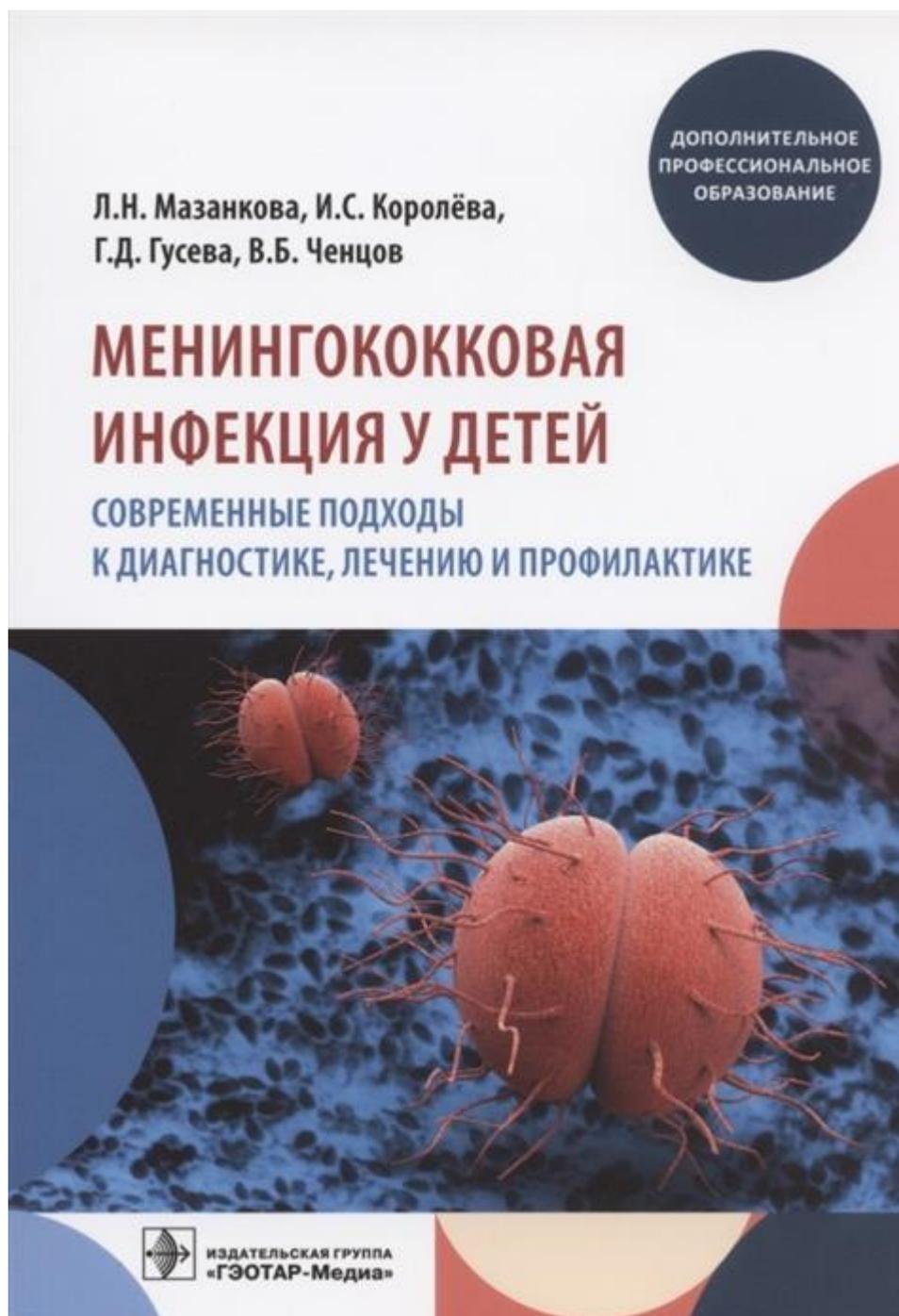


Менингококковая инфекция у детей. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике : учебное пособие / Л. Н. Мазанкова, И. С. Королёва, Г. Д. Гусева, В. Б. Ченцов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 64 с. : ил. - DOI: 10.33029/9704-6121-1-MIC-2021-1-64. - ISBN 978-5-9704-6121-1.



Оглавление

АВТОРЫ...3
ВВЕДЕНИЕ...4
Глава 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ...4
Глава 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ...10
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА...13
Глава 4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА...28
Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ...35
Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА...44
Глава 7. ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА...54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ...54
ГЛОССАРИЙ...55
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ...57
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ...59
Дополнительные иллюстрации...61

АВТОРЫ

Мазанкова Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач России.

Гусева Галина Дмитриевна - кандидат медицинских наук, инфекционист ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы».

Королёва Ирина Станиславовна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФГБУ науки «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», руководитель Референц-центра по мониторингу за бактериальными менингитами.

Ченцов Владимир Борисович - кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБОУ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории.

ВВЕДЕНИЕ

Бывают инфекционные заболевания, определяющие демографию страны или региона, а бывают - определяющие страшную трагедию одной отдельно взятой семьи. В реальной жизни обе эти группы важны.

Ж.К. Пешаре

Менингококковая инфекция (МИ) - это потенциально смертельное инфекционное заболевание, начинающееся с неспецифических клинических симптомов, отличающееся неожиданностью возникновения и непредсказуемостью течения. Несмотря на то что МИ является достаточно редкой патологией, она представляет собой глобальную проблему. Во всем мире ежегодно МИ болеют от 500 тыс. до 1 млн 500 тыс. человек. Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) относится к заболеваниям с высоким риском возникновения угрожающих жизни церебральных и экстрацеребральных осложнений, стойких резидуальных последствий и летальных исходов (8-25% в целом и до 75-80% при развитии септического шока и синдрома полиорганной недостаточности). По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется не менее 500 тыс. случаев ГФМИ, около 50 тыс. из которых оканчиваются летальным исходом [1; 2]. Несмотря на значительные колебания уровней заболеваемости в разных регионах мира, МИ сохраняет свою актуальность повсеместно [1-5].

Часто летальный исход наступает в первые 24 ч от появления первых неспецифических симптомов заболевания. Существующая зависимость между ранней диагностикой заболевания, распознаванием жизнеугрожающих состояний, адекватной стартовой терапией на догоспитальном и госпитальном этапах и исходом заболевания обуславливает актуальность МИ.

Глава 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель МИ - *Neisseria meningitidis*, грамотрицательный неподвижный диплококк, относящийся к роду *Neisseria*, семейству *Neisseriaceae*. В типичных случаях располагается попарно внутри нейтрофилов. Возбудитель по своей антигенной структуре подразделяется на 12 серо-групп: А, В, С, Х, Y, Z, W, Е, К, Н, L, I, которые, в свою очередь, делятся на субгруппы, различающиеся по генетической характеристике.

У менингококка есть три группы факторов патогенности, обеспечивающие ему колонизационную, инвазивную и токсическую функции. Важными факторами патогенности представляются капсула, защищающая клетку возбудителя от фагоцитоза, а также пили, основным структурным элементом которых является липополисахарид. Капсула играет ключевую роль в развитии начального этапа инфекционного процесса - адгезии. Липополисахарид менингококка проявляет высокую токсигенность, оказывает сенсibiliзирующее действие и индуцирует феномен Шварцмана. Пили, прикрепившись к эпителиальным клеткам, индуцируют выработку цитокинов - медиаторов воспаления и иммунного ответа. Важным фактором патогенности является липоолигосахарид клеточной стенки менингококка, вместе с липополисахаридом относящийся к эндотоксинам менингококка. Липоолигосахарид высокотоксичен, обладает иммуногенностью, активируя систему комплемента по альтернативному пути, то есть обеспечивает макрофагам непосредственно в очаге размножения возбудителя способность осуществлять бактериолиз клеток менингококка даже в отсутствие антител. Кроме того, индуцирует в ткани человека продукцию провоспалительных цитокинов [фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8)].

Помимо этого, менингококки секретируют нейраминидазу и гиалуронидазу, которые способствуют разжижению слизи ротоглотки и основного вещества соединительной ткани, облегчая доступ менингококка к чувствительным клеткам.

Важное значение в патогенезе МИ имеют ферменты: каталаза, супероксиддисмутаза, разрушающие ядовитые H_2O_2 и O_2 , а также внеклеточная IgA-специфическая протеаза.

В мазках цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) менингококк локализуется преимущественно внутриклеточно, в цитоплазме полиморфноядерных нейтрофилов, реже, в первые часы болезни, - внеклеточно. Аналогично он располагается и в мазках крови, причем при фульминантных формах МИ - преимущественно внеклеточно, часто по несколько пар в виде микроколоний. Менингококк малоустойчив во внешней среде, погибает при высыхании и под действием прямых солнечных лучей, температуры ниже $22^\circ C$, дезинфицирующих средств. Культивируется в аэробных условиях на средах, содержащих белок или набор аминокислот. Менингококк неустойчив к различным факторам внешней среды: при температуре $+50^\circ C$ погибает через 5 мин, при $+100^\circ C$ - через 30 с; при температуре ниже $+22^\circ C$, а также при высушивании - в течение нескольких часов. Средняя выживаемость на предметах внешней среды составляет 7,5-8,5 ч при

плотности микробной нагрузки 10⁶ на 1 см². Дезинфекционные средства оказывают бактерицидное действие - менингококк погибает мгновенно [6].

МИ свойственны периодические подъемы заболеваемости: в среднем они возникают спустя длительные межэпидемические периоды - от 10 до 30 лет. Эпидемии, охватывающие одновременно несколько десятков стран мира, были обусловлены менингококком серогруппы А, а локальные эпидемические подъемы в границах одной страны - менингококком серогрупп В и С. Спорадическая заболеваемость межэпидемического периода формируется разными серогруппами, из которых основными являются А, В, С, W, Y, X.

В Российской Федерации серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от лиц с диагнозом ГФМИ, представлена преимущественно серогруппами А, В, С в равных долях, а также отмечается увеличение гетерогенности популяции менингококка, обусловленное ростом штаммов редких серогрупп (W, Y) [6].

Повторные случаи МИ, как и формирование хронических форм заболевания, возможны при иммунодефицитных состояниях, характеризующихся дефицитом системы комплемента (C₁-C₈), при персистирующих герпесвирусных инфекциях.

Течение инфекционного процесса зависит от патогенных свойств возбудителя, условий заражения и иммуногенетических факторов человека. Существенное значение имеет местный иммунитет, который значительно подавляется предшествующими вирусными заболеваниями (грипп), резкой сменой климатических условий, переохлаждением, стрессом и другими неблагоприятными обстоятельствами.

Сочетание процессов воспалительного и токсического характера с аллергическими реакциями происходит вследствие того, что менингококк имеет двойственную природу: с одной стороны, это гноеродный кокк, вызывающий гнойное воспаление (менингит, артрит, иридоци-клит), с другой - он содержит эндотоксин, вызывающий развитие интоксикационного синдрома и шока впоследствии.

Патогенетический процесс МИ определяется несколькими этапами:

- ▶ попадание возбудителя на слизистую оболочку носоглотки;
- ▶ попадание менингококка в кровь (бактериемия);

- ▶ подавление фагоцитоза (незавершенный фагоцитоз);
- ▶ вазодилатация и снижение периферического сопротивления;
- ▶ проникновение возбудителя через гематоэнцефалический барьер, раздражение рецепторов мягкой мозговой оболочки токсичными факторами и воспалительным процессом;
- ▶ повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и гиперпродукция ЦСЖ, что приводит к увеличению ликворного давления, плеоцитозу и протеинорахии;
- ▶ нарушение циркуляции крови в сосудах организма, задержка резорбции ЦСЖ;
- ▶ отек и набухание головного мозга, раздражение оболочек мозга и корешков черепных и спинномозговых нервов, развитие септического шока.

Носоглотка - место первичной локализации и размножения возбудителя. В большинстве случаев (85-90%) пребывание возбудителя на слизистой оболочке носоглотки не сопровождается заметными местными и общими изменениями и заканчивается транзиторным или более длительным здоровым носительством. У части больных развивается воспаление и отек слизистой носоглотки (назофарингит), чем и заканчивается заболевание. При генерализации основной путь распространения менингококка в организме - гематогенный. В случае ГФМИ бактериемия всегда очень высокая: 10^5 - 10^7 микроорганизмов в 1 мл. Подавляющее большинство менингококков при попадании в кровь быстро погибает, поэтому важна способность менингококка выделять во внешнюю среду эндотоксин с помощью мелких поверхностных токсинсодержащих пузырьков (*blebs*), имеющих огромное значение в формировании реакции Санорелли-Шварцмана при фульминантной менингококцемии. Однако окончательных убедительных доказательств этому факту пока не получено. В оптимальных случаях (при легких формах МИ) гибель менингококка сопровождается освобождением небольших количеств липополисахарида, обладающего мощным активизирующим действием на все системы защиты организма: возникает лихорадка, стимулируются выброс нейтрофилов в кровь и их фагоцитарная активность, активизируется система комплемента, повышается бактерицидная активность крови и происходит быстрое освобождение организма от возбудителя. При интенсивной бактериемии выработка миелопероксидазы нейтрофилами снижается и фагоцитоз носит незавершенный характер. Нейтрофилы, содержащие жизнеспособные

клетки менингококка, преодолевают гистогематические барьеры и заносят возбудителя в субарахноидальное пространство. К мягкой мозговой оболочке возбудитель прикрепляется с помощью специальных ворсинок (пилей) на поверхности капсулы и вызывает сначала серозное, а затем и гнойное воспаление. Иногда возможно проникновение менингококка в центральную нервную систему по влагищам нервных волокон и по лимфатическим путям, проходящим через решетчатую кость. В то же время в крови цитотоксические клетки лизируют инфицированные менингококком нейтрофилы, что приводит к выделению большого количества антигенов и освобождению высоких доз эндотоксина (липополисахарида), что вызывает активацию медиаторов воспаления и биологически активных веществ (гистамина, серотонина, гепарина, кининов), факторов системы свертывания крови, провоспалительных цитокинов (туморнекротизирующий фактор, IL-1 и IL-6). Происходит потребление комплемента, подавляется фагоцитоз, снижается бактерицидная активность крови. Повышая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, эндотоксин приводит к развитию гипопроотеинемии, гиповолемии, периферической вазодилатации и снижению периферического сопротивления. При прогрессировании септического шока происходит катастрофическое поражение жизненных функций организма, заканчивающееся полиорганной недостаточностью. Септический шок при МИ имеет признаки одновременно и гиповолемического (недостаток объема крови), и распределительного (нарушение сосудистого тонуса), и кардиогенного (недостаточность сердечного выброса) шока. Кроме прямого действия эндотоксина, цитокинов, метаболического ацидоза и уменьшения коронарного кровотока, огромную роль при септическом шоке играет миокардиогнетающий фактор. Когда миокардиогнетающий фактор достигает

своего критического уровня, возникает дилатация левого желудочка и происходит максимальное снижение фракции изгнания. Существует определенная стадийность изменений гемодинамики при септическом шоке, не имеющая постоянной временной характеристики и не предполагающая продолжительного нахождения пациента в той или иной стадии от момента развития шока.

