипертоксическая, фульминантная форма).

Основные критерии тяжести: выраженность токсикоза (при тяжелом течении до ИТШ), тяжесть и быстрота прогрессирования ДВС-синдрома, степень нарушения функции сердца, выраженность менингеальных и энцефалитических проявлений.

III. По длительности течение менингококковой инфекции может быть:

- острым (до 3 мес.)
- затяжным (до 6 мес)
- хроническим (свыше 6 мес)

Есть сведения о возможном хроническом не только носительстве менингококка, но и хроническом течении генерализованных форм менингококковой инфекции, которые могут приобретать даже рецидивирующее течение. Но последнее

положение весьма спорно, если не доказано, что каждый рецидив вызывается менингококком не только одной и той же серогруппы, но и серотипа.

При формулировке диагноза необходимо указать клиническую форму болезни, остроту процесса, тяжесть, специфические осложнения.

Патогенез. Входные ворота при менингококковой инфекции — слизистая оболочка верхних дыхательных путей, преимущественно носоглотки.

Менингококки имеют различные адгезивные факторы, в том числе *pili*, способствующие фиксации их на поверхности эпителиальных клеток, а затем и внедрению в них. Интенсивность развивающегося при этом патологического процесса зависит от серогруппы возбудителей, их количества, состояния местной резистентности организма (уровне JgA, бактерицидности носового секрета, фагоцитарной активности нейтрофилов, наличия местной сенсibilизации и т.д.). С учетом этих факторов возможно формирование как субклинического течения инфекционного процесса (обычно описываемого как *носительство*), так и развитие местной воспалительной реакции — *менингококкового назофарингита*. В обоих случаях возможно самопроизвольное очищение ротоглотки от возбудителей за счет постепенно активизирующихся местных защитных реакций и формирования группоспецифического гуморального иммунитета (стимуляторами выработки его служат фрагменты капсул погибших менингококков, попавшие в кровяное русло, и менингококки, проникшие туда в незначительном количестве). Формирование гуморального иммунитета медленнее происходит при носительстве (вероятно, вследствие менее активной местной колонизации менингококками слизистых оболочек), но менингококконосительство вследствие еще недостаточно изученных причин почти никогда не переходит в клинически выраженные формы, тем более генерализованные, в отличие от менингококкового назофарингита.

Уже развитие местного воспалительного процесса в форме менингококкового назофарингита свидетельствует о несостоятельности местных защитных реакций, что может способствовать в дальнейшем генерализации процесса, который происходит различными путями — гематогенным, лимфогенным, по перинеуральным пространствам, через решетчатую кость. От путей распространения инфекции и степени местной и общей резистентности зависит клиническая форма генерализованного процесса (менингит, менингококцемия), быстрота его прогрессирования и тяжесть.

Рис. 1 дает представление о связи между отдельными клиническими формами менингококковой инфекции.



Рис. 1

Схема патогенетической связи между локализованными и генерализованными формами менингококковой инфекции

Проникновение возбудителей в кровяное русло в большом количестве (иногда с фагоцитами при незавершенном фагоцитозе) сопровождается развитием одной из тяжелейших форм менингококковой инфекции — менингококцемии. При этом вследствие бактерицидного действия крови происходит массовая гибель возбудителей с освобождением эндотоксина (компоненты капсулы менингококка), оказывающего повреждающее действие на стенки мелких кровеносных сосудов. Разви-

тие в них дистрофических и некротических изменений приводит к нарушению трофики практически всех органов, что сопровождается и нарушением их функции. Быстро прогрессирующая отрицательная динамика сопровождается нарушением КОС, водно-электролитного баланса, функции внешнего и тканевого дыхания, гемокоагуляции. Все это еще больше нарушает деятельность различных органов, проявлением чего может служить острая сердечная слабость, развитие инфекционно-токсического шока (ИТШ), ДВС-синдрома, острой надпочечниковой недостаточности с синдромом Уотерхауса - Фридериксена. Особенно ярко все эти нарушения проявляются при фульминантной форме менингококцемии. Клинически это проявляется падением АД, выраженным геморрагическим синдромом, прогрессирующими явлениями недостаточности (почечной (сначала преренальной, а затем и ренальной), дыхательной, отека-набухания головного мозга. Все это нередко очень быстро приводит к смерти больного.

