

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

# МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.9-053.2(075.8)

ББК 56.12я73

М50

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.02.2019 г., протокол № 6

Авторы: О. Н. Довнар-Запольская, Р. Н. Манкевич, А. А. Астапов, А. П. Кудин, А. Е. Кулагин

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета Ю. Л. Горбич; каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Менингококковая** инфекция у детей : учебно-методическое пособие / М50 О. Н. Довнар-Запольская [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 56 с.

ISBN 978-985-21-0352-7.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, терапии и профилактики менингококковой инфекции у детей. Особое внимание уделено вопросам лечения генерализованных форм менингококкемии и менингита и их осложнений.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического, 4-го курса медико-профилактического и 4-го, 6-го курсов лечебного факультетов.

УДК 616.9-053.2(075.8)

ББК 56.12я73

---

Учебное издание

**Довнар-Запольская** Оксана Николаевна

**Манкевич** Римма Николаевна

**Астапов** Анатолий Архипович и др.

## **МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова

Старший корректор А. В. Царь

Подписано в печать 18.06.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,25. Уч.-изд. л. 3,01. Тираж 40 экз. Заказ 396.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0352-7

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ — антидиуретический гормон  
ВЧД — внутричерепное давление  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ГФМИ — генерализованные формы менингококковой инфекции  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
КОС — кислотно-основное состояние  
МИ — менингококковая инфекция  
ММ — менингококковый менингит  
ОАК — общий анализ крови  
ОРИ — острые респираторные инфекции  
СМЖ — спинномозговая жидкость  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СПОН — синдром полиорганной недостаточности  
СШ — септический шок  
ЦВД — центральное венозное давление  
ЦНС — центральная нервная система  
Ig — иммуноглобулины

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятий:** 6 ч.

Менингококковая инфекция на протяжении нескольких десятилетий продолжает сохранять статус смертельно опасного инфекционного заболевания, отличающегося внезапностью развития, тяжестью и непредсказуемостью течения, риском неблагоприятных исходов с потенциальной возможностью изменить последующую жизнь пациента. Болезнь по-прежнему настолько коварна, что позволяет и сегодня, спустя 100 лет, согласиться с утверждением английского врача Херрика, высказанным им в 1919 г., о том, что «ни одна инфекция не убивает так быстро, как менингококковая». Несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие глобальное снижение заболеваемости МИ, в том числе и в Республике Беларусь (до 0,6 на 100 000 населения), не исключена возможность возникновения новых вспышек, эпидемий и пандемий. Повсеместная циркуляция возбудителя в виде бессимптомного носительства, воздушно-капельный путь передачи инфекции, серогрупповое разнообразие возбудителя и колоссальные миграционные потоки лежат в основе периодической активизации эпидемического процесса МИ, несмотря на

успешное применение мер специфической вакцинопрофилактики на национальном уровне последние несколько десятилетий. Клинический полиморфизм ГФМИ, отсутствие патогномичных признаков в первые часы болезни определяют трудности ранней диагностики, что в ряде случаев является причиной поздней госпитализации, развития осложнений и неэффективности реанимационных мероприятий. В то же время, несмотря на непредсказуемость течения заболевания, знание клинико-эпидемиологических особенностей МИ на современном этапе позволяет своевременно диагностировать инфекцию, определять объем и тактику неотложных мероприятий, тем самым снижая риски развития неблагоприятного исхода. В связи с присущим этой патологии молниеносным течением, лечение может быть успешным только в тех случаях, когда оно начинается с самых первых часов заболевания и проводится адекватно, грамотно как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. При поздно начатом лечении развиваются тяжелые осложнения и может наступить летальный исход.

Некоторое снижение заболеваемости МИ в течение последних лет привело к снижению настороженности врачей в отношении ранней диагностики заболевания, что в ряде случаев является причиной поздней госпитализации, развития декомпенсированного шока и неэффективности реанимационных мероприятий.

Это диктует необходимость владеть знаниями по оказанию своевременной и эффективной медицинской помощи таким пациентам, системе эпидемиологического надзора за МИ и подходам к ее ранней диагностике и профилактике.

**Цель занятия:** формирование у студентов и приобретение ими научных знаний о современных методах диагностики, лечения и профилактики МИ с учетом особенностей ее клинического течения в зависимости от возраста ребенка и реактивности организма.

**Задачи занятия.** *Студент должен знать:*

- этиологию, классификацию, патогенез МИ у детей и подростков;
- клиническую симптоматику и синдромы ГФМИ в детском возрасте;
- клинические и эпидемиологические показания к госпитализации детей с МИ;
- методы организации противоэпидемических мероприятий в детском коллективе и семье;
- правила госпитализации детей при МИ и эпидемиологический режим в стационарных условиях и на дому;
- методы специфической лабораторной диагностики ГФМИ у детей и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину;

- принципы лечения детей с ГФМИ: этиотропная терапия, патогенетическая терапия, симптоматическая терапия;
- основные осложнения и исходы ГФМИ у детей;
- клинические проявления и особенности неотложных состояний при МИ у детей и подростков;
- принципы и методы общей и специфической профилактики МИ у детей.