При проникновении менингококка в ликворное пространство развивается гнойное воспаление мягких оболочек мозга. Токсемия приводит к повреждению эндотелия сосудов, гемодинамическим расстройствам и нарушениям микроциркуляции в головном мозге, что существенно повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Увеличение количества спинномозговой жидкости и объема мозга вследствие его отека приводят к мозговой гипертензии. Декомпенсация мозговой гипертензии

может стать результатом смещения головного мозга вдоль церебральной оси, вклинению миндалин мозжечка в большое (затылочное) отверстие и ущемлению продолговатого мозга с быстрым развитием паралича центра дыхания, а затем сосудистого центра.

Доказано, что бактериальная нагрузка коррелирует с тяжестью заболевания при ГФМИ и ассоциирована с вероятностью смерти (в 2,04 раза при увеличении на каждые $\log 10$ копий/мл), инвалидизирующими последствиями заболевания и более длительной госпитализацией.

Иммунный ответ организма при МИ в значительной степени зависит от интенсивности образования антител к различным антигенам клетки. Полисахаридные антигены менингококка серогрупп А и С обладают высокой иммуногенностью, полисахариды серогруппы В почти неиммуногенны. Постинфекционный иммунитет при генерализованных формах достаточно напряженный, повторные заболевания и рецидивы возникают редко.

Несмотря на большие успехи в реаниматологии за последние 20 лет и многочисленные исследования противовоспалительных препаратов, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок остаются ведущими причинами смерти в отделениях интенсивной терапии. Так как гипертоксическая форма МИ, по сути, является септическим шоком, то и в патогенезе данных двух нозологических форм присутствуют одни и те же каскады патофизиологических реакций. Так называемый иммунный паралич, индуцированный сепсисом, - это компенсаторная реакция, развивающаяся в ответ на системное воспаление. Данный механизм защищает организм в течение первых нескольких часов от начала воспаления, но становится смертельным при более длительном существовании, поскольку следствием является нарушение функции всех типов иммунного ответа. Давно установлено, что у пациентов с сепсисом есть особенности иммунной системы, сопоставимые с состоянием иммуносупрессии. Это состояние характеризуется:

- ▶ повреждением функции нейтрофилов, включая хемотаксис, фагоцитоз и бактерицидную активность;
- ▶ индукцией апоптоза, вызывающего потерю лимфоцитов и дендритных клеток;
- ▶ сниженным ответом лимфоцитов, которые становятся неспособными пролиферировать или секретировать цитокины в ответ на повторное действие антигена;

- ▶ сниженным уровнем Th1 цитокинов (интерферона- γ) и повышенным уровнем Th2 цитокинов (IL4);
- ▶ массивным выбросом противовоспалительных медиаторов, в том числе кортизола, адреналина, норадреналина, IL-1, интерлейкина-10 (IL-10), трансформирующего фактора роста- β , антагонистов рецептора;
- ▶ увеличением доли регуляторных T-клеток, которые производят IL-10, и трансформирующего фактора роста- β и вызывают анаргию лимфоцитов;
- ▶ деактивацией моноцитов и невозможностью продукции воспалительных цитокинов, ограничением способности презентирования антител вследствие экспрессии главного комплекса гистосовместимости человека на поверхности моноцитов.

Таким образом, иммунный паралич, развивающийся через 4-6 ч после гипервоспалительного иммунного ответа в начале заболевания, практически исключает возможность выздоровления. В связи с этим терапия гипертоксической формы МИ должна быть начата незамедлительно, в идеале в промежутке от 4 до 6 ч от начала заболевания.

Контрольные вопросы

1. Каковы факторы патогенности менингококка?
2. Чем можно объяснить повторные случаи заболевания МИ?
3. В чем заключаются основные патогенетические механизмы развития ГФМИ?
4. От чего зависит форма и тяжесть заболевания МИ?
5. Особенности патогенеза гипертоксической формы МИ.

Глава 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди бактериальных менингитов МИ вызывает наибольшую озабоченность в мире из-за эпидемий, создающих сложные ситуации не только для стран (территорий), пораженных эпидемическим менингитом, но и для соседних государств. С 40-х годов XX в. и до настоящего времени эпидемии менингита в Африке по своему размаху представляют исключительное явление, не описанное ранее в каких-либо других странах. Эта зона высокой заболеваемости, расположенная между Сахарой с севера и экваториальным

лесом с юга и относящаяся к субэкваториальному поясу, была названа в 1963 г. исследователем L. Lapeyssonnie «менингитным поясом». В обзорах по менингиту в Африке отмечается связь эпидемических подъемов с засушливым периодом года, скученностью людей в закрытых помещениях, возникновением песчаных бурь, в результате которых нарушается слизистая носоглотки, что способствует проникновению бактерий. Известны крупные вспышки и эпидемии в СССР, Бразилии, на Кубе, в Иране, Ираке, Непале, Китае, Индии, Монголии, Саудовской Аравии, в европейских странах (Англии, Норвегии), в Новой Зеландии. Показатель заболеваемости в межэпидемический период в развитых странах составляет от 1 до 10 случаев на 100 тыс. населения, в то время как в развивающихся странах - 20 на 100 тыс. населения. Уровень заболеваемости в период эпидемий характеризуется показателем 500 случаев на 100 тыс. населения и выше. В Европе заболеваемость ГФМИ составляет от 1 до 14 на 100 тыс. населения, однако средние показатели регистрируются на уровне 1-2 случая на 100 тыс. жителей, тогда как в США среднестатистическое значение заболеваемости ГФМИ - 0,3-0,4 на 100 тыс. населения. Для Европейского региона принято считать тенденцией к повышению заболеваемости показатель, превосходящий 3,5-4,0 случая на 100 тыс. населения.

Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заболеваемость МИ в Российской Федерации имеет многолетнюю тенденцию к снижению, однако за последние три года наблюдается ее рост. Показатель заболеваемости увеличился на 33,3% по сравнению с 2016 г. (0,5 случая на 100 тыс. населения) и составил в 2019 г. 0,75 на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели заболеваемости, превышающие среднероссийский в 2-4 раза, зарегистрированы в нескольких регионах РФ, включая Москву (2,91 на 100 тыс. населения). ГФМИ в 2019 г. составили 79,8% случаев заболеваний (в 2018 г. - 73,9%, в том числе у детей до 17 лет - 80,1% , в 2018 г. - 72%).

Ежегодно увеличивается удельный вес лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ. В 2019 г. данный показатель составил 78% от числа зарегистрированных случаев. По данным Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, дети болели ГФМИ в 7 раз чаще, чем взрослые. Группой наибольшего риска среди детей являются малыши до 4 лет. Самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ среди подростков и взрослых отмечены в возрастной группе 15-19 лет. Летальность от ГФМИ остается на высоком уровне, и в 2019 г. показатель составил 21% [7].

К современным проявлениям МИ, помимо повышения показателя заболеваемости за последние несколько лет, регистрации наивысших показателей заболеваемости среди детей 0-4 года (показатель до 1 года - 7,14 на 100 тыс. и среди детей 1-2 года - 4,93 случая на 100 тыс. населения), увеличения заболеваемости среди подростков (в 1,5 раза) и повышения уровня летальности (до 21%), относится рост числа случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы W. Так, в этиологической структуре МИ в Москве начиная с 2016 г. доминировал менингококк серогруппы W (в 2016 г. серогруппа W выделена в 48% случаев ГФМИ, в 2017 г. - в 56%, 2018-м - в 52%) и только в 2019 г. отмечено некоторое снижение доли W [7; 8].

Имевший место многолетний общий спад заболеваемости МИ привел к снижению настороженности врачей в отношении МИ, что зачастую приводит к поздней диагностике заболевания, увеличению диагностических ошибок на догоспитальном уровне (до 32%), развитию декомпенсированного шока и неэффективности реанимационных мероприятий.

МИ - типичный антропоноз. Источником заболевания являются менингококконосители, больные назофарингитом и генерализованными формами инфекции. Пути передачи - воздушно-капельный, контактно-бытовой; входные ворота - слизистая верхних дыхательных путей. По данным литературы [9], МИ присуща периодичность с интервалом между отдельными подъемами в 8-10 лет, определенная сезонность с пиком в зимне-весенний период [как правило, совпадает с эпидемическим подъемом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), гриппа]. Заболевают преимущественно дети (70-80%), наиболее уязвимый возраст по развитию гипертоксических (сверхострых) форм инфекции - дети от новорожденности до 3 лет, особенно первого года жизни, а также лица молодого возраста, чаще в закрытых коллективах. Рост заболеваемости МИ отмечается в период формирования коллективов образовательных организаций (дошкольных, общеобразовательных, профессиональных, высшего образования), в том числе после летних каникул, коллективов лиц, призванных на военную службу [6].

Контрольные вопросы

1. Кто является источником МИ?
2. Каковы эпидемиологические особенности МИ на современном этапе?

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

МИ характеризуется чрезвычайным полиморфизмом клинических проявлений - от бессимптомных до крайне тяжелых форм, приводящих к летальному исходу в течение нескольких часов. Инкубационный период колеблется от 1 до 10 дней (чаще 2-4 дня).

Клиническая классификация МИ (В.И. Покровский, 1965 г.)

1. Локализованные формы:

- а) менингококконосительство;
- б) менингококковый катаральный назофарингит.

2. Генерализованные формы:

- а) менингококкемия - типичная, молниеносная, хроническая;
- б) менингит;
- в) менингоэнцефалит;
- г) смешанные - менингит и менингококкемия.

3. Редкие формы - менингококковый эндокардит, менингококковая пневмония, менингококковый артрит, менингококковый иридоциклит, неврит зрительного нерва, гепатит, нефрит.

Носительство характеризуется пребыванием менингококка на слизистой носоглотки без каких-либо клинических проявлений и субъективных жалоб. Носителями менингококка чаще являются взрослые, носительство у детей первых лет жизни наблюдается очень редко. В среднем носительство длится 15-20 дней, но при хронических заболеваниях носоглотки затягивается на недели и месяцы.

Менингококковый катаральный назофарингит (3-5% больных МИ) начинается обычно с подъема температуры, умеренно выраженной интоксикации. Больные жалуются на боль и першение в горле, иногда вестибулярные нарушения (головокружение, рвоту, шум и боль в ушах). При осмотре определяется бледность лица, инъекция склер, гиперемия и зернистость задней стенки глотки, мягкого нёба, передних дужек,

заложенность носа или скудные вязкие выделения, у детей младшего возраста - обильное слизистое или слизистогнойное отделяемое. Носовое дыхание затруднено, голос приобретает гнусавый оттенок. Обычно заболевание заканчивается выздоровлением через 5-7 дней, но может быть одним из этапов развития ГФМИ. При менингококковом назофарингите отсутствуют такие симптомы, как кашель и чихание.

ГФМИ характеризуется острым началом, подъемом температуры до высоких цифр, появлением общей интоксикации, кожных высыпаний, менингеальных симптомов, нарушением сознания.

3.1. МЕНИНГОКОККЕМИЯ

Менингококкемия характеризуется острым началом, подъемом температуры до 39,0-39,5 °С, появлением интоксикации, экзантемы. Отмечается вялость, гиперестезия, головная боль, рвота, снижение аппетита, а при молниеносной форме - гемодинамические нарушения. Возможны диспептические явления, особенно у детей младшего возраста, снижение диуреза, появление менингеальных симптомов. При тяжелых формах наблюдается беспокойство, возбуждение или заторможенность, спутанность сознания. Уже через несколько часов от начала болезни на коже появляются высыпания. Наиболее типична геморрагическая звездчатая сыпь. Элементы сыпи различного размера (от петехий до экхимозов), плотные, с инфильтрированным основанием, возвышающиеся над поверхностью кожи, не исчезающие при надавливании. Элементы сыпи неодинаковы по цвету, так как находятся на разных стадиях развития вследствие неодномоментного появления. Возможна также розеолезная, папулезная, пятнистая сыпь, на фоне которой можно обнаружить отдельные геморрагические элементы, которые после себя оставляют пигментацию. Излюбленная локализация сыпи - ягодицы, межъягодичная складка, боковая поверхность и низ живота, плечи, наружные поверхности бедер и голеней, стопы. Характерен симптом стакана: если прижать к элементам сыпи стеклянный стакан, геморрагии не исчезают.

При легких формах менингококкемии на фоне розеолезной или папулезной сыпи наблюдается мелкая необильная геморрагическая сыпь, отдельные элементы которой имеют звездчатую форму. Высыпания обычно бесследно исчезают через 1-2 дня.

При среднетяжелых формах характер сыпи преимущественно геморрагический, элементы более крупные по величине, а некоторые - с поверхностным некрозом в центре. Сыпь сохраняется несколько дольше,

иногда до недели. Иногда на фоне тяжелого общего состояния на коже регистрируются лишь единичные, трудно заметные, очень мелкие геморрагические элементы сыпи, напоминающие петехии. Такая клиническая картина часто приводит к недооценке тяжести состояния больного и более позднему оказанию специализированной помощи. Чаше при тяжелых и сверхострых формах происходит быстрое нарастание крупной геморрагической сыпи со сливными элементами, достигающими 5-15 см в диаметре. Некрозы глубокие, захватывают не только кожу, но и подлежащие ткани, сохраняются более 7-14 дней. При распаде некротизированных элементов сыпи образуются дефекты тканей с последующим рубцеванием. Поражение отдельных участков тела (кончиков пальцев, носа, а возможно, и целых конечностей) иногда ведет к их отторжению.

Тяжелые формы менингококкемии могут сопровождаться носовым, кишечным, маточным кровотечением, кровоизлияниями на глазном дне. Нередко поражается сердце (миокардиты, реже эндо-, перикардиты). В 1/2-2/3 случаев на 3-4-й день заболевания на коже и слизистых появляются герпетические высыпания, из пузырьков иногда удается выделить менингококк, вирус герпеса. Поражения суставов встречаются примерно у 10% пациентов, особенно раннего возраста. Артриты, как правило, развиваются в конце первой недели болезни (на 5-7-е сутки). Чаше страдают мелкие суставы пальцев рук: они отечны, гиперемированы, дети держат пальчики растопыренными; возможно поражение крупных суставов (чаще голеностопных и локтевых). Исход артритов обычно благоприятный. Иридоциклит, эндофтальмит наблюдаются крайне редко (на нашем материале они не были отмечены ни в одном случае). Длительность лихорадки, интоксикации зависит от формы болезни и колеблется от 2-3 дней до недели и более. Исход менингококкемии, исключая молниеносную форму, при правильном лечении благоприятный.