На фоне менингококцемии повреждающее действие может оказывать не только токсин, но и метастазирование возбудителей в различные органы (особенно часто в сердце, суставы, глаза, ЦНС, они могут сочетаться). Безусловно, наличие таких метастатических кардитов, артритов, менингитов может еще больше отягощать течение болезни и ускорять наступление финала. Если менингококцемия протекает без кожных проявлений (атипичная менингококцемия), то наличие органных поражений могут выступать на первый план, уводя в сторону от этиологии и основных патогенетических механизмов. Но обычно типичная менингококцемия протекает тяжелее, чем атипичная, что, возможно, обусловлено закономерным наличием и значительной тяжестью ДВС-синдрома.

Менингококковый менингит развивается при проникновении менингококков в ЦНС, на мягкие мозговые оболочки, где на фоне возникающей вследствие этого серозно-гнойного воспалительного процесса формируются сосудистые и ликворологические расстройства. Процесс может распространяться на черепные нервы, желудочки мозга с поражением жизненно важных центров (следствием этого может быть нарушение дыхания, сердечной деятельности). Возможно повреждение вещества мозга в результате его сдавления (при отеке), появления геморрагий и тромбов, стазов.

Процесс при генерализованных формах отличается такой стремительностью, что антитела еще не успевают образоваться (их можно обнаружить лишь через 2 недели от начала болезни) и организм практически остается беззащитным, на какую-то защиту можно надеяться лишь при наличии перекрестно реагирующих антител, но они не смогут обеспечить очищение организма от менингококков. Без своевременной медицинской помощи до 80% больных погибает, большинство — уже в первые дни и даже часы.

Что же касается хронических форм, то механизмы их формирования до настоящего времени остаются малоизученными. Возможно определенную роль в этих случаях оказывает не только неполноценный иммунный ответ, но и формирование L-форм и устойчивости возбудителей на фоне неадекватной или незавершенной антибактериальной терапии. Остается без ответа и вопрос, где сохраняются возбудители в межрецидивный период.

Клиника. Носительство менингококка распознается лишь при проведении целенаправленного бактериологического или серологического обследования пациента, не имеющего никаких клинических проявлений. Обычно такому обследованию подвергаются контактные при возникновении случаев заболевания в семье, закрытом коллективе.

Менингококковый назофарингит. Инкубационный период, как и при других формах менингококковой инфекции, 1-10 дней. В большинстве случаев заболевание протекает легко: больные жалуются на общее недомогание, небольшую боль или першение в горле, чихание, возможна умеренная головная боль. Наиболее постоянная жалоба — на заложенность носа, слизисто-гнойное отделяемое из носа, которое может быть весьма обильным. Температура чаще субфебрильная, в пределах $+37,0-37,5^{\circ}\text{C}$, кратковременная. При осмотре задней стенки глотки обращает

на себя внимание одни из наиболее типичных симптомов — гнойная "дорожка" за счет стекания воспалительного содержимого из хоан по задней стенке глотки; слизистая оболочка здесь и в носовых ходах гиперемирована, отечна. Возможно поражение придаточных пазух с типичной клиникой гайморита. Состояние больных настолько мало нарушено, что они не теряют работоспособности и редко обращаются к врачу, что способствует распространению инфекции. При орогенитальном контакте (у гомосексуалистов) менингококк может стать причиной уретрита, напоминающего по клинике гонококковый.