*Студент должен уметь:*

- осуществлять системное клиническое обследование ребенка с ГФМИ;
- составлять план обследования ребенка при ГФМИ;
- определять необходимость госпитализации ребенка при МИ;
- оценивать результаты обследования пациентов с ГФМИ;
- ставить клинический диагноз при МИ у детей;
- оформлять медицинскую документацию при ГФМИ у пациента на этапах его выявления, лечения и организации диспансеризации;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции.

*Студент должен владеть:*

- методикой проведения эпидемиологического анализа развития ГФМИ у ребенка;
- методикой поэтапного выявления клинической симптоматики, в том числе при атипичных, тяжелых и осложненных формах инфекции;
- современными методами клинического, инструментального и лабораторного обследования, применяемого для диагностики ГФМИ;
- методами оказания неотложной медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях при состояниях, угрожающих жизни ребенка, вследствие развития ГФМИ у детей;
- методами поддержания нарушенных и замещения утраченных функций органов и функциональных систем организма при инфекционных токсических процессах;
- методиками реабилитации детей после перенесенного ММ и менингококкемии;
- методами и формами санитарно-просветительской работы.

**Требования к исходному уровню знаний.** Необходимо повторить:

- из анатомии человека: анатомо-морфологическое строение ЦНС у детей;
- микробиологии, вирусологии и иммунологии: характеристику менингококка, бактериологические и серологические методы лабораторной диагностики, основы формирования иммунитета;
- пропедевтики детских болезней: методы обследования и оценку клинико-лабораторных параметров;

- патологической анатомии: патоморфологическую характеристику изменений в коже, со стороны сосудов, оболочек головного и спинного мозга и внутренних органов при МИ;
- патологической физиологии: закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов в организме;
- фармакологии: антибактериальные лекарственные средства, проникающие через ГЭБ;
- клинической патологической физиологии: механизмы возникновения, развития и исходов патологических процессов, наиболее распространенных болезней и болезненных состояний, патогенетическое обоснование принципов их диагностики, лечения, профилактики, механизмы компенсации структурно-функциональных нарушений, принципы формулирования диагноза заболевания;
- анестезиологии и реаниматологии: способы поддержания и замещения функции жизненно важных органов и систем; теоретические и практические основы инфузионных программ лечения, парентерального питания;
- неврологии и нейрохирургии: методы обследования в неврологии и нейрохирургии;
- эпидемиологии и военной эпидемиологии: учение об эпидемическом процессе; противоэпидемические мероприятия и средства; организация противоэпидемического обеспечения населения, эпидемиологическая диагностика.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Как выглядит менингококк при окраске по Граму?
2. Назовите антигенную структуру и основные факторы патогенности менингококка.
3. Какие патологические изменения возникают в сосудах, надпочечниках, оболочках головного и спинного мозга при ГФМИ?
4. Какие менингеальные симптомы вы знаете, какова методика их определения?
5. Каковы показания и методика проведения спинномозговой пункции?
6. Классификация антибактериальных лекарственных средств, возможность их проникновения через ГЭБ.
7. Каков механизм действия ГКС?

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Укажите источник инфекции, пути передачи, восприимчивый контингент при МИ.
2. Классификация МИ.
3. Локализованные формы МИ.
4. Патогенез ГФМИ.
5. Клиническая картина менингококкемии.

6. Клиническая картина ММ.
7. Каковы особенности клинических проявлений менингеального синдрома у детей ранней возрастной группы?
8. Какие обследования необходимо провести при выявлении менингеального синдрома у пациента?
9. Состав ликвора в зависимости от вида воспаления.
10. План обследования ребенка с подозрением на МИ.
11. Какие осложнения могут возникнуть при менингококкемии, каковы их диагностические критерии?
12. Каков объем неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе при менингококкемии без менингита?
13. Каков объем неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе при ММ без менингококкемии?
14. Лечение ГФМИ.
15. Какие противоэпидемические мероприятия проводятся в отношении лиц, бывших в контакте с пациентом с МИ?
16. Какие мероприятия проводятся в отношении выявленных носителей менингококка?
17. Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими МИ.
18. Профилактика МИ.

## **ВВЕДЕНИЕ**

МИ — острое антропонозное бактериальное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, характеризующееся широким диапазоном клинических проявлений: от бессимптомного бактерионосительства и назофарингита до тяжелых генерализованных форм в виде менингококкемии, менингита или менингоэнцефалита, их сочетания, а также редких вариантов с поражением других органов и систем (глаз, сердца, суставов, легких).

Больные локализованными формами МИ, находясь вне очага заболевания, как правило, редко распознаются практическими врачами, в связи с чем могут играть важную роль в распространении заболевания.

Для генерализованных форм характерно тяжелое, иногда молниеносное течение болезни с развитием фатальных осложнений. Прогноз зависит не только от ранней диагностики, но и от адекватного лечения еще на догоспитальном этапе. Кроме того, высокая значимость ГФМИ для педиатров связана также и с тем, что эта патология значительно чаще отмечается в детском возрасте (особенно у детей первых 2 лет жизни, на долю которых приходится около половины всех случаев ГФМИ), а также тем, что ММ является самой распространенной бактериальной нейроинфекцией в нашем регионе.