Варианты сыпи и некрозов при менингококкемии представлены на рис. 1-16.

3.2. МЕНИНГОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ

Менингококковый менингит начинается обычно остро, бурно. Родители могут указать не только день, но и час, когда заболел ребенок. В других случаях менингит развивается вслед за назофарингитом или менингококкемией. Характерна фебрильная лихорадка, сильная головная боль распирающего характера, боль в глазных яблоках, повторная рвота, не связанная с приемом пищи и не облегчающая состояние больного; резкая

гиперестезия ко всем видам раздражителей - к прикосновениям, яркому свету, громким звукам. У большинства детей раннего возраста отмечается адинамия, сонливость, безучастность

к окружающему, выбухание и напряжение большого родничка (реже его западание), запрокидывание головы, судороги; у старших - беспокойство, психоэмоциональное возбуждение. Возможна спутанность сознания, галлюцинации, бред.

Уже с первых часов болезни резко выражены все признаки поражения мозговых оболочек (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и др.), что характерно именно для менингококковых менингитов.

У детей первого года жизни менингеальные симптомы выражены менее отчетливо, но часто регистрируется симптом Лессажа (подвешивания): ребенок, поднятый за подмышечные области, поджимает к животу ноги и держит их в согнутом положении). Иногда, как проявление корешкового синдрома, возникает сильная боль в животе, которая в отдельных случаях дает повод заподозрить аппендицит. При исследовании ЦСЖ обнаруживается: цвет - белесовато-желтый, молочный, мутный, цитоз - более 500 клеток в 1 мкл, белок - 1,5 г/л и выше, в мазке более 50% нейтрофилов, глюкоза резко снижена, лактат резко повышен.

При вовлечении в процесс вещества головного мозга (менингоэнцефалит) регистрируются парезы, параличи (в том числе черепно-мозговых нервов), патологические неврологические симптомы, как правило, судороги и нарушение сознания. Особого внимания требует расстройство слуха, наблюдавшееся, по данным Научно-исследовательского института детских инфекций, в 1-2% случаев, которое возникает иногда уже с первых дней заболевания. Нарушения слухового анализатора возможны на различных уровнях и при отсутствии своевременно начатого активного лечения могут привести к частичной или полной глухоте. В то же время диагностика нарушений, особенно у детей раннего возраста, затруднительна, в связи с чем следует фиксировать на этом внимание родителей, проводить аудиометрическое обследование.

Менингеальный симптомокомплекс:

► фото-, фонофобия, усиление головной боли при открывании глаз и при движениях глазных яблок, светобоязнь, шум в ушах;

- ▶ гиперестезия кожного покрова (общая гиперестезия характерна для раздражения мозговых оболочек) проявляется болезненностью при пальпации различных участков тела;
- ▶ ригидность затылочных мышц (следствие рефлекторного повышения тонуса мышц-разгибателей головы). Исследуется пассивным сгибанием головы больного, лежащего на спине, при приближении его подбородка к груди. В случае ригидности затылочных мышц не удастся выполнить действие из-за выраженного напряжения разгибателей

головы. Попытка согнуть голову пациента может привести к тому, что вместе с головой приподнимается верхняя часть туловища;

- ▶ симптом Кернига состоит в невозможности разогнуть ногу больного, согнутую под прямым углом в коленном суставе, когда она согнута в тазобедренном. Мешает разгибанию напряжение задней группы мышц бедра (тонический оболочный рефлекс);

- ▶ верхний симптом Брудзинского: при пассивном сгибании головы больного к груди в положении лежа на спине ноги его сгибаются в коленных и тазобедренных суставах;

- ▶ средний симптом Брудзинского - такое же сгибание ног при надавливании над лонном;

- ▶ нижний симптом Брудзинского: при проверке симптома Керни-га на одной ноге другая сгибается в коленном и тазобедренном суставах.

Комбинированная форма, по данным московских стационаров, регистрируется в 50-60% случаев всех ГФМИ. Клиническая картина складывается на основе сочетания симптомов обеих форм инфекции, выраженных в различной степени. В одних случаях преобладают симптомы поражения мозговых оболочек и общемозговые нарушения, в других - поражение кожных покровов и явления менингококкового сепсиса.

У детей раннего возраста МИ нередко протекает в виде менингоэнцефалита. В клинической картине преобладают признаки поражения головного мозга: нарушение сознания, двигательные нарушения, судорожный синдром, поражение черепно-мозговых нервов. Возможно развитие гемипарезов - ограничение движения в конечностях с одной стороны: нарушение движения, снижение мышечного тонуса.

Менингеальные симптомы нечетко выражены на фоне общетоксического и общемозгового синдрома.

Для детей первого года жизни характерно развитие гипертоксической формы МИ - инфекционно-токсического шока (ИТШ) и полиорганной недостаточности с летальным исходом в первые часы и сутки от начала заболевания.

В случаях молниеносного течения болезни летальный исход может наступить при отеке мозга, сопровождающемся нарушением сознания, комой, сердечнососудистой недостаточностью.

У детей первых месяцев жизни молниеносное течение МИ также может быть связано с синдромом Уотерхауса-Фридериксена, характеризующимся обширным кровоизлиянием в надпочечники. Клиническими признаками острой надпочечниковой недостаточности являются гипотермия до 35 °С, снижение артериального давления (АД), тахикардия, слабый пульс, сосудистый коллапс с цианозом конечностей, конвульсии, кома; смерть наступает в первые 16-18 ч.

Специалисты отмечают и некоторые особенности клиники ГФМИ, вызванных серогруппой W. Заболевание может протекать в виде септического артрита, тяжелого поражения дыхательных путей, пневмонии, с гастроинтестинальной симптоматикой [10-13].

1. Клинический пример комбинированной формы ГФМИ.

Софья М., 4 мес., поступила в детское отделение инфекционной больницы 20.10.2014 самотеком. Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела 19.10.2014. Вскрикивала ночью, в 05.30 повышение температуры тела до 38,3 °С, мама самостоятельно давала [парацетамол](#); в 10.00 мама заметила сыпь на ногах, животе. В 16.00 осмотрена педиатром, температура тела - 39,7 °С. Диагноз: экзантема? 19.10 в течение дня температура тела оставалась в пределах 39,5 °С, повторно осмотрена педиатром в 22.00. Диагноз: острая вирусная инфекция, экзантема, рекомендации: жаропонижающие, [диметинден](#) (Фенистил[®]). Ребенок не госпитализирован и направлен для амбулаторного лечения домой.

Диагноз «менингококковая инфекция» на догоспитальном этапе не был заподозрен в первые часы от начала заболевания в связи с отсутствием геморрагического характера сыпи и преобладания пятнисто-папулезной

сыпи, что патогномонично для начала МИ у детей до года и представляет трудности для дифференциальной диагностики с вирусными экзантемами.

20.10.14 ночью девочка была беспокойна, температура тела - 40,3 ° С. Ей давали [парацетамол](#), сыпь приобрела цианотичный оттенок, ребенок стал вялым. Родители самостоятельно обратились в детское отделение инфекционной больницы. На уровне приемного отделения диагностирована МИ, ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционной больницы.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II физиологически протекавшей беременности, II самостоятельных родов на 40-й неделе, масса тела при рождении - 3670 г, длина тела - 52 см. Послеродовой, неонатальный период без особенностей. Привита по календарю, без реакций. В семье все здоровы. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционной больницы состояние тяжелое за счет интоксикации. Вялая, сонливая. Глазки открывает, взгляд фиксирует. Мышечный тонус сохранен, равный. Катаральных симптомов нет. Носовое дыхание свободное. Очаговой, менингеальной, общемозговой симптоматики нет. Большой родничок пульсирует, находится вровень с костями черепа.

Кожа бледная, достаточной влажности. На коже туловища, конечностей обильная звездчатая геморрагическая сыпь, возвышающаяся над уровнем кожи, на лице единичные мелкие, до 0,5 см, звездчатые геморрагические элементы, на подушечке большого пальца правой стопы некроз диаметром до 1 см, подобный, диаметром до 0,8 см, есть на мизинце. Видимые слизистые влажные, блестящие. В зеве гиперемии, отека, наложений нет. Периферические лимфоузлы единичные, до 0,5 см, эластичные, безболезненные. Частота дыхания - 26 в 1 мин. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке и в т. Боткина, за пределы сердца не проводится. Частота сердечных сокращений - 130 в 1 мин, АД - 100/70 мм рт.ст. Температура тела при поступлении - 36,8 °С. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Кишечник эластичный, безболезненный. Печень: верхняя граница - VI ребро, нижняя граница у края реберной дуги, край острый, гладкий, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, среднего объема, без патологических примесей. Мочеиспускание не нарушено. После осмотра ребенок переведен в отделение для дальнейшего лечения.

На 5-й день болезни (4-й день госпитализации) у ребенка вновь отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр, отечность мелких суставов кистей, стоп, фаланг, кожа над ними гиперемирована, при пальпации болезненность. В терапию добавлены нестероидные противовоспалительные средства.

На 8-е сутки заболевания купировались симптомы интоксикации, общемозговые и менингеальные знаки, девочка достаточно активная, интересуется игрушками, узнает маму, улыбается. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Физиологические отправления в норме. При поступлении с диагностической целью была проведена люмбальная пункция (ЛП): бесцветная, опалесцирующая, цитоз 10⁴ лейкоцита в 1 мкл, белок 0,4 г/л, глюкоза - 3,4 мм/л, лактат - 4,1 мм/л, Д-димер - 70 нг/мл, в мазке 58% нейтрофилов, 42% лимфоцитов. Этиология заболевания была подтверждена путем проведения реакции латекс-агглютинации ЦСЖ (*N. meningitidis* гр. А), посева ЦСЖ (*N. meningitides* гр. А). В посеве крови возбудитель выделен не был. Нейросонографическое исследование обнаружило негрубую вентрикуломегалию. Проведенная терапия: [цефтриаксон](#) 100 мг/кг/сут с переходом на меропенем (Меронем[®]) 120 мг/кг/сут, [дексаметазон](#) (Дексазон[®]) 0,75 мг/кг/сут в течение 3 дней, симптоматическая и патогенетическая терапия, иммунотерапия [иммуноглобулин человека нормальный (Октагам[®]) 5 г/курс], инфузионная терапия. ЦСЖ санирована через 9 дней от начала антибактериальной терапии. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: МИ группы А, генерализованная форма (менингококцемия, менингит), тяжелое течение с осложнениями. Осложнение: инфекционно-аллергический полиартрит, некрозы мягких тканей.

Цель демонстрации: показать особенности течения и осложнения МИ у ребенка грудного возраста на фоне перинатального поражения центральной нервной системы.

2. Клинический пример ГФМИ с поражением центральной нервной системы.

Дарья Б., 9 лет, 21.12.2014 поступила в одну из инфекционных больниц г. Москвы с подозрением на МИ. Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела 17.12.14, вечером подъем температуры тела до 39 °С. 18-19.12 температура тела была субфебрильной. 18.12.14 осмотрена участковым педиатром, диагноз: ОРВИ. Лечение симптоматическое. 20.12.14 девочка стала вялой, жаловалась на головную боль, боли в конечностях. Рвоты не было. К вечеру на ногах появились элементы геморрагической

сыпи, которые стали распространяться на туловище. 21.12.14 девочка в порядке скорой медицинской помощи госпитализирована с диагнозом «менингококковая инфекция». Амбулаторно бригадой скорой медицинской помощи введено: 1,0 г хлорамфеникола (Левомецетин[♦]) в/м, 90 мг преднизолона (из расчета 3 мг/кг) в/м.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от III физиологически протекавшей беременности, II самостоятельных срочных родов, при рождении масса тела - 2700 г, длина тела - 43 см. Искусственное вскармливание до 8 мес. Из перенесенных заболеваний - нечастые ОРВИ. Привита по возрасту, без реакций. Аллергологический анамнез не отягощен.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционной больницы состояние ребенка тяжелое за счет выраженных общетоксических и общемозговых симптомов. В сознании, но быстро истощается. На вопросы отвечает замедленно. Выраженная ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. Очаговых симптомов нет. Явлений нарушения микроциркуляции нет. Кожа бледная, с субиктеричным оттенком, на ногах, по телу, на стопах пятнистые элементы. Глаза «запавшие», периорбитальный цианоз. Дыхание ровное, частота дыхания - 22 в минуту. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно, хрипов нет. Гемодинамика стабильная. Частота сердечных сокращений - 100 в минуту, АД - 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +4 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стула в отделении не было, со слов

мамы не мочилась с вечера 20.12.2014. При поступлении в ЦСЖ: цитоз - 277 лейкоцитов в 1 мкл, белок - 0,76 г/л, глюкоза - 2,6 ммоль/л, лак-тат - 4,0 ммоль/л, в мазке 91% нейтрофилов, 9% лимфоцитов. В общем анализе крови при поступлении анемия (гемоглобин 90 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения (тромбоциты $100 \times 10^9/л$), палочко-ядерный нейтрофилез (15% палочкоядерных нейтрофилов) и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) - до 36 мм/ч. Диагностирован гнойный менингит, начата противоотечная, антибактериальная терапия ([цефтриаксон](#) 100 мг/кг/сут), [дексаметазон](#) (Дексазон[♦]) 0,5 мг/кг/сут в 4 введения, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Симптомы отека мозга купированы через сутки, ребенок переведен в отделение. На 3-й день от начала госпитализации (7-й день болезни) отмечены жалобы на боль в левом коленном суставе при пассивных движениях. При осмотре и пальпации суставы не изменены. На 5-й день от момента госпитализации получены анализы полимеразной цепной реакции

(ПЦР) ЦСЖ и крови, где обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса герпеса VI типа в высокой концентрации (ЦСЖ - 4,4 log на 10⁵ клеток). С учетом полученных результатов начата терапия ацикловиром 40 мг/кг/сут в/в. Осмотрена неврологом, диагностирован левосторонний гемипарез. Имеет место клиника заболевания (наличие типичной для МИ геморрагической сыпи на конечностях), соответствующие лабораторные показатели (обнаружение в крови и ЦСЖ ДНК вируса герпеса человека 6-го типа), у ребенка диагностирован менингоэнцефалит смешанной этиологии: герпесвирусной (VI типа) + бактериальной (клинически менингококковой), тяжелый, негладкое течение.

