

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.1.024>
УДК 616.9-022.7:579.846]-036.22-084

Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Karpov I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Незванный гость: менингококковая инфекция – актуальные аспекты эпидемиологии, клиники и профилактики

An Uninvited Guest: Meningococcal Infection – Current Aspects of Epidemiology, Clinic and Prevention

Резюме

В предлагаемом материале приведены актуальные аспекты эпидемиологии, клиники и профилактики менингококковой инфекции.

Ключевые слова: эпидемиология, клиника, профилактика, менингококковая инфекция.

Abstract

The proposed material presents the current aspects of epidemiology, clinic and prevention of meningococcal infection.

Keywords: epidemiology, clinic, prevention, meningococcal infection.

Менингококковая инфекция – инфекционное заболевание с воздушно-капельным путем передачи, вызываемое *N. meningitidis*, генерализованные формы которого протекают с развитием воспаления мозговых оболочек – менингита, менингококкового сепсиса – менингококцемии или сочетанной формы (менингит + менингококцемия).

История. Менингококковая инфекция впервые была документально описана в Женеве (Швейцария) Vieusseux в 1805 г. Итальянские исследователи Marchiafava и Celli в 1884 г. обнаружили внутриклеточные микрококки в ликворе умерших от менингита людей. Возбудитель выделил и идентифицировал в 1887 г. Anton Weichselbaum, который назвал его *Neisseria intracellularis*. Этапами борьбы с заболеванием, имевшим в начале века почти стопроцентную летальность, явилось использование Jochmann в Германии и Flexner в США лошадиной сыворотки в лечебных целях, сульфаниламидов в 1930-е годы и пенициллина в 1940-е. Применение антибиотиков привело к резкому снижению летальности от генерализованных форм менингококковой инфекции.

Этиология. *Neisseria meningitidis* являются грамотрицательными неподвижными аэробными диплококками. При окраске ликвора по Граму микроб напоминает попарно расположенные кофейные зерна, лежащие напротив друг друга вогнутой стороной, что важно знать для лабораторной (бактериоскопической) диагностики заболевания.

Основными факторами вирулентности микроба являются:

- пили, с помощью которых осуществляется адгезия микроба на слизистой оболочке верхних дыхательных путей;
- полисахаридная капсула, которая обладает адгезивными свойствами, обуславливает серологическую вариабельность микроорганизма, а также препятствует фагоцитозу микроба;
- липополисахарид клеточной стенки менингококка (эндотоксин, ЛПС), обуславливающий основные клинические симптомы интоксикации, наблюдаемые при заболевании [1–4].

На основании особенностей строения полисахаридной капсулы выделяют 13 серологических групп менингококков: A, B, C, H, I, K, L, M, X, Y, Z, 29E и W135. Серогруппы A, B, C, Y и W135 обуславливают 95% общего числа генерализованных форм менингококковой инфекции. Серогруппа W135 (MenW), описанная сотрудниками исследовательского института Уолтера Рида, теперь обозначается «W», поскольку цифровое значение не представляло значимой информации [5]. Различают также серотипы, субтипы и иммунотипы *N. meningitidis*. Актуальная география распространения различных серогрупп менингококков представлена на рис. 1.

Менингококк не стоек во внешней среде. Оптимальной температурой для его роста является 35–37 °С. При комнатной температуре микроорганизмы быстро погибают, поэтому транспортировка в лабораторию материала, взятого для бактериологического исследования,

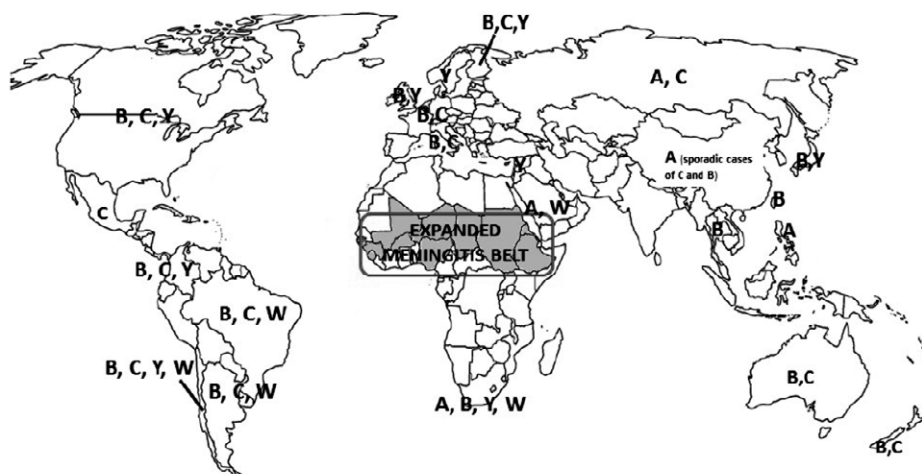


Рис. 1. Географическое распространение серогрупп менингококка, адаптировано из [6]

Fig. 1. Geographic distribution of meningococcal serogroups, adapted from [6]

должна осуществляться с поддержанием соответствующего температурного режима.

Патогенез и патологическая анатомия. Инкубационный период заболевания составляет 2–10 суток. За это время осуществляется адгезия микроорганизма на рецепторных структурах слизистой оболочки носоглотки (CD46, CD66 и др.), подавление местных защитных факторов и размножение (накопление) микроорганизма.