Преморбидный фон, особенности становления иммунной системы детского организма определяют характер ответного реагирования и накладывают отпечаток на клиническое течение и исход болезни.

## ИСТОРИЯ

Менингит был известен с глубокой древности. Впервые клиническая картина менингита была описана античными врачами Ареетем и Павлом Эгинским, однако первое описание эпидемического цереброспинального менингита как самостоятельной нозологической формы дал в 1805 г. Вьессе (Viesselux) во время вспышки этой болезни в Женеве. В дальнейшем заболевания менингитом были зарегистрированы в США, Франции, Испании, Скандинавских странах. Только в 1887 г. Вексельбаум (Weichselbaum) выделил чистую культуру возбудителя заболевания из ликвора пациента с менингитом, им оказался грамотрицательный диплококк, названный им *Diplococcus intracellularis meningitidis*. Впоследствии бактерия была переименована в *Neisseria meningitidis*. Тот факт, что здоровые люди могут быть носителями бактерии, впервые был доказан в 1890 г. В 1909 г. были идентифицированы иммунологически различные серотипы менингококка. Это заложило основу для сывороточной терапии, которая была разработана Флекснером (Flexner) в 1913 г. Этот метод лечения менингококковой инфекции оставался общепризнанным лучшим методом вплоть до появления сульфаниламидных препаратов.

Только в 1965 г. эпидемический цереброспинальный менингит стали называть менингококковым менингитом.

Эпидемии менингококка среди призывников были главным следствием военной мобилизации. Как следствие, военные врачи приняли активное участие в ряде важных исследований, посвященных МИ, включая разработку химиофилактических и иммунологических методов профилактики. Во время Первой мировой войны британская армия признала, что частота инфицирования МИ возросла во время эпидемий. С появлением сульфонамидов в качестве противомикробного средства для лечения МИ армия Соединенных Штатов начала применять химиофилактику сульфонидами, чтобы значительно снизить заболеваемость среди новобранцев во время Второй мировой войны. Открытие пенициллина значительно улучшило показатели лечения ММ и сепсиса, что привело к значительному снижению показателей смертности от этой инфекции.

В 1963 г. в г. Форт-Орд, штат Калифорния, среди военных призывников появились первые сообщения об устойчивости менингококка к сульфонидам при проведении химиофилактики. В последующем для химиофилактики МИ стали применять рифампицин и миноциклин.



## ЭТИОЛОГИЯ

*Neisseria meningitidis* относится к роду *Neisseria*, включающему также патогенный вид *Neisseria gonorrhoeae* и несколько непатогенных видов. Менингококки — это грамотрицательные диплококки, защищенные от воздействий окружающей среды несколькими слоями разного химического состава: цитоплазматической мембраной; пептидогликановым слоем; внешней мембраной, включающей белки внешней мембраны и липоолигосахарид (рис. 1).

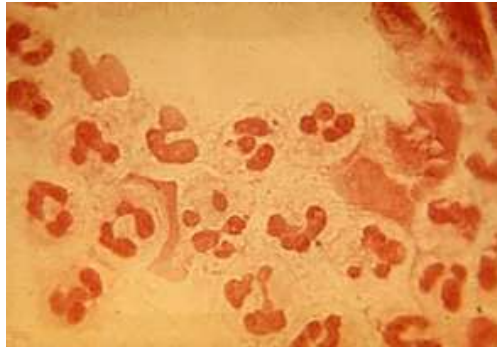


Рис. 1. Грамотрицательные диплококки, расположенные внутриклеточно

Многие менингококки дополнительно покрыты полисахаридной капсулой. В зависимости от химического состава полисахаридов капсулы менингококка выделяют следующие серогруппы возбудителя: А, В, С, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135, E29. Подавляющее большинство заболеваний во всем мире вызвано пятью серогруппами: А, В, С, Y и W135. Иммуногенность полисахаридов групп А, С, Y и W135 у людей зависит от их молекулярного размера.

Свыше 50 % штаммов, выделяемых из носоглотки носителей менингококка, не имеет капсулы, в то время как лишь около 1 % изолятов из крови или СМЖ больных ГФМИ некапсулировано и, следовательно, относится к негруппируемым.

Основными факторами патогенности менингококка являются:

- клеточная капсула (защищает от фагоцитоза);
- липоолигосахарид наружной мембраны (эндотоксин);
- белки наружной мембраны — порины;
- белки мутности колоний (Ора и Орс) (участвуют в адгезии и инвазии возбудителя в клетки эпителия и эндотелия);
- протеиназа, расщепляющая IgA;
- нейраминидаза и гиалуронидаза.

Внутригрупповое генетическое субгруппирование менингококков и определение энзимотипов позволяет выявить гипервирулентные штаммы менингококков: менингококки серогруппы А (MenA) — генетическая суб-

группа III-1 — и серогруппы В (MenB) — энзимотипы ET-5, ET-37, что имеет важное значение в прогнозировании эпидемиологического неблагополучия.