В динамике на фоне проводимого лечения ЦСЖ на 18-й день болезни: цитоз - 12 лейкоц/мкл, белок - 0,25 г/л, глюкоза - 3,6 ммоль/л, в мазке из 15 клеток 9 лимфоцитов, 3 моноцита, 3 нейтрофила. При нейровизуализационном исследовании (компьютерной томографии) головного мозга обнаружены очаговые поражения правых лобной и лоб-но-теменной областей с вовлечением белого вещества и частично коры.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: очаговые изменения в правой лобной доле (с большей долей вероятности - объемное образование сосудистого генеза, вероятно, артериовенозная мальформация с признаками ранее перенесенных кровоизлияний и формированием глиозной зоны).

После санации ЦСЖ ребенок переведен в нейрохирургическое отделение для дальнейшего лечения с диагнозом: менингоэнцефалит смешанной этиологии: герпесвирусной (VI типа) + бактериальной (клинически менингококковой) этиологии, тяжелое течение с осложнениями. Осложнения: левосторонняя пневмония, инфекционно-токсическая кардиопатия. Сопутствующее: артериовенозная мальформация правой лобной доли.

Цель демонстрации: течение и дифференциальная диагностика герпесвирусного менингоэнцефалита на фоне артериокавернозной мальформации.

3. Клинический пример редкой формы ГФМИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W

Больная А., 6 мес, поступила в инфекционное отделение одного из детских стационаров г. Москвы 30.01.2019 на пятый день болезни. Родители предъявляли жалобы на насморк, кашель, отек правой кисти и правого голеностопного сустава. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился

от IV беременности, перенесенные заболевания: ОРВИ. Операций не было, аллергоанамнез не отягощен. Прививки не проводились в связи с отказом матери, за исключением БЦЖ* (туберкулезная вакцина) и против гепатита В в родильном доме. Эпиданамнез: проживает вместе с родителями в общежитии, за пределы Москвы с родителями не выезжала, контактов с инфекционными больными не было.

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела неделю назад, тогда появились кашель, ринит, повышение температуры до 39 °С, мелкая папулезная сыпь на коже туловища и конечностей. На третий день болезни обратились в приемное отделение детской больницы, где, со слов мамы, при обследовании (рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови) патологических отклонений не выявлено и был поставлен диагноз: «ОРВИ, вирусная экзантема, ринофарингит». Ребенок отправлен на амбулаторное лечение с рекомендациями по лечению: [ибупрофен](#) (Нурофен*), АкваМарис*, интерферон альфа-2b (Виферон*). Дома на пятый день болезни мама заметила отек и затруднение движения правой кисти, правой голени, в связи с чем обратилась в приемное отделение другого стационара. Девочка поступила в инфекционное отделение в состоянии средней степени тяжести. Симптомы интоксикации выражены умеренно: вялость, снижение аппетита. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи не было. Температура тела - 37,8 °С, носовое дыхание затруднено, слизистые выделения из носовых ходов. Зев ярко гиперемирован, чистый. В легких дыхание жесткое, выслушивались сухие и влажные хрипы справа и слева, частота дыхания - 30 в минуту. Тоны сердца звучные, пульс ритмичный. Частота сердечных сокращений - 110 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, не вздут, печень и селезенка не пальпировались. Стул кашицей, без патологических примесей. Мочеиспускание не нарушено. Менингеальная и очаговая симптоматика отсутствовала.

В области правой кисти, правого голеностопного сустава отек и гиперемия, ограничение движений, в связи с чем осмотрена травматологом, который не выявил костно-травматических повреждений, что было подтверждено результатами рентгенологического исследования правого и левого предплечий, левой и правой стоп. При ультразвуковом исследовании в области нижней трети правой голени выявлены выраженная инфильтрация мягких тканей с жидкостным компонентом толщиной до 6-7 мм, в голеностопном суставе жидкость до 1,7 мм.

В первом пальце правой стопы определялась свободная жидкость толщиной до 2,2 мм, синовиальная оболочка утолщена до 1,4 мм. В области правого

лучезапястного сустава жидкость на момент осмотра не определялась, визуализировалась инфильтрация мягких тканей тыльной поверхности кисти с жидкостным компонентом.

Результаты ультразвукового исследования позволили предположить наличие у ребенка флегмоны мягких тканей, эпифизарного остеомиелита в нижней трети голени. Девочка осмотрена хирургом, который установил диагноз: «острый гематогенный эпифизарный остеомиелит дистального эпифиза правой малоберцовой кости» и показания для оперативного лечения. В ходе операции под наркозом произведена пункция правого голеностопного сустава из наружного доступа, получено 1 мл мутного выпота. При пункции наружной лодыжки получено геморрагическое отделяемое. Взят посев на флору и чувствительность к антибиотикам. Наложена асептическая повязка с пластиной «вос-копан с левомеколем». Гиперемия первого пальца правой стопы уменьшилась.

В гемограмме отмечались небольшие лейкоцитоз, анемия, моно-цитоз: гемоглобин - 102 г/л; эритроциты - 3,87 млн/мкл; лейкоциты - 11,4 тыс./мкл; тромбоциты - 361 тыс./мкл; нейтрофилы: палочкоядерные - 0%; сегментоядерные - 51,3%; лимфоциты - 36,5%; эозинофилы - 0%; моноциты - 12,2%; СОЭ - 7 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови 01.02.2019 выявлено повышение уровней аспартатаминотрансферазы и С-реактивного белка: общий белок - 55 г/л, альбумин - 38 г/л, [мочевина](#) - 0,8 ммоль/л, креатинин - 29 мкмоль/л, общий билирубин - 7 мкмоль/л, аспартатаминотранс-фераза - 134 Ед/л, аланинаминотрансфераза - 54 Ед/л, [железо](#) - 11,3, С-реактивный белок - 70,5 мг/л (норма - до 10 мг/л), щелочная фос-фатаза - 226 Ед/л, антистрептолизин О - 32 мкмоль/л, РФ - 8,1 мг/л, хлор - 99 ммоль/л, натрий - 131 ммоль/л, калий - 4,58 ммоль/л.

Выявлено также небольшое снижение концентрации общего IgG в крови, уровень общих иммуноглобулинов: IgA - 49 мг/дл (норма - 19-220 мг/дл), IgM - 58 мг/дл (норма - 40-230 мг/дл), IgG - 551 мг/дл (норма - 700-1600 мг/дл), IgE - 17 мг/дл (норма - 0-60 мг/дл).

При анализе крови методом иммуноферментного анализа антитела к цитомегаловирусу, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна-Барр, хламидии пневмонии и микоплазме пневмонии не выявлены. Исследование на наличие герпесвирусных инфекций с помощью ПЦР в крови на ДНК вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6-го типа

также дало отрицательный результат. Были исключены инфекции, вызванные *Yersinia enterocolitica* (антитела в составе IgA и IgG в крови не обнаружены), *Yersinia pseudotuberculosis* (IgG антитела в крови не выявлены), тесты с сальмонеллезным и с дизентерийными диагностикумами Зонне и Флекснера дали отрицательные результаты.

При рентгенографии грудной клетки очаговые изменения не обнаружены, данных за пневмонию не было. Выявлены рентгенологические признаки бронхообструкции: усиление прозрачности легочной ткани, неоднородность ткани легких, легкая перибронхиальная инфильтрация.

На электрокардиографии: частота сердечных сокращений - 146-162 в минуту, синусовая тахикардия, дыхательная аритмия, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Девочка консультирована фтизиатром, рекомендовано проведение диаскин-теста, результат которого оказался отрицательным. Данных за туберкулез не выявлено.

В результате посева гноя из раны на флору (на четвертый день госпитализации) выделена *Neisseria meningitidis* гр. W, скудный рост, в мазке из зева ребенка менингококк не выявлен. От проведения ЛП мать ребенка отказалась.

При исследовании мазка из зева у матери выявлен также *Neisseria meningitidis* гр. W. Отоларингологом диагностирован менингококковый назофарингит, назначено лечение ципрофлоксацином внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение пяти дней. После лечения в контрольном мазке из зева *Neisseria meningitidis* не выявлен.

С учетом данных анамнеза, осмотра и проведенного обследования девочке был установлен клинический диагноз:

- ▶ основной: МИ, генерализованная среднетяжелая форма: острый эпифизарный остеомиелит дистального эпифиза правой малой берцовой кости, артрит правого голеностопного сустава, правого лучезапястного сустава, суставов 1-го пальца правой стопы;
- ▶ сопутствующий: острый обструктивный бронхит, дыхательная недостаточность 1-й степени, анемия легкой степени, реактивный гепатит. Цель демонстрации: показать особенности течения редкой формы ГФМИ, вызванной серогруппой W, у ребенка грудного возраста.

3.3. ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

У 26% детей заболевание начинается остро, с лихорадки до 40 °С, у 57% - до 39 °С, и лишь у 17% температура тела субфебрильная. По данным Н.В. Скрипченко [4], острый (классический) вариант течения МИ имеет место в 74% случаев. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 38 °С, нарастания симптомов интоксикации, появления рвоты, головной боли и менингеальной симптоматики. Через 12-24 ч появляется геморрагическая сыпь. МИ у 95% больных имеет благоприятный исход, лишь в 5% случаев заканчивается летально. Острый (атипичный) вариант определяется в 12% наблюдений. Заболевание в первый день дебютирует с симптомов ОРВИ: катаральные явления, кашель, насморк, боль в горле, умеренные симптомы интоксикации. Ко второму дню развивается лихорадка до 39 °С, появляются выраженные общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы. Подострый вариант развития МИ отмечается у 11% детей. В данном случае заболевание манифестирует появлением выраженных симптомов интоксикации, лихорадки до 39 °С. Ко второму дню присоединяются общемозговые и менингеальные симптомы, а необильная геморрагическая сыпь появляется через 72 ч от начала заболевания.

Благодаря многолетним исследованиям отработаны опорные признаки гипертоксической формы МИ:

- ▶ острое начало, лихорадка до 40 °С, озноб;
- ▶ нарастание бледности и цианоза, похолодание и синюшность кистей и стоп;
- ▶ возбуждение, нарушение сознания;
- ▶ появление одышки и дыхательных расстройств;
- ▶ отсутствие мочеиспускания в течение 6 ч и более;
- ▶ нарастание геморрагической сыпи, появление сливных элементов, гипостазов;
- ▶ падение АД ниже 80 мм рт.ст., нитевидный частый пульс.

Обнаружение этих признаков вне зависимости от вызвавшей их причины у детей первых трех лет жизни является основанием для срочной

госпитализации пациентов в близлежащий стационар, где в случае развития ИТШ должна быть оказана специализированная неотложная помощь.

Анализ наблюдений коллектива ФГБНУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» (СПб) и данных литературы позволили выделить ряд прогностически неблагоприятных признаков при гипертоксических формах МИ:

- ▶ ранний возраст детей - до 1 года;
- ▶ быстрое нарастание геморрагической сливной сыпи с некротическим компонентом;
- ▶ преимущественное расположение сыпи на лице и туловище;
- ▶ низкое АД, плохо поддающееся коррекции гормонами;
- ▶ гипотермия;
- ▶ отсутствие менингита;
- ▶ отсутствие лейкоцитоза в крови;
- ▶ тромбоцитопения.

Учитывая трудность клинической диагностики МИ, а в ряде случаев и оценки тяжести состояния в ранние сроки от начала заболевания до момента появления экзантемы, при опросе необходимо учитывать уровень обеспокоенности родителей или ухаживающих лиц по поводу состояния ребенка (в частности, по сравнению с предыдущими заболеваниями).

Контрольные вопросы

1. Какова длительность инкубационного периода при МИ?
2. Какие основные клинические симптомы ГФМИ определяют тяжесть течения заболевания?
3. Какими симптомами сопровождается поражение центральной нервной системы при тяжелой форме МИ?
4. Что такое менингеальный симптомокомплекс?

5. Что может послужить причиной летального исхода при ГФМИ без поражения центральной нервной системы?

6. Каковы прогностически неблагоприятные признаки при МИ?

Глава 4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В соответствии с СПЗ.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»:

1. Для лабораторной диагностики ГФМИ применяются бактериологический, молекулярно-генетический и серологический методы исследования. Приоритетным является использование в качестве биологического материала спинномозговой жидкости и крови.

2. Взятие, доставка в лабораторию для исследований клинического материала осуществляются с учетом условий, обеспечивающих сохранение в клиническом материале неустойчивого к факторам внешней среды возбудителя.

3. Бактериологическое исследование является обязательным этапом лабораторной диагностики ГФМИ и заключается в получении культуры возбудителя МИ, ее идентификации до вида, определения серогруппы путем выявления группоспецифического антигена (капсульного полисахарида) и чувствительности к антибактериальным препаратам.

4. Важнейшей составляющей лабораторной диагностики ГФМИ является экспресс-метод (реакция латекс-агглютинации) для выявления специфического антигена непосредственно в спинномозговой жидкости и (или) крови у пациентов с клиническим диагнозом ГФМИ или подозрением на ГФМИ. Положительный результат экспресс-метода позволяет в кратчайшие сроки (15-20 мин) установить наличие в материале возбудителя МИ и его серогруппу.

5. Молекулярно-генетическое исследование по выявлению специфических фрагментов ДНК менингококка в клиническом материале (например, ликворе) осуществляют лаборатории, оснащенные для проведения такого рода исследований. Применяются тест-системы, зарегистрированные в Российской Федерации.

В комплексной диагностике заболевания молекулярно-генетический метод применяется с целью повысить эффективность лабораторной диагностики.

При отрицательном результате бактериологического метода и экспресс-метода положительный результат молекулярно-генетического исследования учитывается только при наличии клинических признаков ГФМИ.

6. Применяется серологический метод исследования по выявлению в сыворотке крови специфических антител к полисахаридам менингококка различных серогрупп (реакцию прямой гемагглютинации проводят с помощью диагностикумов, зарегистрированных в Российской Федерации).

Реакция прямой гемагглютинации является ретроспективным вспомогательным методом, позволяющим увеличить процент лабораторного подтверждения ГФМИ.

7. Лабораторными критериями, подтверждающими клинический диагноз случая ГФМИ, являются:

- ▶ обнаружение в клиническом материале (спинномозговая жидкость, кровь) диплококков с характерными морфологическими признаками;
- ▶ характерный рост культуры только на высокопитательных средах;
- ▶ типичная морфология культурального мазка по Граму;
- ▶ сахаролитическая активность культуры в отношении глюкозы и мальтозы;
- ▶ выявление серогруппы у культуры менингококка;
- ▶ выявление специфических антигенов в ликворе и (или) сыворотке крови в реакции латекс-агглютинации;
- ▶ выявление нарастания титра специфических антител в 4 раза и более в течение 10-12 дней (метод парных сывороток) в реакции прямой гемагглютинации;
- ▶ выявление ДНК менингококка с помощью ПЦР в клиническом материале (спинномозговая жидкость, кровь, аутопсийный материал) [6].