В большинстве случаев происходит формирование здорового носительства, а при развитии местной воспалительной реакции – менингококкового назофарингита. Интересно, что приобретенный антимикробный иммунитет формируется при здоровом носительстве *N. meningitidis* и сапрофита *N. lactamica*. Выход менингококка в кровь и генерализация процесса зависят не только от вирулентности микроба, но и от состояния иммунитета человека. Иногда имеет место транзиторная бактериемия с быстрой спонтанной элиминацией микроорганизма. В других случаях происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов и биологически активных субстанций (производных арахидоновой кислоты, оксида азота и др.), приводящий к развитию системного воспаления, являющегося патогенетической основой менингококцемии и осложняющегося инфекционно-токсическим шоком и полиорганной недостаточностью (основные осложнения менингококцемии).

Патологоанатомическими характеристиками процесса являются острые дистрофические изменения внутренних органов, развернутая картина ДВС с многочисленными кровоизлияниями в различные органы и ткани, том числе и в надпочечники (синдром Уотерхауса – Фридриксена).

Менингококки способны к адгезии на эндотелии капилляров головного мозга. Прорыв гематоэнцефалического барьера приводит к проникновению микроорганизма в субарахноидальное пространство, обладающее ограниченными бактерицидными свойствами, и развитию гнойного менингита. Морфологически менингит проявляется периваскулярной инфильтрацией с формированием отека-набухания головного мозга, гнойным экссудатом, особенно выраженным в области ствола, теменных и лобных долей, а в некоторых случаях и гидроцефалией.

Эпидемиология. Заболеваемость менингококковой инфекцией в странах Евросоюза составляет 1–2 на 100 тыс. населения и существенно не меняется на протяжении 30 лет. В государствах СНГ заболеваемость несколько выше и колеблется от 2 до 4 на 100 тыс. В Республике Беларусь за последние 5 лет заболеваемость менингококковой инфекцией составляет до 1,5 на 100 тыс. населения. К примеру, в 2016 и 2017 гг. в Республике Беларусь заболеваемость составила 0,59 и 0,67 на 100 тыс. соответственно. Учитывая начальный показатель в 4,02 на 100 тыс. в 1995 г., а также пиковые значения при подъемах заболеваемости в 2000 г. (3,66 на 100 тыс.), в 2005 г. (3,38 на 100 тыс.), в 2009 г. (2,18 на 100 тыс.), можно говорить о том, что заболеваемость менингококковой инфекцией в Республике Беларусь имеет тенденцию к устойчивому снижению с характерными сезонными флюктуациями. В течение года повышение заболеваемости менингококковой инфекцией в стране отмечалось, как правило, с января по апрель как в годы эпидемиологического благополучия, так и в менее благоприятные в плане заболеваемости годы.

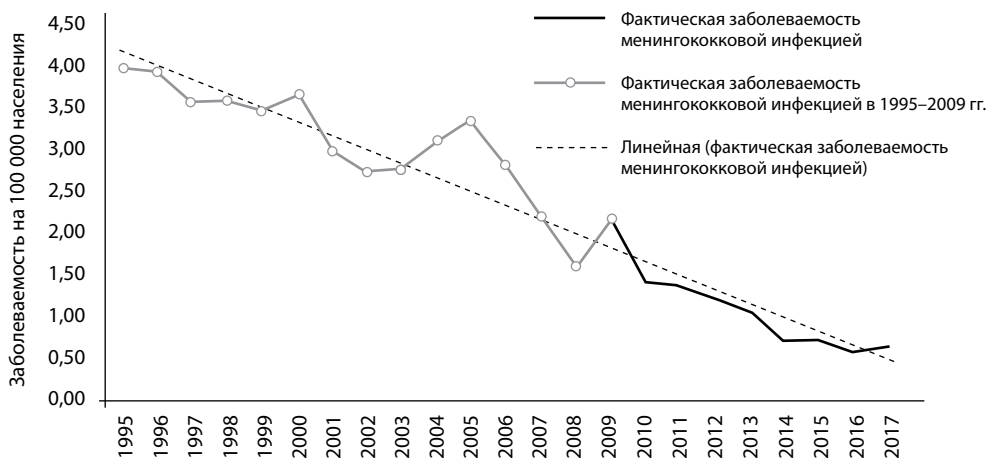


Рис. 2. Динамика заболеваемости менингококковой инфекцией в Республике Беларусь (1995–2017 гг.)

Fig. 2. Dynamics of the incidence of meningococcal infection in the Republic of Belarus (1995–2017)

Результаты многолетней оценки динамики заболеваемости менингококковой инфекцией в Республике Беларусь представлены графически на рис. 2.

Отметим, что для выполнения критерия эпидемиологического благополучия по менингококковой инфекции в европейских странах заболеваемость принята не выше 3,5 на 100 тыс. населения. В период эпидемий, возникающих с периодичностью в 15–25 лет, эти показатели возрастают в десятки раз.