Среднетяжелые формы назофарингита встречаются реже. Регистрируемое обычно соотношение легких и среднетяжелых форм не отражает истинной картины, поскольку больные с назофарингитом средней тяжести значительно чаще обращаются за медицинской помощью. У таких больных более выражены общеинтоксикационные проявления — слабость, головная боль, тахикардия, выше температура (38°C и более) и длительнее лихорадка. Такие проявления у больного менингококковым назофарингитом могут быть предвестником генерализации процесса. Внимательный осмотр (наличие отдельных петехий на переходной складке конъюнктивы, даже единичные геморрагии на коже) должны насторожить врача, потребовать повышенного внимания к такому больному. Но нельзя забывать и об атипичной менингококцемии, при которой подсказка в виде геморрагий будет отсутствовать.

Менингококцемии практически всегда предшествует назофарингит различной степени выраженности, хотя четко указывают на наличие у себя этих проявлений лишь около 50% больных.

Чаще больные указывают на острое, внезапное развитие заболевания с резкого повышения температуры тела, головной боли, суставных и мышечных болей. Температура уже в первые часы может достигать $39-40^{\circ}$, а в последующие дни лихорадка приобретает постоянный характер, хотя может быть даже интермиттирующий. Пульс учащен, АД имеет тенденцию к снижению.

"Визитной карточкой" **типичной менингококцемии** можно считать характерную геморрагическую сыпь, которая может появиться уже в первые часы болезни, а иногда позже, спустя сутки и более, ее появление может быть спровоцировано назначением бактерицидных антибиотиков. Элементы сыпи чаще имеют неправильную звездчатую форму, размеры от мелких петехий до крупных экхимозов диаметром в несколько сантиметров; они плотноваты на ощупь, слегка возвышаются над поверхностью кожи, имеют буровато-красную окраску. Локализуются высыпания преимущественно на коже дистальных отделов (кисти, предплечья, стопы, голени, бедра, ягодицы).

При очень тяжелом течении (фульминантная форма) высыпания появляются рано и очень быстро прогрессируют, проявляясь как чернила на промокашке, сливаясь и образуя обширные зоны поражения. На рис. 2 представлен вид больной, у которой первые элементы появились всего за 5-6 часов до данного момента.

Обычно при наличии таких обширных, быстро прогрессирующих высыпаний у больных имеются все признаки ИТШ (падение температуры, иногда до субнормальных цифр, падение АД, резкая тахикардия, холодные кожные покровы и т.д.),

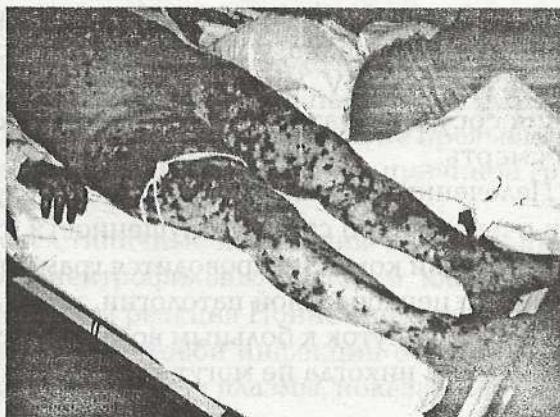


Рис. 2
Фульминантная менингококцемия

ДВС- синдрома (кровотечения, желудочные, маточные, носовые, гематомы), надпочечниковой недостаточности (сгущение крови, усугубление циркуляторных расстройств), отека - набухания мозга (нарушение сознания, менингеальный синдром, иногда — судороги на фоне нормального состава ликвора), ОПН (на начальном этапе — преренальной). Могут возникать кровоизлияния в глаз с поражением всех оболочек вплоть до развития паноптальмита.

Если процесс удастся стабилизировать в первые-вторые сутки болезни, то в последующие дни более отчетливыми становятся проявления, свидетельствующие о поражении сердца (миокардит, эндокардит, перикардит, панкардит), легких (отек легких, плеврит, пневмония), суставов (артриты, при этом чаще поражаются крупные суставы, преимущественно возникают моноартриты). Эти поражения могут сочетаться.

Сыпь постепенно угасает, оставляя участки пигментации, которые вскоре исчезают, а на фоне обширных геморрагий могут образовываться зоны некроза тканей.