Бактериоскопия - выявление диплококков внутри и внеклеточно; реакция латекс-агглютинации в ЦСЖ - обнаружение антигенов менингококка; бактериологический метод (материалы для исследования: кровь, ЦСЖ, носоглоточная слизь): рост колоний менингококка через 24-48 ч позволяет определить серогруппу возбудителя и его чувствительность к

антибактериальным препаратам; молекулярно-генетический метод (ПЦР) (материалы для исследования: ЦСЖ, кровь) - выявление ДНК менингококка с количественным определением бактериальной нагрузки; реакции непрямой гемагглютинации с менингококковыми эритроцитарными диагностикумами - обнаружение нарастания титра специфических антител при исследовании парных сывороток на первый и 10-12-й дни болезни.

Несмотря на наличие реакции латекс-агглютинации, ПЦР и реакции непрямой гемагглютинации, бактериологический метод диагностики МИ до сих пор является «золотым стандартом», так как позволяет определить не только серогруппу возбудителя, но и его чувствительность к антибактериальным препаратам, что с каждым годом приобретает все большее значение в терапии пациентов с сепсисом и менингитом.

При рутинном бактериологическом методе исследования крови или ЦСЖ результат может быть получен не ранее чем через 3-5 суток после посева. Сокращение сроков проведения микробиологического анализа гемокультур, определение чувствительности к антимикробным препаратам выделенных микроорганизмов становятся возможными при использовании анализатора стерильности культур крови (к примеру, Bactec 9050), который был создан для быстрого обнаружения бактерий и грибов в клинических образцах крови. Пробы берутся у пациентов и вносятся в специальные бутылочки с помощью систем забора BD Vacutainer ТМ. Система позволяет произвести последовательное взятие крови в несколько флаконов со средами без повторной венепункции, что максимально безопасно для пациента и медицинского работника. Кроме того, это значительно снижает контаминацию пробы при заборе. Питательные среды обеспечивают рост всех типов бактерий (аэробных и анаэробных) и грибов. Предусмотрены специальные флаконы со средой для взятия крови у детей, причем достаточно взять 1-3 мл крови. Очень важной особенностью питательных сред Bactec является наличие в них уникальных добавок для нейтрализации в крови антибиотиков. Для более эффективного выделения микроорганизмов флаконы с кровью вставляются в анализатор по возможности незамедлительно. Работа аппарата предусматривает периодическое перемешивание содержимого флаконов для максимального выделения микроорганизмов. Режим инкубации - 35 °С.

Принцип работы анализатора основан на том, что присутствующие в пробе крови микроорганизмы начинают метаболизировать питательные среды, выделяя СО₂. Это моделирует свечение, которое поглощается флуоресцентным материалом в сенсоре. Фотодетекторы прибора измеряют

уровень флуоресценции, соответствующий количеству CO₂, выделяемого микроорганизмами. Цикл тестирования завершается каждые

10 мин. Информация о наличии в пробе позитивных культур сообщается с помощью светового индикатора на передней панели, сопровождаемого звуковым сигналом. Благодаря подобному анализатору получение положительного результата возможно через 6-24 ч. Следовательно, срок выдачи окончательного результата исследования и получения антибиотикограммы сокращается до 48-72 ч.

ЦСЖ берут у больного с соблюдением правил асептики, пункцию делают в объеме 2,0-5,0 мл на этапе поступления в стационар, до начала антибиотикотерапии. После пункции ЦСЖ для исследования направляют:

- ▶ 1,0 мл для проведения общего ликворологического и цитологического исследования в клиническую лабораторию;
- ▶ 0,2 мл для постановки ПЦР, которую выполняют в лабораториях, специально оснащенных всем необходимым для проведения такого рода исследований и имеющих разрешение на данный вид деятельности в установленном порядке;
- ▶ 1,0 мл для первичного бактериологического посева, бактериоскопии и серологических исследований;
- ▶ 0,5 мл для посева в чашку с «шоколадным» агаром непосредственно у постели больного, далее чашку хранят в условиях термостата при 37 °С до доставки в лабораторию;
- ▶ 0,5 мл ликвора для посева в среду обогащения (в 5,0 мл 0,1% полужидкого питательного агара) непосредственно у постели больного и далее хранят при 37 °С в условиях термостата до доставки в лабораторию.

При поступлении больного в стационар из вены берут кровь с соблюдением правил асептики до начала антибактериальной терапии. Образцы распределяют следующим образом:

- ▶ 5,0-10,0 мл крови у взрослых; 2,0-5,0 мл - у детей и 1,0-2,0 мл - у новорожденных и детей неонатального периода для бактериологического посева на гемокультуру;
- ▶ 1,0 мл сыворотки крови используют для серологического исследования с целью выявить специфические антитела (реакция непрямой

гемагглютинации). Для получения достоверных результатов о нарастании титров антител в реакции непрямой гемагглютинации важно исследовать парные сыворотки, т.е. сыворотки крови, взятые в первые дни болезни, при поступлении больного в стационар и затем на 10-12-й день заболевания;

► несколько капель крови на предметное стекло для приготовления препарата «толстой капли» крови.

Назофарингеальную слизь с задней стенки глотки берут натошак или через 3-4 ч после еды стерильным ватным тампоном. Обязательно надавливают шпателем на корень языка для наиболее полного открытия глоточного отверстия. Тампон вводят ватным концом сверху за мягкое нёбо в носоглотку и проводят 2-3 раза по задней стенке. При извлечении из носоглотки тампон не должен касаться окружающих тканей (зубов, слизистой щек, языка, нёбного язычка). После извлечения из носоглотки содержащуюся на тампоне слизь засевают на чашки (сывороточный агар и сывороточный агар с линкомицином) или помещают в транспортировочную среду для немедленной доставки в лабораторию. Допускается применение готовых питательных транспортировочных сред, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке.

Доставка и хранение материала. Сразу после отбора материал для бактериологических и серологических исследований доставляют в бактериологическую лабораторию в специальных контейнерах, способных поддерживать температуру 37 °С. Если невозможно быстро доставить материал из отделения в лабораторию (ночное время, выходные и праздничные дни и др.), материал хранят следующим образом:

► посеvy ликвора на первичной чашке с «шоколадным» агаром и в 0,1% полужидком питательном агаре, посев крови на гемокультуру хранят в условиях термостата при 37 °С;

► нативный ликвор и кровь для серологических исследований хранят в условиях холодильника при +4 °С. В лаборатории нативный ликвор используют только для бактериоскопии, постановки серологических реакций (реакция латекс-агглютинации и др.) и ПЦР (-25?-70 °С). Для бактериологического посева хранившийся в холодильнике нативный ликвор не используют.

Наиболее часто проводят дифференциальную диагностику МИ с одной стороны и лейкоза, гриппа, тромбоцитопенической пурпуры, геморрагического васкулита - с другой. Для **менингококкемии** характерно

острое начало болезни с лихорадкой, выраженной интоксикацией, появлением звездчатой геморрагической сыпи, располагающейся несимметрично и не имеющей определенной закономерности по срокам появления. В ряде случаев немалую трудность может представлять дифференциальная диагностика ГФМИ и **тяжелых форм гриппа**. Для обоих заболеваний характерно острое начало с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, в ряде случаев - с геморрагической сыпью. В отличие от ГФМИ, при гриппе сыпь имеет характер точечных петехий, локализуется преимущественно в области лица, шеи и плечевого пояса. В крови - лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ; свертывающая система крови обычно не нарушена (что может наблюдаться и при тяжелой форме ГФМИ - «иммунный паралич»).

Иммунная тромбоцитопения характеризуется подострым или постепенным началом, часто заболевание имеет хроническое течение. Лихорадка не характерна, основными симптомами заболевания являются кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки и кровотечения. Кожные кровоизлияния возникают спонтанно или при незначительных травмах, инъекциях лекарственных препаратов. Имеют различные размеры: от точечных кровоизлияний до обширных синяков. Цвет зависит от срока существования кровоподтека. Одновременно могут наблюдаться элементы различной окраски (багрово-синюшной, желто-зеленой, бледно-желтой), что связано с последовательными стадиями рассасывания синяка. Не имеют характерной локализации, располагаются асимметрично на любых участках кожи, не возвышаются над поверхностью кожи, безболезненны. Кровоизлияния в слизистые оболочки чаще всего отмечаются на твердом и мягком нёбе, миндалинах. В тяжелых случаях возможны кровоизлияния в барабанную перепонку, склеру (белок глаза), стекловидное тело глаза. По частоте кровотечений из слизистых оболочек первое место занимает слизистая полости носа, также нередки десневые кровотечения, возникающие как спонтанно, так и при удалении зуба. Увеличение селезенки не характерно для тромбоцитопенической пурпуры и отличает ее от других заболеваний со сходной клинической картиной. В подтверждении диагноза важное место отводится снижению уровня тромбоцитов в крови вплоть до единиц при нормальном или даже повышенном уровне мегакариоцитов, обнаружению в крови антитромбоцитарных антител. Все симптомы геморрагического васкулита объединены в несколько синдромов (устойчивые совокупности симптомов, объединенных единым развитием).

Геморрагический васкулит чаще развивается вскоре после перенесенной ангины, ОРВИ. Кожный синдром характеризуется появлением мелких кровоизлияний, приподнимающихся над поверхностью кожи,

расположенных около суставов (особенно ног), на кистях, стопах, реже - на бедрах, ягодицах, лице, туловище. Как правило отсутствуют кровотечения из носа и полости рта. Характерен суставной синдром, проявляющийся болью в крупных в суставах, преимущественно ног, припухлость суставов; изменение окраски кожи над суставами на красную, затем на синюшную. Возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Изменений со стороны крови обычно не наблюдается.

При **лейкозе** превалирует анемический, интоксикационный и лимфопролиферативный синдром (увеличение лимфоузлов, печени, селезенки).

Для менингококкового менингита (в отличие от других бактериальных менингитов) характерно острое, бурное начало с высокой лихорадкой, резко выраженными симптомами интоксикации и менингеальным синдромом. Другие бактериальные менингиты довольно часто протекают по типу вторичных: пневмококковые - на фоне экстракраниальных очагов, стафилококковые - на фоне сепсиса, гемофильные - на фоне ОРВИ. При этих менингитах в патологический процесс чаще вовлекается вещество мозга - заболевание протекает по типу менингоэнцефалита.

Выполняется дополнительная дифференциальная диагностика менингококкового менингита с серозными менингитами в случае проведения пункции в первые часы после появления воспалительных изменений на мягких мозговых оболочках. При этом в ЦСЖ наблюдаются изменения в виде трехзначного лимфоцитарного плеоцитоза с нормальным уровнем белка, характерные для серозного менингита. Однако чаще всего уровень глюкозы в ЦСЖ при ГФМИ имеет тенденцию к снижению, незначительно повышен Д-димер, лактат, неоптерин. Кроме того, при серозных менингитах интоксикация носит умеренный характер, а на первый план выступает синдром внутричерепной гипертензии.

Контрольные вопросы

1. Какие методы лабораторной диагностики позволяют верифицировать локализованную форму МИ и менингококконосительство?
2. Какой метод бактериологической диагностики МИ является наиболее перспективным?
3. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать МИ в детском возрасте и почему?

4. Какие критерии позволяют дифференцировать геморрагическую сыпь при ГФМИ от геморрагического васкулита?

5. На чем основана дифференциальная диагностика ЦСЖ в первые часы после начала МИ от серозного менингита?

Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ

5.1. ЛЕЧЕНИЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

При подозрении на менингококкемию (подъем температуры до высоких цифр, появление общей интоксикации, геморрагической сыпи) и менингит (острое начало заболевания, гипертермия, вялость или возбуждение, судороги, повторная рвота, головная боль, менингеальные симптомы) терапию следует начать немедленно на дому с последующей госпитализацией больного в инфекционный стационар.

Первоначальная оценка:

- ▶ выявить наличие пятнисто-папулезной/геморрагической сыпи или менингеальных симптомов;
- ▶ сыпь может отсутствовать или быть нехарактерной;
- ▶ ригидность затылочных мышц может отсутствовать в 30% случаев менингита;
- ▶ предшествующая антибактериальная терапия может маскировать тяжесть болезни.

Оценка тяжести состояния:

- ▶ определение проходимости дыхательных путей;
- ▶ частоты дыхания, сатурации O₂;
- ▶ пульса, времени наполнения капилляров кровью (в норме - до 2 с), АД;
- ▶ адекватности диуреза;
- ▶ психического состояния;

- ▶ неврологического статуса (очаговые симптомы, патологические рефлексы, судороги).

5.1.1. Менингококкемия

При стабильном состоянии больного, отсутствии гемодинамических нарушений, нарастания сыпи, факторов риска развития гипертоксической формы заболевания необходимо:

- ▶ установить периферический катетер;
- ▶ ввести [преднизолон](#) - 2 мг/кг в/м или в/в;
- ▶ ввести литическую смесь: [метамизол натрия](#) (Анальгин[♦]) 50% - 0,1 мл/год жизни, [папаверин](#) 1% - 0,3 мл/год жизни;
- ▶ если предполагаемая продолжительность транспортировки превышает 1 ч, ввести [цефтриаксон](#) - 50 мг/кг (не более 2 г) или хлорамфеникол (Левомецетина сукцинат[♦]) - 25 мг/кг (не более 2 г); при невозможности внутривенного или внутрикостного введения рекомендуется ввести антибиотик внутримышечно как можно более проксимально;
- ▶ вести мониторинг АД, пульса, дыхания, сознания, мочеиспускания, динамическое наблюдение за темпом нарастания и характером сыпи.

При наличии симптомов шока:

- ▶ установить периферический катетер, если невозможно, то обеспечить внутрикостный доступ;
- ▶ ввести литическую смесь: [метамизол натрия](#) (Анальгин[♦]) 50% - 0,1 мл/год жизни, [папаверин](#) 1% - 0,1 мл/год жизни;
- ▶ ввести [преднизолон](#) - 5-10 мг/кг в/в в зависимости от степени шока;
- ▶ ввести р-р NaCl 0,9% в/в: при нормальном уровне АД со скоростью 10 мл/кг/ч, при умеренном снижении АД - 20 мл/кг/ч, при значительном снижении АД, отсутствии АД - болюсное введение 10 мл/кг (при отсутствии эффекта в виде улучшения гемодинамических показателей вводить трехкратно);
- ▶ ввести [цефтриаксон](#) - 50 мг/кг (не более 2 г) в/в или хлорамфеникол (Левомецетина сукцинат[♦]) - 25 мг/кг (не более 2 г); при невозможности

внутривенного или внутрикостного введения рекомендуется ввести антибиотик внутримышечно как можно более проксимально;

- ▶ обеспечить дотацию кислорода, при необходимости интубировать.