Возраст, наиболее подверженный возникновению генерализованных форм инфекции, составляет 4–24 месяца, т. е. по истечении протективного материнского иммунитета до появления собственных антител. На детей первых двух лет жизни приходится более половины всех случаев генерализованной менингококковой инфекции. Подъем заболеваемости отмечается также в возрасте 15–19 лет, что обусловлено уже социальными особенностями – формированием новых учебных и производственных коллективов. Поэтому вспышки инфекции возникают в организованных детских, чаще полузакрытых, коллективах, среди солдат первого года службы, а также среди учащейся молодежи (особенно при наличии скученности в общежитиях). Однако принципиально важен факт возможного развития генерализованных форм менингококковой инфекции в любом возрасте.

Микроорганизм чрезвычайно чувствителен к понижению температуры, поэтому передается воздушно-капельным путем только при тесном контакте, обычно на расстоянии 50–70 см. Распространение инфекции может происходить в помещениях, городском транспорте, казармах и т. п. Огромное значение имеет тесный бытовой контакт. Так, если бактерионосителем менингококка является один из совместно проживающих членов семьи, вероятность инфицирования окружающих увеличивается в 500–800 раз.

Из других эпидемиологических особенностей инфекции следует отметить сезонность (максимум заболеваемости приходится на зимние и весенние месяцы, хотя спорадические случаи регистрируются в течение всего года), преимущественное поражение городского населения, а также корреляцию роста заболеваемости с войнами, крупными катастрофами, авариями.

Факторы риска. Существенна роль врожденных дефектов иммунитета. Так, менингококковой инфекцией чаще заболевают лица, имеющие дефект системы комплемента, в частности компонентов C3 и C5-C9. Именно у них отмечаются повторные случаи заболевания. Статистически чаще генерализованные формы менингококковой инфекции отмечаются у пациентов после перенесенного гриппа, ветряной оспы, а также у лиц с хроническими заболеваниями носоглотки, у курильщиков (нарушение мукоцилиарного транспорта).

Снижение продукции антител, а именно врожденные или приобретенные гипогаммаглобулинемии являются фактором риска менингококковой инфекции [7, 8]. Среди других патологических состояний, которые увеличивают риск менингококковой инфекции, описаны: талассемия, серповидноклеточная анемия, трансплантация органов и гемопоэтических стволовых клеток, длительная терапия высокими дозами кортикостероидов [9]. Пациенты на фоне химиотерапии онкологических заболеваний, с терминальными стадиями ВИЧ-инфекции, а также неконтролируемым сахарным диабетом отличаются повышенным риском развития, а также рецидивами инвазивных форм менингококковой инфекции [10–12]. Особенно высокий риск развития менингококковой инфекции показан у пациентов после 100 дней от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и у пациентов гематологического профиля, на фоне терапии новым моноклональным антителом – экулизумабом, так как данный препарат ингибирует функцию C5 белка комплемента. Менингококцемия была неоднократно описана как наиболее тяжелое нежелательное явление, ассоциированное с приемом экулизумаба [13–15].

Клиническая картина. В настоящее время общепринятой является клиническая классификация В.И. Покровского.

- I. Локализованные формы:
 - 1) носительство менингококка;
 - 2) острый назофарингит.
- II. Генерализованные формы:
 - 1) менингококцемия;
 - 2) менингит;
 - 3) менингоэнцефалит;
 - 4) смешанная форма (менингококцемия + менингит).
- III. Редкие формы:
 - 1) эндокардит;
 - 2) полиартрит;
 - 3) пневмония;
 - 4) иридоциклит;
 - 5) хроническая менингококцемия.

Некоторые европейские авторы выделяют как отдельную клиническую форму фульминантную менингококцемию с развитием

инфекционно-токсического шока и/или полиорганной недостаточности в первые сутки заболевания.

Локализованные формы менингококковой инфекции значительно преобладают. Считается, что на один случай генерализованной менингококковой инфекции приходится 2000–50 000 локализованной.

В межвспышечный период бактерионосители составляют 1–3% населения, причем это количество значительно возрастает во время вспышек и эпидемий (в эпидемическом очаге носителями является до 20–30% населения). Срок здорового бактерионосительства весьма варьирует. Он продолжается от нескольких дней до нескольких недель, реже месяцев. Описаны многочисленные случаи возобновления бактерионосительства после проведенного курса антибиотикотерапии. Именно этому контингенту принадлежит основная роль не только в формировании коллективного иммунитета, но и в распространении менингококковой инфекции. Если количество носителей менингококка в коллективе достигает 20% и более, появляются клинически манифестированные формы болезни. Диагноз бактерионосительства менингококка ставится при целенаправленном бактериологическом обследовании по эпидемиологическим показаниям, так как какие бы то ни было клинические проявления инфекции отсутствуют.

Менингококковый назофарингит является заболеванием, выявляемым в основном при направленном бактериологическом обследовании, чаще в очагах инфекции. Эпидемиологическая роль этих пациентов значительна вследствие наличия у них катаральных явлений (чихание, кашель). Для назофарингита характерны «сухой» насморк (затруднение носового дыхания со скудной слизистой ринореей), сухость и першение в горле, головная боль, субфебрилитет. Для объективной диагностики заболевания наиболее существенен осмотр задней стенки глотки, позволяющий выявить гнездную гиперплазию лимфоидных фолликулов.