Менингококк неустойчив во внешней среде: быстро погибает при высушивании, охлаждении ниже 22 °С или при нагревании выше 55 °С, при воздействии антисептиков (0,1%-ного раствора перекиси водорода, 1%-ного раствора фенола или 0,01%-ного раствора хлорамина). Малая устойчивость во внешней среде во многом объясняет одну из особенностей эпидемического процесса при МИ, которая заключается в том, что передача возбудителя осуществляется от человека к человеку только при близком контакте. Поэтому МИ относят к группе заболеваний, которые иногда называют «болезнями поцелуев».

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость и смертность от МИ очень мало изменились с 1950-х гг. XX века, главным образом из-за неспособности эффективно справляться с сосудистым коллапсом, вызванным эндотоксином менингококка.

*N. meningitidis* может вызывать как эндемические, так и эпидемические вспышки, при этом за короткий промежуток времени может заразиться большое количество людей в популяции. *N. meningitidis* является основным этиологическим фактором бактериальных менингитов у детей в Республике Беларусь.

Кроме того, менингококк обладает способностью вызывать эпидемии, при которых подвергаются риску все возрастные группы в популяции. В то время, как большинство из этих эпидемий в последнее время были в значительной степени ограничены менее развитыми странами мира, эпидемии возникали и в Европе и Северной Америке, где уровень жизни достаточно высок. Эпидемические вспышки МИ могут быть опасны для пострадавшего населения, так как это заболевание может протекать молниеносно с развитием СШ, ДВС-синдрома, тромбозом сосудов конечностей, комой, приводящими к смерти в течение 24 ч.

МИ свойственна периодичность. Периодические подъемы заболеваемости в среднем возникают через длительные межэпидемические периоды от 10 до 30 лет. Менингококки серогрупп А, В, С чаще могут быть причиной заболеваний, вспышек и эпидемий. В период спорадической заболеваемости преимущественно выявляется менингококк серогруппы В.

Последние крупные эпидемии МИ в развитых странах были связаны с Первой и Второй мировыми войнами и вызваны, вероятно, MenA. В настоящее время ежегодно около 3000 случаев ГФМИ регистрируется в США, около 7000 — в странах Западной и Центральной Европы, около 2500 случаев —

в Российской Федерации. Имеется сообщение о «национальных эпидемиях» ГФМИ MenA в Китае в 1959, 1967, 1977 и 1984 гг. и росте заболеваемости, вызванной MenC, в 2003–2006 гг.

В целом заболеваемость МИ в мире по-прежнему определяется в первую очередь эпидемиями в странах «менингитного пояса» — в странах Африки к югу от Сахары (рис. 2).

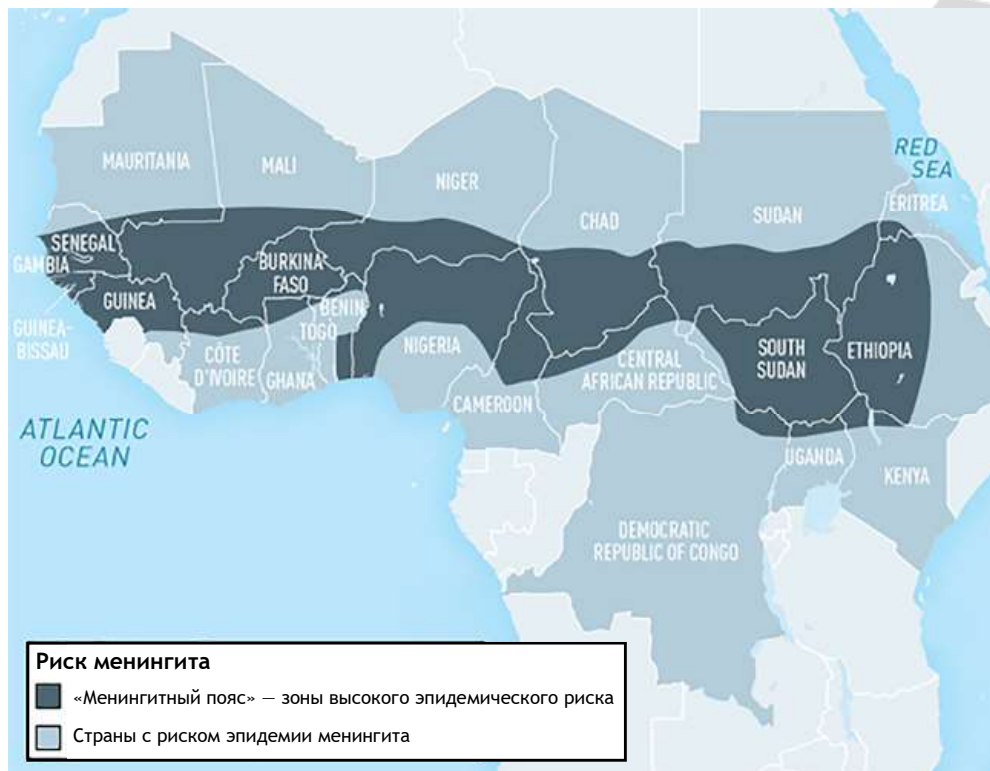


Рис. 2. Заболеваемость менингококковой инфекцией в странах Африки (World Health Organization. International Travel and Health)