Обилие, локализация, быстрота появления сыпи при менингококцемии является одним из наиболее надежных критериев тяжести течения болезни. Возможно проявление бактериемии в форме кратковременной (2-3 часа) полиморфной сыпи, напоминающей коревую или аллергическую. Тем осторожнее нужно подходить к лечению, чтобы не спровоцировать на этом фоне "эндотоксиновый удар", который приведет к фульминантному течению.

При *атипичной менингококцемии* кожные высыпания отсутствуют, хотя и при этой форме появление их может быть спровоцировано массивной дозой бактерицидного антибиотика. Но обычно на первый план выступают признаки поражения отдельных органов (миокардит, перикардит, пневмония, артрит), что является иногда причиной диагностических ошибок и основанием для госпитализации их в терапевтические стационары.

Хроническая менингококцемия может, как полагают, длиться несколько лет, давая периодические рецидивы.

Менингококковый менингит может развиваться на фоне клиники, типичной для менингококцемии (в этом случае можно говорить о комбинированной менингококковой инфекции), или проявляться как самостоятельное заболевание (менингит или менингоэнцефалит при вовлечении в патологический процесс не только оболочек, но и вещества мозга).

Один из наиболее постоянных и первых симптомов — внезапно одновременно с температурой (до 40°C) возникающая упорная разлитая головная боль, сопровождающаяся многократной, не приносящей облегчения рвотой. Уже в первые часы болезни можно обнаружить такие менингеальные знаки, как ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского, выявляется гиперестезия. Пульс в первые часы болезни нередко соответствует температуре, АД стабильно, сознание сохранено, хотя и выявляется некоторая заторможенность.

Но для менингококкового менингита, как и для менингококцемии, характерно очень быстрое прогрессирование патологического процесса, обусловленное распространением зоны поражения, в том числе и на вещество мозга: чаще уже к концу первых суток, а без лечения иногда еще раньше нарушается сознание, возможны на этом фоне психомоторное возбуждение, судороги, ранние парезы и параличи. Нередко у больных выявляются признаки поражения черепных нервов (чаще III, IV, VII и VIII пары). Если в процесс вовлекаются зоны расположения сосудодвигательного и дыхательного центров, может наступить внезапная смерть.

Нелеченные больные в большинстве случаев погибают, проходя последовательно и очень быстро стадии оглушенности, сопора и комы. Если же лечение начато даже в стадии комы, но проводится грамотно, нет, пожалуй, никакой другой воспалительной церебральной патологии, которая так быстро поддавалась бы лечению. Уже через 1-2 суток к больным возвращается сознание, они становятся активнее и практически никогда не могут критически оценить все то, что с ними произошло.

Быстро санируется и ликвор. При этом резкое улучшение состояния больного не всегда совпадает с полной нормализацией ликвора: полное рассасывание гнойного экссудата при отсутствии возбудителей может наступить несколько позже в результате ферментативного растворения и рассасывания его. Возможно, правда, волнообразное течение менингококкового менингита со сменой периодов улучшений и обострений, медленной санацией ликвора (преимущественно у детей, страдающих гипотрофией, рахитом).

Осложнения и исходы. На фоне менингококцемии могут возникать такие осложнения, как ИТШ, ДВС-синдром, ОПН, синдром Уотерхауса-Фридериксена, отек легких, отек мозга.

В более поздние сроки (преимущественно в период реконвалесценции) возможны гангрены пальцев рук и ушных раковин как следствие массивных кровоизлияний, слепота как следствие паноптальмита, анкилозы суставов.

Хроническая менингококцемия может стать причиной развития узловатой эритемы, нефрита.

Летальность при нелеченных формах менингококцемии колеблется в пределах 80-100%, даже при своевременно начатом лечении она может достигать 10-20%.

Острый период **менингококкового менингоэнцефалита** может осложниться появлением субдурального выпота, отеком мозга с последующим вклиниванием продолговатого мозга в затылочное отверстие, что может привести к остановке дыхания и смерти. Возможна внезапная смерть от остановки сердца или дыхания. Причиной появления некоторых осложнений может стать нерациональная терапия — синдром церебральной гипотензии (на фоне излишне интенсивной дегидратационной терапии), эпендиматит (при поздно начатом лечении и введении антибиотика в спинномозговой канал в результате неравномерной санации ликвора).