5.1.2. Менингококковый менингит

Неблагоприятный исход любого бактериального менингита связан с большим количеством антигена или микроорганизма в ЦСЖ, тогда как глубина неврологического дефицита после санации ЦСЖ прямо коррелирует с задержкой антибактериальной терапии.

При стабильном состоянии больного, отсутствии признаков отека головного мозга, возможности транспортировки в стационар в течение 90мин надлежит:

- ▶ обеспечить проходимость дыхательных путей, доступ кислорода;
- ▶ установить периферический катетер;
- ▶ провести транспортировку в положении лежа, с приподнятым головным концом на 30°.

Если невозможно транспортировать пациента в стационар в течение 90 мин, нужно:

- ▶ обеспечить проходимость дыхательных путей, доступ кислорода;
- ▶ установить периферический катетер;
- ▶ ввести [дексаметазон](#) (Дексазон[♦]) (0,15 мг/кг) в/в медленно за 20- 30 мин до введения антибиотика;
- ▶ ввести антибактериальный препарат через 20-30 мин после введения дексаметазона (Дексазона[♦]): [цефтриаксон](#) - 50 мг/кг (не более 2 г) или [цефотаксим](#) - 50 мг/кг (не более 2 г);
- ▶ провести транспортировку в положении лежа, с приподнятым головным концом на 30° только в сопровождении реанимационной бригады скорой медицинской помощи (не самостоятельно!).

При наличии симптомов отека головного мозга нужно:

- ▶ установить периферический катетер;

- ▶ обеспечить проходимость дыхательных путей, дотацию кислорода с высоким потоком, если есть возможность - интубировать;
- ▶ ввести [фуросемид](#) 1 мг/кг;
- ▶ ввести [дексаметазон](#) (Дексазон[♦]) (0,15 мг/кг) в/в медленно за 20- 30 мин до введения антибиотика;
- ▶ ввести антибактериальный препарат через 20-30 мин после введения дексаметазона (Дексазона[♦]): [цефтриаксон](#) 50 мг/кг или цефотаксим 50 мг/кг;
- ▶ при наличии судорог дать: [диазепам](#) (Реланиум[♦]) 1-5 мг в зависимости от возраста.

5.2. ЛЕЧЕНИЕ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

А. Повторное проведение клинической оценки состояния

На госпитальном этапе проводится повторно клиническая оценка состояния больного (табл. 5.1).

Б. Ведение гемодинамически стабильных пациентов с ГФМИ (при отсутствии симптомов отека головного мозга)

1. Назначение 100% O₂ - 15 л/мин, поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение внутривенного или внутрикостного доступа. Необходимо достигнуть уровня сатурации O₂ больше 94%.

Таблица 5.1. Этапы оценки состояния

Анамнез	Объективные данные	Признаки тяжелого шока	Прогностически неблагоприятные признаки
Головная боль/фотофобия; ригидность затылочных мышц; изменение сознания; возбуждение	Оценка функции дыхания; оценка гемодинамики; наличие лихорадки; менингизм/выбухание родничка; геморрагическая звездчатая сыпь;	Тахикардия; тахипноэ; слабый пульс; время наполнения капилляров - более 2 с; разность проксимальной	Разница проксимальной и дистальной температуры более 3 °С; систолическое АД менее 85 мм рт.ст. (при возрасте старше 4

<p>(дети младшего возраста); лихорадка; геморрагическая сыпь; ранние проявления ГФМИ: боли в костях; акроцианоз, снижение дистальной температуры; бледность кожных покровов; сыпь в начале заболевания часто носит пятнисто-папулезный характер</p>	<p>изменение сознания; признаки повышенного внутричерепного давления (относительная брадикардия, тахикардия, возбуждение, судороги, специфическая поза, отек сосочка зрительного нерва)</p>	<p>и дистальной температуры; олигурия (менее 1 мл/кг/ч); гипотония. Вероятен отек мозга, если: • натрий менее 135 мМ/л • натрий менее 130 мМ/л без клинических проявлений</p>	<p>лет); систолическое артериальное давление менее 75 мм рт.ст. (при возрасте менее 4 лет); количество лейкоцитов менее 10×10^9/л; метаболический ацидоз; дефицит оснований более 5 мМ/л или сывороточный лактат более 5 мМ/л; коагулопатия; быстрое увеличение количества сыпи; изменение сознания; пациенты с ГФМИ без менингита</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Принятие решения о ранней интубации, нахождении пациента в реанимации (в идеале - коллегиально).

3. ЛП проводится всем пациентам с подозрением на МИ при отсутствии противопоказаний (нестабильность гемодинамики, дыхательная недостаточность, инфекционный процесс в месте проведения ЛП, манифестная коагулопатия, количество тромбоцитов - менее 100).

Группы пациентов, которым рекомендуется проведение компьютерной томографии до осуществления ЛП:

- ▶ посттрансплантационные;
- ▶ с иммунодефицитом, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/ синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- ▶ патологией со стороны центральной нервной системы в анамнезе;

- ▶ начинающимся отеком головного мозга;
- ▶ изменением уровня сознания;
- ▶ очаговыми неврологическими симптомами.

Показанием для повторного проведения ЛП через 48-72 ч является отсутствие эффекта от проводимой терапии.

4. Введение антибиотика:

- ▶ детям старше 1 мес - [цефтриаксон](#) по 50 мг/кг 2 раза в сутки в/в или [цефтриаксон](#)¹ 100 мг/кг 1 раз в сутки в/в (max - 4 г/сут);
- ▶ или [цефотаксим](#) 50 мг/кг 4 раза в сутки (суточная доза - 200 мг/кг/сут, max - 8 г/сут);
- ▶ при необходимости введения кальция - перевод на другой антибактериальный препарат;
- ▶ при аллергии на пенициллины - [меропенем](#) (Меронем[®]) по 40 мг/кг 3 раза в сутки в/в (суточная доза - 120 мг/кг/сут, max - 6 г/сут);
- ▶ если есть опасения, что менингит может быть вызван устойчивыми к β -лактамам микроорганизмами (например, пневмококком) - добавить [ванкомицин](#) 15 мг/кг 4 раза в сутки (суточная доза - 60 мг/кг/сут).

5. При наличии менингеальных симптомов или доказанного менингита введение стероидов следует осуществить за 20 мин до введения антибиотика или во время него: [дексаметазон](#) 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 1-4 дней (доказанная эффективность у взрослых - минимальное количество неврологических осложнений, у детей - преимущественно при гемофильном менингите).

¹[Цефтриаксон](#) не должен смешиваться с растворами, содержащими кальций, даже при введении через разные каналы катетера и в разные вены; при необходимости введения кальция - перевод на другой антибактериальный препарат.

6. Внутривенное введение жидкости при наличии показаний, клинических признаков обезвоживания (предпочтителен 0,9% NaCl или коллоидный раствор) - 20 мл/кг.

7. Иммунокорректирующая терапия - интерферон альфа-2b (Ви-ферон[®]) в возрастных дозировках на 10 дней. В работе Наср М.А., выполненной под руководством проф. Мазанковой Л.Н. [14], установлено, что применение интерферона альфа-2b (Виферона[®]) на фоне антибактериальной терапии приводит к положительному клиническому эффекту, выражающемуся в сокращении сроков санации ликвора и снижении частоты осложнений в 2 раза [3 доп.]. Также применение интерферона альфа-2b (Виферона[®]) на фоне антибактериальной терапии наряду с клиническим эффектом, заключающимся в достоверном сокращении длительности лихорадки, интоксикации и сроков санации ликвора при Hib- и пневмококковом менингитах, способствует коррекции иммунных реакций в виде достоверного снижения в ЦСЖ уровня интерферона-γ, провоспалительных IL-8 и фактора некроза опухоли-α, что определяет целесообразность применения комбинированной терапии в острый период бактериального гнойного менингита этой этиологии. У детей с Hib- и пневмококковым менингитом показано назначение интерферона альфа-2b (Виферона[®]) 150 000 МЕ в возрасте до 7 лет и интерферона альфа-2b (Виферона[®]) 500 000 МЕ в возрасте старше 7 лет курсом 10 дней в сочетании с антибиотиком с целью иммунорегуляции.

В. Ведение пациентов с признаками отека головного мозга

▶ Симптомы:

- изменение уровня сознания (угнетение, возбуждение);
 - повышение артериального давления и относительная брадикардия;
 - неравные или расширенные зрачки, плохо реагирующие на свет;
 - судороги;
 - отек диска зрительного нерва.
- ▶ Приподнять на 30° головной конец кровати, оценить сосудистый доступ (избегать введения во внутреннюю яремную вену).
- ▶ Введение дексаметазона и антибактериального препарата (см. пункт Б).
- ▶ Краниальная гипотермия.

▶ Введение маннитола (Маннита[®]) 0,25 г/кг болюсно в течение 20 мин с последующим введением фуросемида 1 мг/кг и повторным введением фуросемида через 8 ч.

▶ При наличии симптомов отека головного мозга - интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

▶ ЛП после купирования симптомов отека головного мозга, проведения дегидратационной терапии.

Г. Ведение гемодинамически нестабильных пациентов с ГФМИ

▶ Назначение 100% O₂ - 15 л/мин, поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение внутривенного или внутрикостного доступа. Необходимо достигнуть уровня сатурации O₂ больше 94%.

▶ Введение антибиотика (см. пункт Б).

▶ Внутривенное болюсное введение жидкости (с учетом догоспитальной терапии) - р-р 0,9% NaCl 20 мл/кг в течение 5-10 мин. Если признаки шока сохраняются, сразу вводится второй болюс 20 мл/кг в/в или внутрикостно в течение 5-10 мин. При сохранении признаков шока после первых 40 мл/кг осуществляется введение третьего болюса 20 мл/кг. Гипоосмолярные растворы не вводить. При отсутствии эффекта назначить инотропные средства. Выбор инотропного препарата зависит от величины сердечного выброса. При отсутствии эффекта от введения инотропных средств назначить планово низкие дозы стероидов ([гидрокортизон](#) - 1-2 мг/кг каждые 6 ч в/в).

▶ Интубация трахеи.

▶ Коррекция коагулопатии.

Учитывая, что в категорию гемодинамически нестабильных пациентов попадают все больные с гипертоксической формой МИ, в лечение данной группы больных необходимо включать иммунокорректирующую терапию. Цели иммунокорректирующей терапии при гипертоксической форме МИ и ГФМИ с ИТШ:

▶ нейтрализация возбудителей инфекции и их токсинов;

▶ модуляция активности макрофагов, гранулоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов;

► модуляция синтеза и экскреции про- и противовоспалительных цитокинов;

► коррекция проявлений системной воспалительной реакции для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Пациент, переживший тяжелый сепсис, - это иммунокомпромети-рованный пациент, несомненно, он нуждается в терапии восстановления, включая иммунокорректирующую терапию.

Коррекция проявлений системной воспалительной реакции для предотвращения развития полиорганной недостаточности и выведение

токсинов возбудителей инфекции могут быть достигнуты проведением продленной вено-венозной гемодиализации с последующим применением LPS-сорбции. Продленная вено-венозная гемодиализация начинается с момента поступления и диагностирования септического шока по внепочечным показаниям. Показанием для присоединения LPS-сорбции является повышение эндотоксина (ЕАА) от 0,6 и выше. **Д.**

Продолжительность внутривенного введения антибиотиков при бактериальных гнойных менингитах разной этиологии представлена в табл. 5.2.

Таблица 5.2. Длительность антибактериальной терапии в/в при бактериальных гнойных менингитах разной этиологии

Бактериальный менингит	Длительность в/в антибактериальной терапии, день
Неосложненная ГФМИ	7
Неосложненная гемофильная инфекция	10
Неосложненная пневмококковая инфекция	14
Инфекция, вызванная стрептококком группы В	14-21
Листерийная инфекция	21
Аэробная Г-инфекция	21

Контрольные вопросы

1. В течение какого времени должна быть осуществлена транспортировка в стационар пациента с подозрением на ГФМИ?

2. Назовите антибактериальные препараты и их дозы, вводимые при подозрении на ГФМИ на догоспитальном этапе.
3. Обозначьте правила транспортировки пациента с менингококковым менингитом в стационар.
4. Какими клиническими симптомами руководствуется врач при выборе места лечения пациента (отделение/отделение реанимации и интенсивной терапии)?
5. Чем обусловлено применение кортикостероидов при менингите у детей?
6. Какова длительность лечения неосложненной формы МИ?
7. Чем обоснован выбор и доза антибактериального препарата при менингите?
8. Каковы противопоказания к проведению ЛП?

Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА

6.1. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

В соответствии с п. 5.5 СПЗ.1.3542-18 [6] лицам, общавшимся с больным ГФМИ, не имеющим воспалительных изменений в носоглотке, медицинский работник (врач, фельдшер, медицинская сестра) проводит экстренную химиопрофилактику одним из антибиотиков с учетом противопоказаний (табл. 6.1). Антибиотикопрофилактика рекомендуется для людей, находящихся в тесном контакте с больным МИ в течение 7-10 дней до болезни и до 24 ч после начала антибактериальной терапии (табл. 6.1). Профилактика должна быть начата в течение 24 ч от момента установления контакта. Как правило, профилактика не является необходимой для случайных контактов в транспорте, на работе или для медиков, использовавших стандартные меры предосторожности. Из-за преобладания краткосрочного бессимптомного носительства менингококка назальный мазок как скрининг не считается значимым при определении необходимости профилактики или лечения. Всем контактным лицам должно быть рекомендовано следить за развитием симптомов, характерных для МИ (лихорадка, сыпь, сильной головной боли). Признаки заболевания, как правило, развиваются в течение 2 нед после контакта с больным МИ.

Высокий риск: химиопрофилактика рекомендуется (тесный контакт)

Характеристика тесных контактов:

- ▶ члены семьи и люди, живущие с пациентом в одном помещении;
- ▶ обслуживающий персонал (сиделки, няни) в течение 7 дней до начала заболевания;
- ▶ люди, которые имели прямой контакт с выделениями из полости рта и носа пациента в течение 7 дней до начала заболевания;
- ▶ люди, которые использовали вместе с пациентом продукты питания, напитки, зубную щетку, столовые приборы и т.д. в течение 7 дней до начала заболевания;

Таблица 6.1. Препараты, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения для химиопрофилактики в очагах менингококковой инфекции

Наименование	Дозировка препарата
Rifampicin (Рифампицин)*	- Взрослым по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней. - Детям от 12 мес по 10 мг/кг веса через каждые 12 ч в течение 2 дней. - Детям до года по 5 мг/кг через каждые 12 ч в течение 2 дней
Ciprofloxacin (Ципрофлоксацин)**	- Лицам старше 18 лет по 500 мг 1 дозу
Ampicillin (Ампициллин)	- Взрослым по 0,5 мг/кг 4 раза в день в течение 4 дней. - Детям в возрастной дозировке - 4 раза в день в течение 4 дней

Примечание. Лечение назофарингита проводится препаратами Rifampicin*, Ciprofloxacin**, Ampicillin в соответствии с инструкциями по их применению. * Не рекомендуется беременным.