Исторически заболеваемость МИ в странах «менингитного пояса» вызывалась MenA. Поэтому в 2001 г. фондом Гейтса было выделено 70 млн долларов на разработку и производство конъюгированной MenA-вакцины, способной ограничить заболеваемость в развивающихся странах Африки, которая во время эпидемий может достигать 1 случая на 1000 населения и 1 случая на 100 для детей в возрасте до двух лет. Кроме того, ВОЗ в 2015 г. в этом регионе была зафиксирована крупнейшая вспышка, вызванная MenC: 8500 случаев ММ и 573 смертельных случая.

Однако с 2000 г. там наблюдается резкий подъем заболеваемости, вызванной MenW135, хотя ранее считалось, что эти менингококки ответственны только за спорадические случаи. От 10 до 50 % случаев МИ в Буркина-Фасо, Нигерии, Нигере, Бенине, Мали в 2003 г., в Судане и Уганде в 2006 г., в Южной Африке в 2004–2005 гг. были обусловлены MenW135.

Дополнительно усложняют ситуацию вспышки МИ, вызванной MenX (в 1997, 2006 гг. — в Нигере, в 2000 г. — в Гане). Против менингококков данной серогруппы вакцин не существует. В 1995–1997 гг. в Африке проводилась массовая вакцинация MenA,C-вакциной, что наряду с другими факторами могло вызвать вытеснение из популяции бактерий «обычных» серогрупп и замещение их менингококками «редких» серогрупп.

Наиболее эпидемически опасные клоны MenA, видимо, происходят из Китая. С конца 50-х гг. прошлого века там выявляются менингококки генетической субгруппы III сиквенс-типа ST-5. В конце 60-х гг. они были занесены в СССР и вызвали эпидемический подъем заболеваемости в 70-х гг. в Москве. Этот подъем был частью первой после Второй мировой войны пандемии МИ, охватившей СССР, Северную Европу (Норвегию в 1973 г., Финляндию в 1975 г.), Латинскую Америку и Китай, в которых выделялись родственные клоны менингококков.

В Европе в последние десятилетия MenB ответственны за 50–90 % случаев ГФМИ, при этом большую часть заболевших составляют дети младше пяти лет. Наивысшая заболеваемость, от 6 до 13 случаев на 100 000 населения, наблюдалась на островных территориях — в Исландии, Ирландии, Северной Ирландии, на Мальте, Фарерских островах, а также в Шотландии. Заболеваемость от 3 до 6 случаев на 100 000 населения регистрировалась в некоторые годы в Англии и в Уэльсе, Бельгии и Голландии, Испании, Норвегии. Эпидемические подъемы были, как правило, связаны с распространением гипервирулентных штаммов, которые также были ответственны за эпидемию на Кубе в 1980-е гг., за рост заболеваемости в некоторых штатах США и в Канаде. При спорадической заболеваемости спектр циркулирующих MenB очень широк.

МИ свойственна зимне-весенняя сезонность. Рост заболеваемости отмечается в период формирования коллективов образовательных организаций (дошкольных, общеобразовательных, профессиональных, высшего образования), в том числе после летних каникул, коллективов лиц, призванных на военную службу.

Различают 3 группы источников МИ:

- 1) больные ГФМИ;
- 2) больные острым менингококковым назофарингитом;
- 3) бактерионосители менингококка.

Наиболее обширной группой являются носители менингококка. Уровень носительства менингококка в популяции людей при активном выявлении в среднем составляет 4–10 %. Длительность носительства менингококка составляет в среднем 2–3 недели (у 2–3 % лиц — до 6 недель и более). Несмотря на то, что на одного пациента с ГФМИ приходится от 100 до нескольких тысяч бактерионосителей, абсолютное большинство носителей являются впол-

не безопасными. Это связано с тем, что от них выделяются низкопатогенные штаммы менингококков, не способные к инвазии и развитию ГФМИ. Доля носителей высокоинвазивных штаммов менингококка среди всех носителей мала, но она существенно повышена в окружении пациентов с ГФМИ (иногда достигая 35–43 %). Это объясняет, почему так активно проводятся противоэпидемические мероприятия в окружении пациента с ГФМИ.

Группами риска инфицирования и заболевания МИ являются:

- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица, выезжающие в эндемичные по МИ районы (туристы, паломники, спортсмены и др.);
- медицинские работники и сотрудники лабораторий, работающие с живой культурой менингококка;
- воспитанники и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, интернаты и др.);
- лица, проживающие в общежитиях;
- лица, принимающие участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях;
- дети до 5 лет включительно;
- подростки в возрасте 13–17 лет (в связи с повышением уровня носительства возбудителя в данной возрастной группе);
- лица старше 60 лет;
- лица с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные;
- лица, перенесшие кохлеарную имплантацию;
- лица с ликвореей.

Инкубационный период при МИ составляет от 1 до 10 дней, в среднем до 4 дней.