Менингококцемия является наиболее тяжелой клинической формой генерализованной менингококковой инфекции, имеющей высокую летальность. Заболевание начинается остро, внезапно, хотя в некоторых случаях ему предшествуют катаральные явления (менингококковый назофарингит). Первое проявление – повышение температуры. Довольно часто, особенно при тяжелых клинических формах болезни, температурная реакция резко выражена, достигает 39,7–40 °С и не купируется жаропонижающими средствами. Такая выраженная гипертермия всегда должна настораживать врача. На фоне нарастающей интоксикации через 4–8 часов появляется сыпь – основной клинический признак менингококцемии. Экзантема обладает известным полиморфизмом, особенно в начале заболевания. В некоторых случаях это пятнисто-папулезные, реже розеолезные элементы без определенной локализации, внутри которых появляются точечные геморрагии (сначала далеко не во всех). По мере прогрессирования заболевания геморрагический компонент сыпи все более преобладает. Типичными считаются плотные, не исчезающие при надавливании звездчатые первично-геморрагические элементы, склонные к распространению и слиянию. Сыпь располагается на любых участках тела, чаще на ногах (стопах!), ягодицах, мошонке, плечах. В центре крупных высыпаний появляются некрозы, после отторжения

которых могут развиваться дефекты тканей с образованием язв, заживающих вторичным натяжением с формированием грубых рубцов. В неблагоприятных случаях возможно развитие сухой гангрены дистальных участков конечностей, ушных раковин, носа.

Описывается так называемый светлый промежуток при менингококцемии, когда на 6–8-м часу заболевания наступает некоторая стабилизация состояния пациента. Однако этот период кратковременен (1–2 часа) и не должен вводить в заблуждение. Важнейшие осложнения менингококцемии – инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность, развитие которых определяет клиническую картину поздних этапов заболевания и является основной причиной смерти.

Клинико-лабораторными критериями ИТШ являются гипотония, проявляющаяся снижением артериального систолического давления ниже 90 мм рт. ст. или более чем на 40 мм рт. ст. у гипертоников по сравнению с обычными цифрами (основной критерий); расстройства микроциркуляции (наличие длительного – более 3 секунд – белого пятна, появляющегося при надавливании пальцем на кожу пациента); признаки декомпенсированного метаболического ацидоза и тканевой гипоксии; выраженная тахикардия, отсутствие пульса на периферии или снижение его свойств; лабораторные и клинические признаки ДВС 2-й и 3-й стадии.

Синдром Уотерхауса – Фридерихсена (кровозлияние в надпочечники с острой надпочечниковой недостаточностью) проявляется прежде всего стойкой, нарастающей гипотонией.

Фульминантные формы менингококцемии начинаются с резчайших явлений интоксикации и выраженной гипертермии. Сыпь возникает одновременно, как бы «проявляется», захватывая обширные участки туловища и конечностей. На ранних этапах заболевания ее характеризуют как «облаковидную», так как контуры ее недостаточно четки. Очень быстро нарастают геморрагический и некротический компоненты. Как и при фульминантных формах некоторых инфекционных заболеваний, характерен симптом «скачек» – на ранних стадиях заболевания преобладают развернутые явления интоксикации и кожные геморрагические проявления при временном отставании других типичных симптомов тяжелейшего бактериального поражения: расстройств сознания, адинамии, анурии, тахипноэ и пр. Однако эти симптомы появляются по мере развития ИТШ и полиорганной недостаточности, которые при фульминантной форме менингококцемии имеют место уже в первые сутки болезни.

Диагностируя менингококковый менингит, необходимо строго учитывать возраст пациента, от которого напрямую зависят опорные клинические симптомы заболевания. У взрослых и детей более старшего возраста это: головная боль нарастающей интенсивности, обычно диффузная или преимущественно локализованная в лобной и теменной областях, не проходящая от приема анальгетиков; внезапная, не приносящая облегчения, возникающая без тошноты «мозговая» рвота; подъем температуры, обычно до высоких цифр (менингеальная триада). У маленьких детей, которые не могут пожаловаться на головную боль, основными признаками являются гипертермия и симптомы нарастающей интоксикации, рвота без выраженной диареи (!), судороги,

а также вялость ребенка и быстро развивающийся сопор. По мере развития заболевания (примерно с 8–12-го часа болезни) как у детей, так и у взрослых появляются менингеальные симптомы, в основе которых лежит феномен снижения порога чувствительности нервной ткани при повышении внутричерепного давления. Рефлекторно повышается тонус мышц, окружающих крупные нервы и позвоночный столб, что проявляется ригидностью мышц затылка (невозможностью пациента достать подбородком до грудной клетки в горизонтальном положении), характерной менингеальной позой (на боку, с согнутыми ногами и запрокинутой головой), симптомом Кернига (невозможностью полностью разогнуть ногу в коленном суставе, согнутую в коленном и тазобедренном под углом 90°), Брудзинского и т. п. Повышение чувствительности нервной ткани при отеке головного мозга лежит в основе характерной для менингита фотофобии, гиперестезии и гиперракузии. У грудных детей как следствие повышения внутричерепного давления отмечается напряженность, выбухание или пульсация большого родничка.