** Не рекомендуется лицам моложе 18 лет, беременным и кормящим матерям.

- ▶ лица, которые непосредственно осуществляли уход за пациентом в течение 4 ч и более в течение его заболевания;

- ▶ медицинский персонал, который имел прямой незащищенный контакт с выделениями из полости рта и носа пациента в течение 7 дней до начала заболевания;
- ▶ лица, находящиеся рядом с больным человеком в транспорте (≥ 8 ч).

Лечение назофарингита проводится теми же препаратами в соответствии с инструкциями по применению.

Низкий риск: химиопрофилактика не рекомендуется

Характеристика контактов:

- ▶ случайный контакт: нет факта прямого контакта с выделениями из полости носа и рта пациента (например, контакт в школе или на работе);
- ▶ косвенный контакт: контакт с лицом из группы контактов высокого риска;
- ▶ медицинские работники без фактического контакта с выделениями из полости носа и рта пациента.

6.2. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Наиболее эффективным методом предупреждения ГФМИ является вакцинация. Профилактические прививки против МИ включены в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [15]. Профилактические прививки против МИ детям в возрасте 3-6 лет включены в региональный календарь профилактических прививок города Москвы (приложение 1) с 2019 г. (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 975 от 18.11.2019). Вакцинация против МИ проводится разрешенными на территории Российской Федерации вакцинами в соответствии с инструкциями по их применению [16]. При проведении вакцинации используются вакцины с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющим обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета. Иммунизация контактных лиц проводится в соответствии с инструкцией по применению вакцины.

Проведение химиопрофилактики не является противопоказанием для иммунизации [6].

Согласно экспертной позиции ВОЗ, целевая группа населения для проведения иммунизации определяется эпидемиологической ситуацией [17]. Проведение массовой вакцинации против МИ рекомендуется в условиях высокого уровня заболеваемости ГФМИ (более 10 случаев на 100

тыс. населения в год) и в странах с промежуточным уровнем заболеваемости (от 2 до 10 случаев на 100 тыс. населения в год), а также в регионах с частыми вспышками и на фоне подъема заболеваемости инвазивными формами МИ.

В очаге лицам, общавшимся с больным ГФМИ, проводится экстренная специфическая профилактика актуальной вакциной (в соответствии с серогруппой менингококка, выделенного из ликвора и (или) крови больного ГФМИ). Если нет возможности определить серогруппу менингококка, экстренную иммунопрофилактику проводят вакциной с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющим обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета. Иммунизация контактных лиц проводится в соответствии с инструкцией по применению вакцины [6].

В межэпидемический период вакцинации против МИ подлежат все лица из группы риска:

- ▶ лица, подлежащие призыву на военную службу;
- ▶ лица, отъезжающие в эндемичные по МИ районы (например, паломники, военнослужащие, туристы, спортсмены, геологи, биологи);
- ▶ медицинские работники структурных подразделений, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни»;
- ▶ медицинские работники и сотрудники лабораторий, работающих с живой культурой менингококка;
- ▶ воспитанники и персонал учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты);
- ▶ лица, проживающие в общежитиях;
- ▶ лица, принимающие участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях;
- ▶ дети до 5 лет включительно (в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);

- ▶ подростки в возрасте 13-17 лет (в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);
- ▶ лица старше 60 лет;
- ▶ лица с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные;
- ▶ лица, перенесшие кохлеарную имплантацию;
- ▶ лица с ликвореей [6; 15].

При угрозе эпидемического подъема, а именно при увеличении заболеваемости превалирующей серогруппой менингококка в 2 раза и более по сравнению с предыдущим годом:

- ▶ дети от 1 года до 8 лет включительно;
- ▶ студенты первых курсов средних и высших учебных заведений, прежде всего в коллективах, укомплектованных учащимися из разных регионов страны и зарубежных стран.

При продолжающемся росте заболеваемости МИ число прививаемых лиц по эпидемическим показаниям должно быть расширено:

- ▶ за счет учащихся 3-11-х классов;
- ▶ взрослого населения при обращении в лечебно-профилактические организации для проведения иммунизации против МИ.

В настоящее время в РФ зарегистрированы и разрешены к применению следующие вакцины: полисахаридная моновакцина против менингококка серогруппы А и конъюгированные четырехвалентные вакцины (ACWY), которые могут применяться и в качестве контроля над вспышками соответствующих серогрупп, и с целью массовой иммунизации против МИ. За рубежом лицензированы комбинированные вакцины против менингококков С и Y и гемофильной инфекции типа B, а также протеиновые вакцины на основе реверсивной технологии против менингококка группы B [18].

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. Введение полисахаридной вакцины, включающей высокоочищенные капсульные липополисахариды менингококка,

ведет к выработке иммуноглобулинов классов М и G2 без развития В-клеточной памяти. Эти антитела циркулируют ограниченный период времени, поэтому при повторном введении вакцины не происходит бустирование (возможно даже снижение уровня антител). Полисахаридные вакцины малоэффективны у детей до 2 лет жизни. В результате усовершенствования полисахаридных вакцин путем конъюгации с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым. Взаимодействие В- и Т-клеток приводит к выработке антител преимущественно IgG типа 1, обладающих более высоким уровнем бактерицидной активности. Кроме того, происходят выработка В-клеток памяти и прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной. Для конъюгированных вакцин оптимальна первичная массовая вакцинация с их включением в календарь [18].

6.2.1. Характеристика вакцин, зарегистрированных на территории РФ

6.2.1.1. Вакцина для профилактики менингококковых инфекций (Вакцина менингококковая группы А полисахаридная^а) (ЛС-000302)

- ▶ Состав: содержит 250 мкг очищенных полисахаридов менингококка группы А № 208. Вспомогательные вещества - [натрия хлорид](#), лактозы моногидрат. Не содержит консервантов.
- ▶ Показания: плановая и экстренная профилактика заболеваний, вызываемых менингококками серогруппы А.
- ▶ Форма выпуска: вакцина представляет собой лиофилизат для приготовления суспензии путем смешивания с водой для инъекций. Лيوфилизат: ампула, содержащая 5 доз вакцины.
- ▶ Возраст начала вакцинации: с 1 года жизни.
- ▶ Способ и схема введения: вакцина вводится однократно подкожно в подлопаточную область или в верхнюю треть плеча. Детям от 1 года до 8 лет включительно вводится в дозе 0,25 мл, в возрасте от 9 лет, подросткам и взрослым - 0,5 мл.
- ▶ Ревакцинация проводится при необходимости, не раньше чем через 3 года. Целесообразность ревакцинации в интервале от 2 до 4 лет после вакцинации может рассматриваться, если в момент вакцинации пациент был в возрасте до 4 лет, сохраняется угроза эпидемии или предполагается контакт с носителем *N. meningitidis*. Если невозможно точно установить дату

вакцинации, то риск контакта с возбудителем выходит на первое место при рассмотрении целесообразности проведения ревакцинации.

▶ Вакцинацию в очаге инфекции проводят не ранее чем через 3 дня после окончания химиопрофилактических процедур.

▶ Вакцинация от МИ конъюгированными вакцинами вошла в календари профилактических прививок США и 12 стран Европы с 2000 г. Массовая иммунизация против инфекции, вызванной серотипом С, включенная в календари 17 стран Европы, снизила уровень заболеваемости на 80% и более. Специально для менингитного пояса Африки создана конъюгированная вакцина против инфекции серогруппы А. Однако наибольший интерес в настоящее время представляют четырехвалентные конъюгированные вакцины против инфекции серогрупп А, С, Y, W, из которых в России лицензированы вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная (Менактра [вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппы А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином][♦]) и вакцина для профилактики менингококковых инфекций [Менвео (вакцина менингококковая олигосахаридная конъюгированная серогрупп А, С, Y и W-135)[♦]] [18].

6.2.1.2. Менингококковая конъюгированная четырехвалентная вакцина (Менактра [вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппы А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином][♦], ЛП-002636)

▶ Состав: содержит по 4 мкг очищенных капсульных полисахаридов 4 серогрупп менингококка (А, С, Y и W), каждый из которых конъюгирован с дифтерийным анатоксином и адсорбирован на фосфате алюминия. Содержание белка - дифтерийного анатоксина в прививочной дозе ~48 мкг.

▶ Вспомогательные вещества - [натрия хлорид](#), натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфата моногидрат.

▶ Показания: плановая и экстренная профилактика инвазивной МИ, вызванной *N. Meningitidis* серогрупп А, С, Y и W.

▶ Форма выпуска: флакон с одной дозой вакцины (0,5 мл), упаковка по 1 или 5 флаконов в картонной пачке.

▶ Возраст начала вакцинации: с 9 мес жизни.

► Способ и схема введения. У детей 9-23 мес вакцина вводится двукратно с интервалом не менее 3 мес, в возрасте 2-55 лет - однократное введение. Вакцину следует вводить внутримышечно: детям 9-12 мес - в переднебоковую область бедра, детям в возрасте 12 мес и старше - в дельтовидную мышцу плеча.

► Согласно инструкции по применению, в случае неблагополучной эпидемической ситуации по МИ рекомендуется проводить однократную ревакцинацию в возрасте от 15 до 55 лет, при условии что с момента предыдущей вакцинации прошло не менее 4 лет.

► Менактра [вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппы А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином]* используется в программах иммунизации РФ с 2016 г.

6.2.2. Возможность одновременной иммунизации с другими вакцинами

Менингококковые полисахаридные вакцины [вакцина для профилактики менингококковых инфекций (вакцина менингококковая группы А полисахаридная)*], менингококковая полисахаридная четырехвалентная вакцина ACWY] можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок, кроме вакцины туберкулезной (БЦЖ)* [вакцины туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)*]. Вакцину для профилактики менингококковых инфекций (вакцину менингококковую группы А полисахаридную*) разрешено применять в один день с любыми инактивированными вакцинами Национального календаря профилактических прививок. Вводить вакцины при одновременном применении следует в разные участки тела.

У лиц в возрасте 11-55 лет возможно введение менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины ACWY (Менактра) одновременно с полисахаридной вакциной для профилактики брюшного тифа и с адсорбированной вакциной, содержащей столбнячный и дифтерийный анатоксины, предназначенной для использования у взрослых [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М анатоксин)*]. У детей 9-23 мес жизни допускается назначение иммунизации менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной ACWY в один день с конъюгированной пневмококковой вакциной, а также вакцинами против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы и гепатита А.

Дети первых двух лет жизни, вакцинируемые менингококковой олигосахаридной конъюгированной четырехвалентной вакциной, могут быть привиты одновременно другими педиатрическими вакцинами (ассоциированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной на основе бесклеточных коклюшных компонентов (АаКДС), против гепатита В, гемофильной, пневмококковой и ротавирусной инфекций, против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы, против гепатита А). Подросткам старше 11 лет иммунизация менингококковой олигосахаридной конъюгированной четырехвалентной вакциной может выполняться одновременно с АаКДС, анатоксином столбнячным и вакциной против папилломавирусной инфекции. Для детей в возрасте от 2 до 10 лет важна безопасность и иммуногенность других вакцин при одновременном введении с менингококковой олигосахаридной вакциной 4 (МОВ-4).

В современных условиях с учетом изменившихся эпидемиологических данных актуально и целесообразно применение четырехвалентных вакцин, включающих менингококки серогрупп А, С, Y, W.

6.3. ПОСТЭКСПОЗИЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА

После госпитализации больного с ГФМИ или подозрением на ГФМИ на основании предписания территориального органа федерального органа исполнительной власти, уполномоченного на осуществление федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора, в очаге устанавливается карантин сроком на 10 дней. В период карантина медицинский работник (врач, фельдшер, медицинская сестра) ежедневно проводит медицинское наблюдение за лицами, общавшимися с больным ГФМИ, с термометрией, осмотром носоглотки и кожного покрова. В дошкольные образовательные организации, общеобразовательные организации, учреждения стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты), в организации отдыха и оздоровления детей не допускается прием новых и временно отсутствовавших на момент выявления больного детей, перевод персонала и детей из групп (класса, отделения) в другие группы (классы, отделения).

Лицам, общавшимися с больным ГФМИ, не имеющим воспалительных изменений в носоглотке, медицинский работник (врач, фельдшер, медицинская сестра) проводит экстренную химиопрофилактику одним из антибиотиков с учетом противопоказаний (приложение к [6]). Отказ от химиопрофилактики оформляется записью в медицинской документации, подписывается лицом, отказавшимся от химиопрофилактики, родителем

или иным законным представителем несовершеннолетнего, и медицинским работником в соответствии с законодательством Российской Федерации [20].

В очаге лицам, общавшимся с больным ГФМИ, проводится экстренная специфическая профилактика актуальной вакциной (в соответствии с серогруппой менингококка, выделенного из ликвора и/ или крови больного ГФМИ). Если нет возможности провести определение серогруппы менингококка, экстренную иммунопрофилактику проводят без ее установления многокомпонентными вакцинами. Иммунизация контактных лиц проводится в соответствии с инструкцией по применению вакцины. Проведение химиопрофилактики не является противопоказанием для иммунизации.

В период эпидемического подъема заболеваемости МИ в очагах ГФМИ экстренная иммунопрофилактика проводится без установления серогруппы возбудителя многокомпонентными вакцинами.

В дошкольных образовательных организациях, общеобразовательных организациях, в организациях с круглосуточным пребыванием детей, в том числе в медицинских организациях неинфекционного профиля, организациях отдыха и оздоровления детей, в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования медицинское наблюдение за лицами, общавшимися с больным, химиопрофилактику и проведение иммунопрофилактики лицам, общавшимся с больным, обеспечивают медицинские работники данных организаций. При отсутствии медицинских работников в этих организациях указанные мероприятия обеспечиваются (организуются) руководителями (администрацией) медицинских организаций, на территории которых расположены вышеуказанные организации.