Передача возбудителя осуществляется от человека к человеку воздушно-капельным путем. Чаще заражаются от бессимптомных носителей и реже — при прямом контакте с пациентами с ГФМИ. Риск развития заболевания у детей выше, чем у взрослых. Многие новорожденные имеют антитела к полисахаридам менингококков, которые они получают трансплацентарно от матери, однако уровень их невысокий. Закономерной является обратная связь между возрастом человека и содержанием противоменингококковых антител. У детей до 2 лет титры минимальные, что определяет их восприимчивость к инфекции и наиболее тяжелые формы заболевания. С 2 до 12 лет уровень антител нарастает, и это коррелирует со снижением заболеваемости.

У 60–80 % молодых взрослых в сыворотке определяются защитные титры антител. Образование антител в онтогенезе является результатом бессимптомного носительства патогенных и непатогенных менингококков, а также *Neisseria lactamica*. Случаи болезни, вызванной MenA, встречаются редко,

поэтому было высказано предположение и получены доказательства, что формирование иммунитета (перекрестно реагирующие антитела) происходит от встречи с другими микроорганизмами, имеющими сходную антигенную структуру, в частности некоторыми штаммами *Escherichia coli* и *Bacillus pumilus*, которые имеют подобные MenA полисахариды. Однако эти перекрестно реагирующие антитела играют небольшую эпидемиологическую роль.

Формирование антител к MenC происходит в ответ на полисахарид самого менингококка.

Антибактериальные антитела к MenB формируются на некапсульные антигены и связаны в основном с классом IgM. У взрослых в достаточном количестве обнаруживают также антикапсульные антитела класса IgG, но их роль в защите от MenB дискутируется. Высказывается мнение, что они не высокоспецифичны, о чем свидетельствует низкая комплементсвязывающая активность, продемонстрированная на животных моделях. Недостаточная эпидемиологическая эффективность пассивного иммунитета у детей младшего возраста, высокая восприимчивость подростков, повсеместная распространенность, тяжесть течения определяют необходимость введения активной иммунизации против МИ.

MenC способны как вызывать вспышки МИ в организованных коллективах (среди армейских новобранцев, студентов университетов, школьников старших классов), так и быть ответственными за существенную долю заболеваемости ГФМИ в популяции в целом. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. процент случаев МИ, обусловленных MenC, составлял 20–40 % в США и Канаде, Великобритании, Испании, Ирландии, Исландии, Франции, Чехии, Польше. Известны гипервирулентные штаммы MenC, для которых характерна повышенная летальность. Озабоченность общественности абсолютным и относительным ростом заболеваемости, связанной с MenC, привела к быстрой разработке и внедрению соответствующей конъюгированной вакцины.

Заболеваемость, обусловленная MenY, как правило, составляет не более 5 % от всей заболеваемости МИ и наблюдается в первую очередь среди лиц старше 65 лет. Однако в США доля случаев, вызванных MenY, возросла с 2 % в 1990 г. до 30 % в 1996–2003 гг. Причина этого неясна, как неясно и то, почему в Европе MenY, часто встречаясь среди носительских штаммов, редко вызывают ГФМИ. В этой связи здравоохранение США ориентировано на использование четырехвалентной вакцины.

Заболеваемость МИ, обусловленная MenW135, также ранее была низкой и типична для иммунокомпрометированных, в частности пожилых, пациентов. Однако в марте 2000 г. во время хаджа в Саудовскую Аравию имела место крупная вспышка МИ — 206 случаев, из них не менее 90 случаев оказались вызваны MenW135. Летальность достигала 30 %. К августу было зарегистрировано более 400 случаев заболевания МИ среди паломников и

контактных с ними лиц в 16 странах Западной Европы, Америки, Азии, в первую очередь во Франции и Великобритании. В этой связи с мая 2001 г. вакцинация четырехвалентной (А + С + W135 + Y) вакциной является обязательной для паломников.

Уровень заболеваемости МИ среди детей в возрасте до 14 лет составляет 6,3–6,9 случаев на 100 000 детского населения. Более 50 % от общего числа заболевших составляют дети до 5 лет. В значительной мере риск развития летального исхода зависит от возраста детей — чем они моложе, тем выше вероятность неблагоприятного исхода болезни. До 75 % от числа умерших при ГФМИ составляют дети в возрасте до 2 лет, при этом доля детей первого года жизни достигает 40 %.

Во время эпидемического подъема в 86–98 % очагов возникает по одному случаю ГФМИ, в 2–14 % очагов — от 2 случаев ГФМИ и более. Самый низкий процент вторичных (последовательных) заболеваний ГФМИ (2–3 %) возникает в семьях, самый высокий (12–14 %) — в дошкольных образовательных организациях и общежитиях.

При спорадическом уровне заболеваемости в очагах регистрируется по 1 случаю ГФМИ (в исключительных случаях — по два случая ГФМИ и более).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется до 1 200 000 случаев ГФМИ, летальность составляет приблизительно 13 %, т. е. погибают от 50 000 до 135 000 человек, более половины из них — дети. Туризм, внутри- и межконтинентальная миграция повышают риск инфицирования.