В зависимости от возраста пациента, особенностей его реактивности, выраженность менингеальных симптомов весьма варьирует. Поэтому при наличии подозрения на менингит только проведение люмбальной пункции позволит подтвердить или исключить диагноз. Ликвор при менингококковом менингите обычно вытекает под повышенным давлением (частыми каплями или струйно), чаще опалесцирующий (цитоз до 1000 клеток в 1 мкл), мутный (цитоз до 3000–5000 клеток в 1 мкл) или зеленоватый (цитоз свыше 5000 в 1 мкл). Белок ликвора повышен, глюкоза снижена. Характерен гнойный процесс (преобладание нейтрофилов), однако эту типичную особенность все же нельзя абсолютизировать. В самом начале заболевания ликвор может носить серозный характер (преобладание лимфоцитов). Быстрое нарастание клинической симптоматики, тяжесть состояния пациента, изменения в анализе крови, типичные для бактериального заболевания (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг), характерны для менингококкового (или другого бактериального) менингита.

Менингококковый менингоэнцефалит – воспаление мягких мозговых оболочек с вовлечением вещества головного мозга, проявляющееся общемозговой симптоматикой и стойкими поражениями черепно-мозговых нервов. Заболевание характеризуется тяжелыми и длительными расстройствами сознания, парезами черепно-мозговых нервов, чаще лицевого и глазодвигательных. Тяжелые формы и запущенные клинические случаи менингоэнцефалита могут приводить к серьезному осложнению – вентикулиту – гнойному воспалению желудочков мозга.

Прогрессирование гнойного менингита и энцефалита сопровождается нарастанием явлений отека-набухания головного мозга, что клинически проявляется углублением расстройств сознания (от сопора к мозговой коме), появлением стойкого судорожного синдрома, тахипноэ и патологических типов дыхания, мозговой брадикардии. Пациент погибает от отека головного мозга и вклинения ствола в большое затылочное отверстие.

Сочетанная форма – менингококцемия + менингит. В 2/3 случаев генерализация менингококковой инфекции проявляется сочетанным

течением менингококцемии и менингита. При такой форме заболевания у пациента имеют место как признаки менингита (головная боль, рвота, менингеальные симптомы), так и признаки менингококцемии (высокая интоксикация, геморрагическая сыпь, расстройства гемодинамики). В тяжелых случаях такое течение заболевания вызывает дополнительные трудности в отношении тактики лечения, так как врачу приходится сочетать дезинтоксикационные мероприятия с противотечной терапией, выделив в каждом конкретном случае ведущий клинический синдром.

Диагностика менингококковой инфекции. Для подтверждения диагноза при локализованных формах менингококковой инфекции используют бактериологическое исследование слизи из носоглотки. Носоглоточную слизь берут стерильным тампоном до начала антибактериальной терапии. Взятый материал должен храниться при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ не более 1 часа и транспортироваться при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ (грелка, переносной термостат), так как возбудитель крайне неустойчив во внешней среде.

При менингококцемии делается еще и посев крови, а также ее бактериоскопическое исследование.

При менингите в дополнение к исследованиям носоглоточной слизи и крови проводятся посевы и бактериоскопия ликвора. Если бактериоскопическое исследование крови имеет весьма ограниченную информативность, то бактериоскопия ликвора в случае обнаружения грамотрицательных диплококков служит надежным критерием раннего лабораторного подтверждения менингококковой инфекции.

В настоящее время для подтверждения менингококковой этиологии заболевания также применяется полимеразная цепная реакция назофарингеального аспирата, крови, ликвора.

Дифференциальная диагностика. Наиболее часто у взрослых менингит приходится дифференцировать с острой респираторной вирусной инфекцией (гриппом). Грипп имеет четкую сезонность, выраженный катаральный синдром, обычно умеренную тяжесть. Менингеальные симптомы не характерны. Если они присутствуют, то при гриппе связаны с развитием менингизма (повышением внутричерепного давления без изменения клеточного состава ликвора). Наличие менингеальных симптомов всегда требует немедленной, срочной госпитализации пациента и проведения люмбальной пункции, без которой установление характера заболевания невозможно.

При субарахноидальном кровоизлиянии заболевание начинается внезапно с резкой головной боли. Температура появляется позже и обычно не достигает высоких значений. Ликвор кровянистый или ксантохромный. Ксантохромия сохраняется после центрифугирования, осадок состоит из выщелоченных эритроцитов.

При серозных менингитах клиническая картина обычно менее тяжелая, менее выражены лихорадка и симптомы общей интоксикации. В клинических анализах крови нет выраженного лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево. В ликворе преобладают лимфоциты, белок повышен незначительно, глюкоза ликвора в пределах нормы.

У детей в возрасте до 2 лет наличие рвоты и гипертермии требует проведения дифференциальной диагностики с острым гастроэнтеритом. При менингококковом менингите не характерна диарея, типичная

для гастроэнтерита. Быстро нарастает общемозговая симптоматика, сопор, появляется судорожный синдром.