Контрольные вопросы

1. Кому рекомендуется химиопрофилактика МИ?
2. Кто относится к группе низкого риска МИ?
3. Какие антибактериальные препараты используются для профилактики МИ у детей?
4. Какие существуют виды вакцин от МИ?
5. Каковы абсолютные показания для вакцинации против МИ?

6. Возможно ли одновременное введение менингококковых вакцин с другими вакцинными препаратами?

7. На какой срок накладывается карантин в очаге МИ?

Глава 7. ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА

Выписку из стационара реконвалесцентов ГФМИ или менингококкового назофарингита проводят после клинического выздоровления и допускают в дошкольные образовательные организации, школы, школы-интернаты, детские оздоровительные организации, стационары, средние и высшие учебные заведения после однократного бактериологического обследования с отрицательным результатом, проведенного не ранее чем через 5 дней после законченного курса лечения. При сохранении носительства менингококка проводится санация одним из антибиотиков.

Реконвалесцентов острого назофарингита с отрицательными результатами бактериологического анализа допускают в организации после исчезновения острых явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МИ является, безусловно, актуальной проблемой, поскольку это потенциально смертельное инфекционное заболевание, начинающееся с неспецифических клинических симптомов, отличающееся неожиданностью возникновения, непредсказуемостью течения и тяжестью последствий.

В патогенезе развития МИ основную роль играет способность транслокации возбудителя из места входных ворот (носоглотка) в кровь и ЦСЖ. Выраженность воспалительного процесса, наличие симптомов отека головного мозга, тяжелого шока напрямую зависят от количества возбудителя и наличия гипервоспалительного ответа, обусловленного массивным выбросом провоспалительных цитокинов. При проникновении менингококка в ликворное пространство развивается гнойное воспаление мягких оболочек мозга. Помимо этого, токсемия приводит к повреждению эндотелия сосудов, гемодинамическим расстройствам и нарушениям микроциркуляции в головном мозге, что существенно повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Увеличение количества спинномозговой жидкости и объема мозга вследствие его отека приводят к мозговой гипертензии и при декомпенсации к вклинению мозговых структур в большое затылочное отверстие, что и определяет исход заболевания.

Клиническая картина МИ характеризуется острым началом с лихорадкой и интоксикацией, повторной рвотой, сыпью (сначала пятнисто-папулезной, затем геморрагической), наличием менингеальных симптомов. При тяжелом течении МИ может развиваться отек головного мозга, ИТШ. Описаны прогностически неблагоприятные симптомы ГФМИ у детей. Исход заболевания зависит от многих факторов, к наиболее важным относятся: возраст, форма заболевания, состояние макроорганизма, время от начала заболевания до начала лечения и др.

Основным методом лабораторной диагностики ГФМИ является бактериологический метод, ПЦР и экспресс-методы (реакция латекс-агглютинации), с помощью которых в биологических жидкостях можно обнаружить менингококк, его антиген или ДНК. Использование ПЦР расширяет диагностические возможности, позволяя повысить процент подтверждения этиологии менингита в случае отсутствия менингококцемии.

Дифференциальную диагностику ГФМИ следует проводить прежде всего с другими заболеваниями (гриппом и гематологическими заболеваниями).

Лечение МИ базируется на антибактериальной [цефтриаксон, пенициллин, [меропенем](#) (Меронем[®]), [хлорамфеникол](#) (Левомецетина сукцинат[®]), [ципрофлоксацин](#) и др.], патогенетической, симптоматической и иммунокорректирующей терапии.

По мнению авторов, вакцинация против МИ является эффективным и безопасным методом специфической профилактики данного заболевания, что убедительно доказано многолетними исследованиями в разных странах.

Включение вакцинации против менингококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок России согласуется с Расширенной программой иммунизации Всемирной организации здравоохранения и способствовало бы резкому снижению заболеваемости детей этой нозологической формой.

ГЛОССАРИЙ

Антропоноз - группа инфекционных и паразитарных заболеваний, возбудители которых способны паразитировать в естественных условиях только в организме человека.

Гематоэнцефалический барьер - физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой.

Гиповолемический шок - критическое уменьшение тканевой перфузии, вызванной острым дефицитом циркулирующей крови, уменьшением венозного возврата к сердцу и вторичным снижением сердечного выброса.

Грипп - ОРВИ, протекающая с преимущественным поражением верхних дыхательных путей и сопровождающаяся развитием синдрома интоксикации.

Иридоциклит - воспаление радужной оболочки и цилиарного тела глазного яблока.

Ликвор (цереброспинальная жидкость) - биологическая жидкость, необходимая для правильного функционирования мозговой ткани, предохраняющая головной и спинной мозг от механических воздействий, обеспечивающая поддержание постоянного внутричерепного давления и водно-электролитного гомеостаза, трофических и обменных процессов между кровью и мозгом, выделение продуктов его метаболизма.

Мазок - лабораторный метод исследования биологических жидкостей, тканей и отделяемого под микроскопом.

Менингит - воспаление мягкой мозговой оболочки головного мозга.

Назофарингит - воспаление слизистой оболочки носа и задней стенки глотки.

Плеоцитоз - увеличение клеток в цереброспинальной жидкости, которое возможно при менингите, арахноидите, энцефалите, рассеянном склерозе, абсцессе, опухолях мозга.

Резорбция - всасывание, повторное поглощение.

Реконвалесценция (от позднелат. *reconvalescentia* - выздоровление) - период выздоровления человека или животного, характеризующийся постепенным исчезновением признаков болезни и восстановлением нормальной жизнедеятельности организма.

Сероконверсия - выработка специфических антител в ответ на наличие какого-либо антигена (например, вакцины или вируса).

Серотип (серовар) - группа микроорганизмов одного вида, которые объединены общей антигенной структурой, определяемой серологическими методами диагностики.

Фагоцитоз - процесс, при котором специально предназначенные для этого клетки крови и тканей организма (фагоциты) захватывают и переваривают твердые частицы.

Цитокины - пептидные информационные молекулы, секретируемые лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, дендритными клетками и т.д.

Эндотоксин - бактериальные токсичные вещества, которые представляют собой структурные компоненты определенных бактерий и высвобождаются только при лизисе (распаде) бактериальной клетки, например при переваривании ее макроорганизмом.

Эндофтальмит - гнойное воспаление внутренних оболочек глаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ali A., Rabab Z.J., Messonnier N. Et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease // Pathog. Glob Health. 2014. Vol. 108, N 1.

P. 11-20.

2. Revised guidance on meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa // Weekly Epidemiological Record. 2014. Vol. 89. P. 580-586.

3. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А. Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. № 2. С. 15-20.

4. Скрипченко Н.В. Менингококковая инфекция у детей : руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 840 с.

5. Лобзин Ю.В., Иванова М.В., Скрипченко Н.В. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7 (1): С. 69-77.

6. СПЗ.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции».

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба Роспотребнадзора, 2020. 299 с.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2019 году: государственный доклад. М.: Управление Роспотребнадзора по г. Москве, 2020. 229 с.
9. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика): методические рекомендации / под ред. Ю.В. Лобзина. СПб., 2009. 60 с.
10. Gaschignard J., Levy C., Deghmane A. E. et al. Invasive serogroup W meningococcal disease in children: a national survey from 2001 to 2008 in France // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013. Vol. 32. P. 798-800.
11. Vienne P., Ducos-Galand M., Guiyoule A. et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 1639-1642.
12. Heinsbroek E., Ladham S., Gray S. et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England // *J. Infect.* 2013. Vol. 6. P. 385-390.
13. Russcher A., Fanoy E., Van Olden G.D.J. et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W clonal complex 11, the Netherlands. *EuroSurveill.* 2017. Vol. 22. P. 30549.
14. Наср М.А. Клинико-иммунологические особенности и интерферонотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 147 с.
15. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
16. Федеральный закон от 17.09.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
17. Позиция ВОЗ по менингококковым вакцинам: еженедельный эпидемиологический отчет. Т. 86 (№47). М., 2011. С. 521-540.

18. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей: методические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ПедиатрЪ, 2019. 36 с.

19. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расширенное. М., 2018.

272 с.

20. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» с изменением, внесенным приказом Минздрава России от 10.08.2015 № 549н (зарегистрировано Минюстом России 03.09.2015, регистрационный номер 38783).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

◆ - торговое название лекарственных средств

АаКДС - ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина на основе бесклеточных коклюшных компонентов

АБ-терапия - антибактериальная терапия

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСЛО - антистрептолизин О

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТ - антитела

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПГ - вирус простого герпеса

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГФМИ - генерализованная форма менингококковой инфекции

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИТШ - инфекционно-токсический шок

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛП - люмбальная пункция

МИ - менингококковая инфекция

МОВ-4 - менингококковая олигосахаридная вакцина 4

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РФ - ревматоидный фактор

СМП - скорая медицинская помощь

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ - С-реактивный белок

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЭОС - электрическая ось сердца

IL-1 - интерлейкин-1

IL-10 - интерлейкин-10

IL-6 - интерлейкин-6

IL-8 - интерлейкин-8

TNF - опухоленекротизирующий фактор

IgA - иммуноглобулины А

IgG - иммуноглобулины G

IgM - иммуноглобулины M

IgE - иммуноглобулины E

LPS-сорбция - липополисахаридная сорбция

Дополнительные иллюстрации



Рис. 1. Пациент М., 1,5 года. Реш и типичные геморрагические элементы при генерализованной форме МИ



Рис. 2. Пациент В., 2 года. Звездчатая геморрагическая сыпь и некрозы при генерализованной форме МИ



Рис. 3. Пациент А., 1 год 4 мес. Геморрагическая энантема на конъюнктиве и склере при генерализованной форме МИ



Рис. 4. Пациент И., 10 мес. Некроз и звездчатая геморрагическая сыпь на лице у ребенка с гипертоксической формой генерализованной формы МИ



Рис. 5. Пациент В., 3 года. Тотальный проксимальный некроз конечности при гипертоксической форме генерализованной формы МИ



Рис. 6. Пациент Г., 1 год 9 мес. Некрозы и геморрагическая сыпь при гипертоксической форме генерализованной формы МИ



Рис. 7. Пациент Б., 5 лет. Влажные некрозы в исходе менингококцемии



Рис. 8. Пациент К., 2 года. Типичное расположение геморрагической сыпи при среднетяжелой генерализованной форме МИ

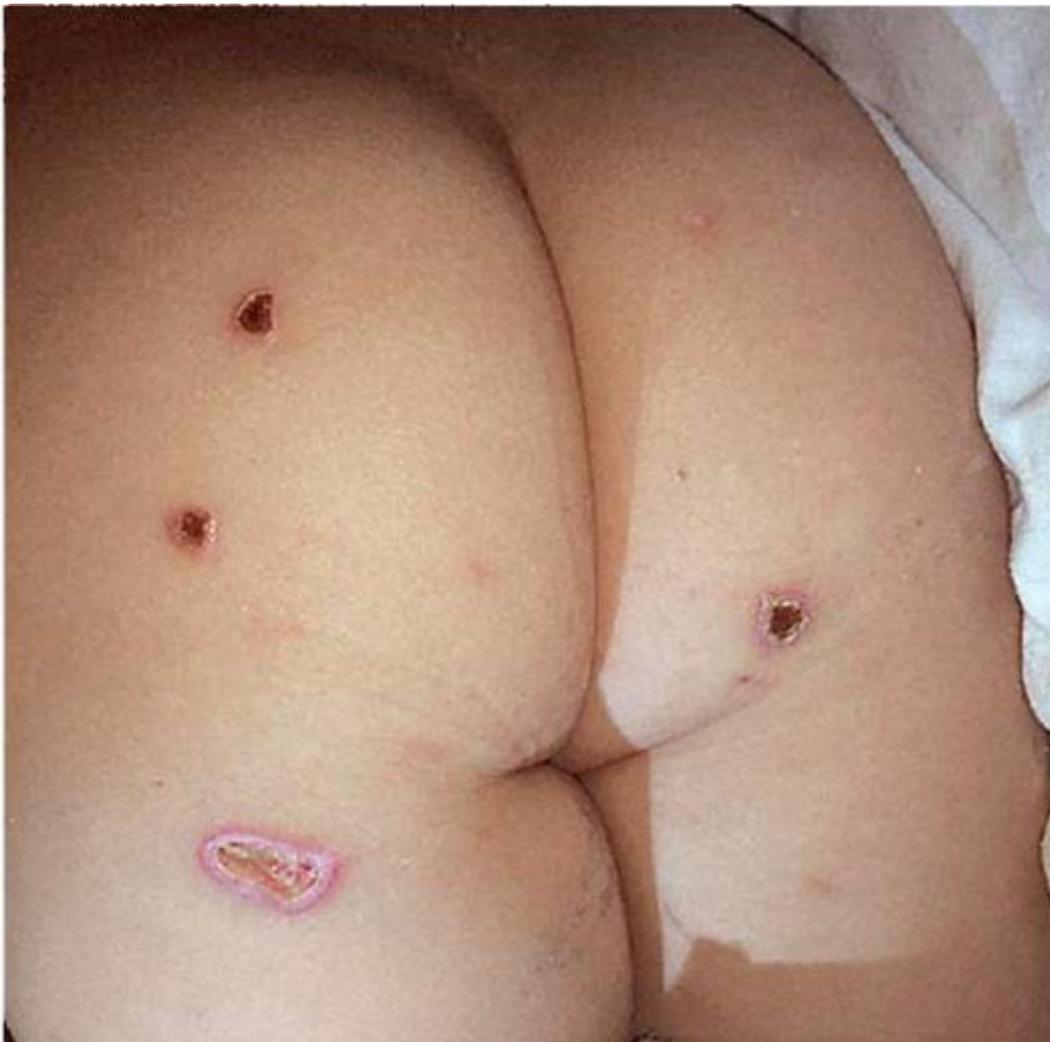


Рис. 9. Пациент О., 11 мес. Типичная эволюция некротических элементов после генерализованной формы МИ



Рис. 10. Пациент Н., 1 год 3 мес. Геморрагическая сыпь при некротическом васкулите



Рис. 11. Пациент П., 7 мес. Геморрагическая сыпь и нарушение микроциркуляции при менингококкемии с инфекционно-токсическим шоком 3-й степени



Рис. 12. Пациент Л., 4 года. Геморрагическая сыпь при иммунной тромбоцитопенической пурпуре



рис. 13. пациент ж., 6 лет. папулезная сыпь с геморрагическим компонентом при стафилококковом сепсисе у пациента с иммунодефицитом



Рис. 14. Пациент С., 4 года. Типичная локализация геморрагической сыпи при пневмококцемии



Рис. 15. Пациент Р., 5 лет. Некрозы при пневмококцемии



Рис. 16. Пациент Т., 4 года. Геморрагическая сыпь при лекарственной токсидермии