При ГФМИ сохраняется довольно высокий стабильный уровень летальности, обусловленный развитием тяжелого СШ, ДВС-синдрома и, как следствие, СПОН. В 2016 г. показатель летальности в Европе составил 4,2–9,7 % (максимальный в Латвии — 25 %), причем 18,8 % — у пациентов с септицемией, 11,2 % — с септицемией и менингитом. Самая высокая смертность от ГФМИ в 2016 г. в Европе была обусловлена MenW135 — 18 %, затем MenC — 15 %, MenY — 11 %, MenB — 7 %.

В прежние годы фульминантная менингококкемия уносила жизни 50–90 % пациентов.

В Беларуси эпидемия МИ началась в 1968 г., когда заболели 97 пациентов — 1,1 случаев на 100 000 населения. В 1969 г. наблюдался резкий подъем ГФМИ — в 7 раз (639 случаев — 7,2 случаев на 100 000 населения). Максимальная заболеваемость в республике отмечена в 1985 г. — 1013 пациентов, 10,1 случаев на 100 000 населения. С 1994 г. началось снижение (375 человек — 4,7 случаев на 100 000 населения), которое продолжается и сейчас.

В 2018 г. в Беларуси зарегистрировано 57 случаев МИ (0,6 случаев на 100 000 населения) против 63 случаев в 2017 г. (0,7 случаев на 100 000 населе-

ния), из них на долю детей до 17 лет приходится 37 случаев (1,99 случаев на 100 000 детского населения). ГФМИ значительно чаще встречаются в детском возрасте: 44 случая в 2014 г. (2,4 случаев на 100 000 населения), 32 случая — в 2018 г. (1,72 случаев на 100 000 населения), причем в возрастной группе от 0 до 2 лет — 21 случай (6,23 случаев на 100 000 населения). От молниеносных форм инвазивной МИ умерло в 2018 г. 3 пациента, и все в возрасте от 0 до 17 лет. Для сравнения, за 2017 г. зарегистрировано 8 случаев смерти от МИ, в том числе среди детей — 5 случаев. Заболеваемость детского населения в нашей стране в 8–10 раз превышает таковую в популяции взрослых. В структуре выделенных штаммов менингококка в Республике Беларусь в 2017 г. доминировал MenB — 25,7 %, MenC — 17,1 %, MenW135 — 5,7 %, нетипируемые менингококки — 42,5 %, полиагглютинирующие — 2,8 %, прочие — 5,7 %.

### ПАТОГЕНЕЗ

Менингококки, передаваясь воздушно-капельным путем, колонизируют носоглотку человека, где и существуют в форме бессимптомного носительства длительные сроки. Носительство менингококка приводит к образованию антименингококковых антител и, возможно, снижает опасность развития ГФМИ в будущем. Число носителей в популяции, равно как и характеристики носимых штаммов, значительно варьирует (от 1 до 70 %) в зависимости от эпидемической обстановки, типа изучаемого контингента и других факторов. Непроницаемость назофарингеального мукозо-эпителиального барьера — первый рубеж защиты от системной МИ. Однако у некоторых людей менингококки могут проникать через этот барьер и проходить в кровяное русло. Системы антибактериальной защиты в крови достаточно, чтобы в большинстве случаев происходила элиминация менингококков. Бактерицидные и опсонизирующие антитела вырабатываются человеком в ответ на колонизацию патогенными и непатогенными видами *Neisseria*, например *Neisseria lactamica* (некапсулированный комменсал верхних дыхательных путей). В первые месяцы жизни в крови присутствуют материнские IgG, которые затем исчезают; уровень собственных антименингококковых антител обычно увеличивается с возрастом, достигая к 5–7 годам значений, типичных для взрослой части популяции. Этим принято объяснять возрастную зависимость заболеваемости МИ: как правило, не менее 50 % заболевших составляют дети до 5 лет. Антитела к большинству поверхностных молекул менингококка несут бактерицидную функцию (хотя и в разной степени), приводя к активации комплемента и сборке мембраноатакующих комплексов на поверхности атакуемой бактерии. Ig различных классов в разной степени способны активировать комплемент: IgM > IgG > IgA. Кроме того, комплемент может непо-



средственно активироваться поверхностными молекулами менингококков по альтернативному пути. Опсонизирующие антитела взаимодействуют своей Fc-частью со специальными Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов, стимулируя выделение ими бактерицидных агентов (активных форм кислорода, дефензинов и т. д.), фагоцитоз и внутриклеточный киллинг менингококков. На нейтрофилах постоянно экспрессируются и участвуют в фагоцитозе Fc-рецепторы IgG двух разновидностей. Нейтрофилы несут также рецепторы комплемента. С помощью этих рецепторов они могут взаимодействовать с покрытыми компонентами комплемента бактериями. Фагоцитоз, особенно опосредованный опсонизирующими антителами, способен обеспечить частичную защиту организма от МИ даже в отсутствие бактерицидной активности плазмы крови. В многочисленных исследованиях доказано, что сialiрование внешней мембраны и наличие богатой сиаловой кислотой капсулы (как у менингококков групп В и С) снижает активацию комплемента (и по классическому, и по альтернативному пути) менингококками и повышает их резистентность к бактерицидному действию плазмы крови и фагоцитов.