Наибольшие трудности с диагностикой менингококцемии возникают при невнимательном осмотре, когда врач не находит у пациента сыпь. При ее наличии, особенно в первые сутки заболевания, когда сыпь может быть крайне полиморфной, возникает необходимость дифференцировать ее с аллергической экзантемой. При менингококцемии сыпь возникает на фоне выраженной интоксикации, как правило, носит геморрагический характер, не сопровождается зудом. В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг. Любую сыпь у ребенка независимо от ее характера, появившуюся на фоне лихорадки и выраженной интоксикации, следует расценивать как возможную менингококцемию.

Лечение. Антибиотикотерапия при менингококковой инфекции не представляет проблемы. Возбудитель сохраняет хорошую чувствительность к пенициллину, который и используется в дозе 300 тыс. ЕД на кг веса в сутки, разделенной на 6 приемов. Оправдано альтернативное использование цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон, цефатоксим) в максимальных дозировках. Цефтриаксон назначается детям по 50–80 мг/кг/сутки в 2 приема (максимальная доза не должна превышать 4 г/сут), взрослым 2 г 2 раза в сутки. Цефатоксим назначается в суточной дозе 150–200 мг/кг/сутки, разделенной на 3–4 приема. Высшая суточная доза для взрослых составляет 12 г. В случае непереносимости β -лактамов альтернативным препаратом может быть левомицетин сулфонилсукцинат 80–100 мг/кг в сутки на 3 приема (не более 4 г в сутки взрослым). Препаратом резерва для лечения гнойных менингитов является меропенем (при менингите/менингоэнцефалите назначается по 40 мг/кг каждые 8 часов). Максимальная суточная доза взрослым – 6 г, разделенная на 3 приема.

Принципы патогенетической терапии гнойного менингита складываются из:

- обеспечения адекватного дыхания – своевременный перевод на режим ИВЛ;
 - дегидратации – эффект достигается использованием осмодиуретиков, прежде всего маннита в дозе 0,5–1,0 г/кг веса сухого вещества в сутки и салуретиков (фуросемида);
 - умеренной дезинтоксикации под контролем ЦВД, диуреза, физиологических потребностей и патологических потерь. Введение излишних объемов приводит к усугублению отека мозга;
 - введение глюкокортикостероидов (предпочтительно дексаметазона 0,5 мг/кг в сутки или преднизолона 2–3 мг/кг в сутки). Препараты этой группы могут вводиться только в первые двое суток лечения.
- Симптоматическая терапия – борьба с судорогами, гипертермией, головной болью.

Для патогенетической терапии менингококцемии используются:

- дезинтоксикационные мероприятия (стартовыми растворами являются кристаллоидные, свежезамороженная плазма не вводится в качестве стартового раствора);
- глюкокортикостероиды в среднетерапевтических дозировках в первые дни лечения;

- коррекция кислотно-щелочного состояния;
- коррекция электролитного баланса.
Принципы патогенетической терапии септического шока:
- инфузионная терапия – кристаллоидные растворы в объеме до 10–20 мл/кг. Необходим строгий контроль ЦВД;
- борьба с гипотензией – дофамин 10–30 мкг/кг в мин. (внутривенная инфузия), норадреналин 2–10 мкг/мин;
- при повышении ЦВД выше 140 мм водного столба – добутамин 5–15 (до 40) мкг/кг в мин.;
- глюкокортикостероиды – предпочтителен гидрокортизон (до 10–20 мг/кг веса в сутки у детей, у взрослых – 300 мг в сутки);
- купирование гипергликемии (глюкоза с инсулином);
- коррекция КЩС;
- коррекция электролитного баланса;
- коррекция ДВС.

Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе.

На догоспитальном этапе пациенту с подозрением на менингит вводится цефтриаксон 2,0 г внутримышечно, преднизолон 90–120 мг, лазикс – 2–4 мл внутримышечно или внутривенно (дозировки для взрослого пациента).

Профилактика. При близком контакте с лицом с генерализованной формой менингококковой инфекции рекомендована профилактика – взрослым ципрофлоксацин 500 мг внутрь однократно или рифампицин 600 мг внутрь через 12 часов в течение 2 дней. Детям до 1 месяца рифампицин 5 мг/кг внутрь, а старше 1 месяца 10 мг/кг веса внутрь (но не более 600 мг) через 12 часов в течение 2 дней. С профилактической целью также может использоваться однократное введение цефтриаксона взрослым в дозе 250 мг, детям до 15 лет 125 мг.

Вакцинопрофилактика. Относительно давно в практику внедрены моновалентные вакцины, содержащие полисахариды серогрупп А и С менингококка, бивалентная А-С и квадριвалентная А-С-У-У135 вакцины. Они применяются в профилактических целях, обычно среди ограниченных коллективов лиц при наличии или угрозе вспышки.

На сегодняшний день вакцинация является наиболее эффективным способом профилактики менингококковой инфекции. В то время как для здоровых людей в возрасте >21 года, которые не подвергаются повышенному риску контакта с *N. meningitidis*, однозначных рекомендаций к вакцинации не имеется, экспертный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует как можно более раннее введение менингококковых вакцин подросткам и лицам с факторами риска менингококковой инфекции [16].