В более отдаленные сроки перенесенный менингоэнцефалит может проявиться глухотой (как следствие повреждения слуховых нервов), снижением интеллекта, эпилепсией. У маленьких детей в результате нарушения ликвородинамики возможно развитие гидроцефалии.

Летальность среди леченых достигает 3-5%.

Период реконвалесценции после генерализованных форм менингококковой инфекции длительный, долго сохраняются астенический синдром, снижение работоспособности.

Методы диагностики. Для общего анализа крови характерны нейтрофильный лейкоцитоз, увеличенная СОЭ. Чем тяжелее протекает заболевание, тем значительнее изменения: лейкоцитоз и формула могут приближаться к норме при назофарингите и сопровождаться выраженным нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом до юных форм. СОЭ увеличивается постепенно. Определение гематокрита позволяет контролировать объем инфузионной терапии.

Изменения, выявляемые в моче (следы белка, единичные эритроциты и цилиндры) в начальный период свидетельствуют о токсическом раздражении почек. Более грубые изменения возникают на фоне развивающейся ОПН.

Большую помощь для уточнения диагноза и определения сроков болезни оказывает исследование ликвора:

— при отеке мозга без признаков воспаления (что возможно при менингококцемии) состав ликвора будет не изменен, но несколько повышено давление;

— при менингите, если пункция произведена в первые часы болезни, жидкость может оставаться прозрачной, количество клеток не превышать нескольких сотен, а состав будет смешанный. Это может стать причиной грубой диагностической ошибки;

— уже через сутки выявляются типичные изменения: мутный ликвор с выраженным (до нескольких тысяч) нейтрофильным цитозом, клеточно-белковая диссоциация, резко положительная реакция Нонне-Апельта (+ + + +).

При генерализованных формах менингококковой инфекции обязательны исследование в динамике КОС, электролитного состава плазмы, показателей свертыв-

вающей системы крови, почечных тестов. При необходимости следует делать ЭКГ, рентгенографию легких, ЭЭГ, МРТ или КТ мозга.

При менингите необходимо исследование глазного дна: выявление признаков застоя является противопоказанием для немедленной люмбальной пункции.

Безусловным доказательством менингококковой природы болезни является обнаружение грамтрицательных диплококков (менингококков) внутри- и внеклеточно в различных биологических жидкостях (носоглоточные смывы, кровь, моча, ликвор, синовиальная жидкость, плевральная). К сожалению, активный прием различных антибактериальных препаратов значительно снижает вероятность обнаружения возбудителей, тем большее значение приобретает правильная интерпретация имеющихся клинических данных.

Можно попытаться выделить культуру менингококка, засеяв исследуемый материал (см. выше) на сывороточный агар или другие селективные среды. Ответ может быть получен не ранее чем на 4 сутки.

Для идентификации выделенного возбудителя по серогруппам используют РА.

В последние годы все больше убеждаются в ценности ПЦР.

Исследование на наличие специфических антител (в РСК, РПГА и др.) имеет значение для ретроспективной диагностики. Для правильной оценки полученных результатов необходимо исследование производить в динамике с интервалом не менее чем 7-12 дней.

Дифференциальный диагноз при менингококковом назофарингите следует проводить прежде всего с патологией, вызываемой респираторными вирусами (главное отличие — гнойный характер носового секрета), гайморитом, дифтерией носоглотки.

Менингококцемию типичную следует дифференцировать прежде всего от заболеваний, протекающих с интоксикацией и высыпаниями (скарлатина, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, сыпной тиф, лептоспироз, сепсис, вызываемый другими микроорганизмами, ГЛПС, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит). При этом учитывают сроки появления сыпи, ее локализацию, характер, сочетание с другими клиническими проявлениями, не свойственными менингококцемию.