Чтобы обеспечить защиту от наиболее распространенных в мире инвазивных серогрупп, в ряде стран с 2005 года были внедрены четырехвалентные менингококковые вакцины против А, С, У и У капсульных групп (MenACWY), конъюгированные с белковыми носителями. Кроме непосредственного эффекта на продукцию защитных антител у субъектов всех возрастов, конъюгированные четырехвалентные вакцины оказали положительное влияние на уровень носительства менингококка. В частности, в одном из клинических исследований было показано

снижение уровня носительства отдельных включенных в вакцину серогрупп менингококка на 36,2% [17, 18].

Разработка вакцин против менингококка серогруппы В представляет собой сложную научную проблему из-за молекулярной мимикрии между полисахаридной капсулой возбудителя и молекулой адгезии нейронов человека (CD56) [19]. Низкая иммуногенность группового полисахарида В, а также наличие у него общих антигенных детерминант с тканевыми антигенами нервных клеток человека существенно усложняло процесс создания нового вакцинного препарата. Первая попытка создания вакцины против возбудителя серогруппы В была основана на применении везикул наружной мембраны, с целью индукции штаммоспецифических антител. К сожалению, эти вакцины имели серьезные недостатки, так как иммунная защита отсутствовала по отношению к тем штаммам менингококка, которые характеризуются другим составом везикул [20, 21].

Стоит особо отметить преобладание менингококка группы В в структуре серогрупп в Республике Беларусь (40–60%), что значительно снизило роль вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в стране, в связи с длительным отсутствием эффективной MenB вакцины.

Недавно были разработаны две менингококковые вакцины широкого спектра именно против MenB: многокомпонентная менингококковая вакцина В (4CMenB) и бивалентная вакцина, основанная на белке, связывающем фактор Н – MenB-FHbp (rLP2086) [22, 23]. Внедрение вакцин MenB на основе рекомбинантных белков позволило предотвратить потенциальные вспышки инфекции [24]. Положительное влияние на снижение уровня колонизации носоглотки было предложено к изучению для вакцины rLP2086 и недавно было показано для вакцины 4CMenB [17, 24, 25].

В сентябре 2015 г. Великобритания стала первой страной, которая внесла в свой национальный календарь иммунизации детей 4CMenB вакцину [26]. В течение следующих 10 месяцев после этого было зарегистрировано снижение на 50% случаев инфекции, вызванной серогруппой MenB по сравнению с периодом до вакцинации. После того, как было использовано три миллиона доз вакцины у детей в возрасте от 2 до 18 месяцев в Великобритании, не было зарегистрировано серьезных неблагоприятных явлений, связанных с вакцинацией [27]. После трех лет использования вакцины было показано, что 4CMenB на 62% снижает число случаев менингококковой инфекции серогруппы В у детей до 3 лет [28].

Отметим, что, по данным исследовательской группы из Швеции, при комбинации двух типов MenB вакцин (4CMenB и MenB-FHbp) потенциальный геномный охват менингококков группы В составил 95%, что указывает на возможный аддитивный эффект от сочетания обозначенных вакцин, что, однако, необходимо подтвердить в фенотипическом анализе экспрессии антигенов [29]. Внедрение вакцины MenB-fHbp по всей Европе может иметь несколько дополнительных преимуществ, в том числе в связи с формированием перекрестного иммунитета, обусловленного использованием двух липидных вакцинных антигенов fHbp в составе вакцины, что расширяет защитный спектр [30]. Стоит также отметить, что *in vivo*, в лабораторной модели, вакцина на основе белка,

связывающего фактор H (FHbp), стимулировала выделение большего количества защитных антител, чем другая лицензированная вакцина, а также авторами обсуждался меньший риск образования аутоантител против фактора H [31].

Ключевые аспекты менингококковой инфекции

1. Менингококковая инфекция представляет собой редкую, но потенциально фатальную инфекцию с оценочной летальностью при генерализованных формах от 5 до 15%. Кроме того, у 12–20% выживших развиваются серьезные осложнения после менингококцемии или менингита, такие как ампутации, сохраняющиеся судороги, парезы и параличи, другие стойкие неврологические поражения, нарушения зрения и слуха.
2. Бессимптомное инфицирование *N. meningitidis* наблюдается примерно у 10% общей популяции. При этом изучение носительства менингококка является фундаментом эпидемиологии, поскольку колонизация носоглотки представляет собой первый этап передачи болезни. Механизмы, лежащие в основе перехода от бессимптомного носительства к инвазивной форме заболевания все еще не полностью ясны, однако было показано, что высокий уровень колонизации менингококком может приводить к формированию новых и потенциально патогенных штаммов у человека.
3. Некоторые факторы, включая курение и респираторные инфекции, были идентифицированы в ассоциации с носительством штаммов *N. meningitidis*. Показано, что первичные и вторичные иммунодефициты, лечение моноклональными антителами (экулизумаб), проживание в стесненных условиях связаны с повышенным риском развития генерализованных форм менингококковой инфекции. В этих группах высокого риска настоятельно рекомендуется вакцинация против наиболее распространенных серогрупп *N. meningitidis*.
4. Внедрение менингококковых вакцин позволяет не только предотвратить вспышки, но также может уменьшить менингококковую колонизацию носоглотки, т. е. имеет благоприятный эффект, который может косвенно защищать неиммунных субъектов (популяционный иммунитет). Длительное время в Восточной Европе специфическая профилактика менингококковой инфекции ограничивалась отсутствием эффективной вакцины против наиболее распространенной в регионе серогруппы В. Однако уже сегодня на рынке имеются две менингококковые вакцины широкого спектра именно против MenB: многокомпонентная менингококковая вакцина В (4СMenВ) и бивалентная вакцина, основанная на белке, связывающем фактор H, – MenB-FHbp (rLP2086).
5. Эффективность в отношении носительства менингококка новых вакцин на основе рекомбинантных белков нуждается в дальнейшем изучении. Наряду с укреплением приверженности вакцинации, необходим надзор за эпидемиологией *N. meningitidis*, чтобы оперативно выявлять распространение новых гипервирулентных штаммов и возможные изменения циркулирующих менингококков, в т. ч. на фоне дальнейшего внедрения вакцинации.

Конфликт интересов:

Статья подготовлена доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета Карповым И.А. при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Pfizer provided financial support to an author – D.Sc., Professor of Belarusian state medical university Karpov I. for the development of the manuscript. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of the Pfizer Company.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett J.E. Dolin R. & Blaser M.J. (2014) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th edition*. Canada: Elsevier Health Sciences, 4909 p.
2. Roupheal N.G. & Stephens D.S. (2012) Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, vol. 799, pp. 1–20.
3. Gabutti G. Stefanati A. & Kuhdari P. (2015) Epidemiology of Neisseria meningitidis infections: case distribution by age and relevance of carriage. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, vol. 56, no 3, pp. 116–120.
4. Read R.C. (2014) Neisseria meningitidis: clones, carriage, and disease. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 20, no 5, pp. 391–395.
5. Harrison O.B. (2013) Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 19, no 4, pp. 566–573.
6. Giancchetti E. (2017) An unwanted guest: Neisseria meningitidis – carriage, risk for invasive disease and the impact of vaccination with insight on Italy incidence. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, vol. 15, no 7, pp. 689–701.
7. Hellenbrand W. (2015) Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, vol. 58, no 11–12, pp. 1314–1343.
8. Salit I.E. (1981) Meningococcemia caused by serogroup W135. Association with hypogammaglobulinemia. *Archives of Internal Medicine*, vol. 141, no 5, pp. 664–665.
9. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES (2016) Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older. *Pediatrics*, vol. 138, no 3.
10. Miller L. (2014) Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Annals of Internal Medicine*, vol. 160, no 1, pp. 30–37.
11. Cohen C. (2010) Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS (London, England)*, vol. 24, no 9, pp. 1351–1360.
12. Simmons R.D. (2015) Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC medicine*, vol. 13, p. 297.
13. Struijk G.H. (2013) Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, vol. 13, no 3, pp. 819–820.
14. Benamu E. & Montoya J.G. (2016) Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 29, no 4, pp. 319–329.
15. Winthrop K.L. (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 24, suppl. 2, pp. 21–40.
16. (2018) *Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2010. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6003a3.htm> (accessed 20.10.2018).
17. Read R.C. (2014) Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*, vol. 384, no 9960, pp. 2123–2131.
18. Read R.C. (2017) A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine*, vol. 35, no 3, pp. 427–434.
19. Finne J. (1987) An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, vol. 138, no 12, pp. 4402–4407.
20. Caron F. (2011) From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *The Lancet. Infectious Diseases*, vol. 11, no 6, pp. 455–463.
21. Sadarangani M. & Pollard A.J. (2010) Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *The Lancet. Infectious Diseases*, vol. 10, no 2, pp. 112–124.
22. Piccini G. (2016) Fighting Neisseria meningitidis: past and current vaccination strategies. *Expert Review of Vaccines*, vol. 15, no 11, pp. 1393–1407.

23. Gandhi A. Balmer P. & York L.J. (2016) Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgraduate Medicine*, vol. 128, no 6, pp. 548–556.
24. Soeters H.M. (2015) Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College-Rhode Island, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, vol. 64, no 22, pp. 606–607.
25. Soeters H.M. (2017) Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015–2016. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 64, no 8, pp. 1115–1122.
26. Parikh S.R. (2016) Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet (London, England)*, vol. 388, no 10061, pp. 2775–2782.
27. Bryan P. (2018) Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, vol. 2, no 6, pp. 395–403.
28. Ladhani S.N. (2020) Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 4, pp. 309–317.
29. Säll O. Olofsson E. & Jacobsson S. (2020) High genomic-based predicted strain coverage among invasive meningococcal isolates when combining Bexsero and Trumenba vaccines. *Vaccine*, vol. 38, no 28, pp. 4374–4378.
30. Findlow J. Nuttens C. & Kriz P. (2019) Introduction of a second MenB vaccine into Europe - needs and opportunities for public health. *Expert Review of Vaccines*, vol. 18, no 3, pp. 225–239.
31. Beernink P.T. (2019) A Meningococcal Outer Membrane Vesicle Vaccine with Overexpressed Mutant FHbp Elicits Higher Protective Antibody Responses in Infant Rhesus Macaques than a Licensed Serogroup B Vaccine. *mBio*, vol. 10, no 3.

Поступила/Received: 18.02.2021

Контакты/Contacts: vip.kia1957@mail.ru