Менингококковый менингит (менингоэнцефалит) дифференцируют от менингитов другой этиологии на основании характерных ликворологических данных и свойственной ему очень быстрой положительной динамики на фоне рациональной антибактериальной терапии. Исследование ликвора помогает при наличии комы у больного с менингококковой инфекцией исключить другие коматозные состояния со сходной клинической симптоматикой (кома уремиическая, гипогликемическая, гипергликемическая, малярийная).

Бактериоскопия, а затем и бактериологическое исследование ликвора помогают подтвердить диагноз.

Лечение. Санация носителей и больных с менингококковым назофарингитом может успешно проводиться ампициллином, эритромицином (в обычных дозировках), последнее время предпочтение отдается ципрофлоксацину (прием его по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней обеспечивает освобождение от менингококка почти в 100% случаев). Сульфаниламидные препараты не показаны из-за выросшей резистентности менингококков к ним.

При **генерализованных формах** менингококковой инфекции рано начатое этиотропное лечение в значительной мере предопределяет благоприятный исход. Но при этом следует соблюдать несколько правил:

— не назначать антибиотик на догоспитальном этапе, так как это уменьшает вероятность обнаружения возбудителя, а при неправильном выборе не исключает вероятность развития ИТШ;

— препарат необходимо назначать сразу в максимально необходимых дозах;

— при наличии менингококцемию следует исключать назначение антибиотиков, обладающих бактерицидным действием, из-за угрозы развития

ИТШ. Препаратом выбора может быть в этом случае левомицетина сукцинат, его назначают парэнтерально в дозе до 4 г в сутки;

— при менингококковом менингите (менингоэнцефалите) необходимо учитывать способность препарата проходить через гематоэнцефалический барьер и создавать необходимую концентрацию в спинномозговой жидкости, но при этом не должно наблюдаться усиление побочных реакций. В процессе лечения уменьшать дозу не следует, так как с уменьшением воспаления уменьшается и проницаемость ГЭБ для препарата;

— даже при очень тяжелом течении менингококкового менингоэнцефалита не следует вводить антибиотик интратекально, так как это может вызвать нежелательные последствия (одно из них — эпендиматит);

— при тяжелом течении болезни антибиотики следует вводить в первые дни внутривенно. Катетеризация подключичной вены облегчит доступ к сосудистому руслу и позволит вводить препарат в меньших разовых дозах, но с меньшими интервалами (пенициллин через каждые 2 часа) и обеспечить при этом более стабильную концентрацию его в биологических жидкостях. При улучшении состояния можно перейти на внутримышечные инъекции.

Из антибиотиков в лечении менингококкового менингита хорошо себя зарекомендовали пенициллин (до 24 млн. ЕД/сут., цефтриаксон до 2 г/сут.), пока еще достаточно широко используют хлорамфеникол (до 4 г/сут), но появляются сообщения о формировании у менингококков резистентности к этому препарату. С успехом применяют цефуроксим и цефотаксим, хорошо проникающие через ГЭБ.

Длительность курса лечения 10-14 дней.

В качестве дезинтоксикационных средств используют ацесоль (особенно при рвоте), раствор Рингера, 5% раствор глюкозы. Общее количество введенной жидкости не должно превышать 40 мл/кг массы тела в сутки. Необходимо даже при таком количестве жидкости строго следить за сердечной деятельностью и дыханием, помнить о возможности развития сердечной и дыхательной недостаточности, отека мозга. Противопоказаны на фоне выраженных микроциркуляторных нарушений реополиглюкин и полиглюкин, способствующие развитию отека легких. Вопрос о наиболее рациональном способе введения жидкости решает врач с учетом тяжести состояния больного. Может потребоваться назначение мочегонных средств, но нужно помнить, что при этом уменьшается концентрация антибиотика в крови и ликворе.

Спорным остается вопрос о целесообразности назначения гепарина при наличии ДВС-синдрома. На ранней стадии (гиперкоагуляционной, первые сутки) гепарин в небольшой дозе (10-20 тыс. ЕД/сут) может препятствовать тромбообразованию в мелких сосудах, но он противопоказан в более поздние сроки, в стадии гипокоагуляции.

Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) назначают как при менингококцемии, так и при менингите, но дозы различны. Так как при менингококцемии они в значительной мере выполняют заместительную функцию, доза определяется степенью возникших нарушений. Особенно высока бывает доза в первые сутки (иногда приходится в течение нескольких часов вводить до 200 мг преднизолона). Но от больших доз следует сразу уходить после улучшения состояния больного и стабилизации гемодинамики. Может потребоваться введение допамина. Когда врач добивается стабилизации гемодинамики, очень важно оценить резервные возможности больного, прежде всего оценивается состояние его сердца, сосудов.

При менингите предпочтение отдается дексаметазону (до 8-10 мг/сут), который способствует купированию отека мозга, не вызывает задержки солей и воды в организме. Обязательно назначение осмотических диуретиков (15% раствор маннитола, 30% раствор мочевины, если нет поражения почек), их следует сочетать с лазиксом, эуфиллином (если позволяет АД). Если нет признаков сгущения крови, можно использовать 20% раствор альбумина.

Таким образом, патогенетическая терапия направлена на уменьшение явлений общей интоксикации, борьбу с угрожающими жизни состояниями (ИТШ, ДВС-синдром, отек мозга, явления сердечной недостаточности и др.). Так как эти состояния могут сочетаться, важно выбрать наиболее опасные звенья, куда следует направить первоочередные лечебные усилия. В этом — искусство врача, и поэтому трудно расписывать жесткие схемы лечения больных с генерализованными формами менингококковой болезни.

Реконвалесцентов, перенесших генерализованные формы, следует выписывать не ранее чем через 3 недели от начала болезни. При необходимости этот срок может быть продлен. Перенесшие менингит (менингоэнцефалит) в последующие 2 года наблюдаются у невропатолога. Тех, у кого были признаки поражения сердца, легких, наблюдает терапевт, он же определяет сроки наблюдения.

Профилактика. Своевременное выявление, госпитализация и лечение больных — основы *общей профилактики*. Санация носителей может проводиться амбулаторно, хотя единого мнения на этот счет нет, вероятно, следует учитывать условия быта и труда носителей при решении этого вопроса.

Целесообразность проведения *экстренной профилактики* контактными признается тоже не всеми, хотя для отдельных групп населения она допустима (воинские подразделения, ученики, студенты, семьи, где выявлен больной). В качестве средства для экстренной профилактики рекомендуется рифампин (600 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней или ципрофлоксацин 500 мг однократно). Сульфаниламиды неэффективны.

При угрозе развития эпидемии проводят *вакцинацию*. Существуют вакцины против менингококков серогрупп А, С, Y, W135 в виде моновакцин (А и С), бивалентной вакцины (А + С), квартавакцины (А + С + Y + W135). Вводят вакцину однократно внутримышечно, доза зависит от возраста. Введенная детям старшего возраста вакцина А обеспечивает защиту на 2 года, С — на 2-4 года.

Тем, кто хочет глубже изучить проблему менингококковой инфекции, можем порекомендовать дополнительную литературу:

Возианова Ж.И. "Инфекционные и паразитарные болезни". — К.: Здоров'я, 2000. — Т.1. — С. 234-273.

Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. — Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1998. — С. 342-344.

Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — С. 509-527.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. "Principles and Practice of Infections Diseases", (CHURCHILL LIVINGSTONE, a Harcourt Health Sciences Company), Fifth Edition, 2000. — Pp. 2228-2238.

УДК: 616.832.9-002.3-053.2

UDC: 616.832.9-002.3-053.2

Возианова Ж.И.

Vozianova Zh.I.

Менінгококова інфекція

The meningococcal infection

В лекції відображені сучасні підходи до класифікації, діагностики, лікування та профілактики менінгококової інфекції.

In lecture the modern approaches to classification, diagnostics, treatment and preventive maintenance meningococcal infection are covered.