Со времени публикации обзора А. Неттера и Р. Дебрэ (1911) эндотоксин считается главным токсическим фактором менингококков. Исследования показали сильную корреляцию между концентрацией эндотоксина в крови пациента при поступлении его в стационар и тяжестью заболевания. Эндотоксинемия приводит к повреждению эндотелия сосудов и активации основных биохимических систем крови, в частности системы свертывания (по мере развития болезни активация может сменяться угнетением за счет истощения компонентов). Это способствует развитию типичной менингококковой сыпи, в основе которой лежит ДВС. Эндотоксин в форме пузырьков внешней мембраны выделяется не только при гибели менингококков, но и в первую очередь при их размножении в крови. Нейтрофилы немедленно (за доли минуты) реагируют на происходящее, отвечая активацией на эндотоксин, анафилотоксины, в дальнейшем — на синтезированные моноцитами цитокины (IL-8, ФНО). Активация заключается в продукции и секреции бактерицидных веществ (кислородных радикалов, дефензинов, эластазы), увеличении адгезивности (в том числе к эндотелию), хемокинезе и хемотаксисе. Пока и поскольку активация не выходит из-под контроля, эти реакции обеспечивают миграцию клеток в места воспаления, опсонофагоцитоз, бактерицидность. К сожалению, при МИ, осложненной шоком, гиперактивация нейтрофилов имеет выраженное патологическое действие. Наблюдающаяся в этих условиях адгезия нейтрофилов к эндотелию и аккумуляция их в легких, почках, надпочечниках сопровождается мощным выбросом цитотоксических субстанций и приводит к нарушению целостности эндотелиального слоя. Повреждение стенок сосудов, нарушение макро- и микроциркуляции, собственно говоря, и оказывается тем звеном, в котором биохимические и

клеточные патологические изменения при СШ проявляются повреждением тканей и органов, приводящим к развитию почечной, легочной, сердечной недостаточности и в конечном счете к смерти. Интерес к событиям, происходящим в кровотоке, полностью обоснован, поскольку в эру антибиотиков основной причиной смертности при МИ является СШ. В среднем летальность при менингококкемии составляет около 10–20 %.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на существенный прогресс в фармакологии, методах и оборудовании для интенсивной терапии за последние полвека, летальность при ГФМИ, резко упав после начала применения антибиотиков, более практически не снижается. Предпринимались попытки ингибировать активность эндотоксина (с помощью антиэндотоксиновых моноклональных антител или эндотоксинсвязывающего белка, увеличивающего проницаемость бактерий) либо снизить концентрацию провоспалительных цитокинов. Эти и подобные методы, хорошо работавшие в экспериментах на животных, не показали эффективности в клинических испытаниях. В данной ситуации основным методом снижения летальности при ГФМИ остается своевременная диагностика и антибиотикотерапия на догоспитальном этапе, экстренная госпитализация в инфекционные стационары, соблюдение стандартов лечения. Это означает, что, возможно, главным резервом для существенного снижения смертности от МИ является массовая вакцинопрофилактика.

## **ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА К МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Ключевую роль системы комплемента в защите от ГФМИ подтверждает то, что лица с врожденными дефицитами терминальных компонентов комплемента (C5, C6, C7, C8), компонента C3, пропердина болеют ГФМИ в 1000–5000 раз чаще, чем лица с нормальной системой комплемента. Для больных с дефицитами терминальных компонентов комплемента характерны повторные заболевания ГФМИ, в среднем раз в 10–20 лет. В российской популяции лица с дефицитами терминальных компонентов комплемента встречаются с частотой приблизительно 10 на 100 000, они составляют 2–3 % от всех больных ГФМИ; у большинства из них — дефицит компонента C8, вызванный мутацией. Повышенная заболеваемость ГФМИ и в некоторых случаях более тяжелое течение ГФМИ выявлены у лиц с генетически предопределенной повышенной концентрацией фактора H, у лиц со сниженной функциональной активностью маннозосвязывающего лектина, который участвует в опсонизации менингококков и активации комплемента, у лиц с нефункциональным вариантом гена Toll-подобного рецептора (одного из рецепторов эндотоксина и

элемента врожденного иммунного ответа на грамотрицательные бактерии), у лиц со сниженной способностью к фагоцитозу, обусловленной менее эффективным аллелем рецептора FcγRIIa (CD32) на нейтрофилах. Многообразие факторов предрасположенности к ГФМИ требует, чтобы менингококковые вакцины были эффективны и для этой менее защищенной части популяции.

Итак, развитие МИ, прерывающейся на стадии носительства или переходящей в генерализованные формы, определяется в «игре» между защитными системами организма человека (системой комплемента, антителами, фагоцитарной системой, действующими кооперативно) и свойствами менингококков, позволяющими им преодолеть или избежать атаки защитных систем. Основным токсическим агентом менингококков является эндотоксин, действие которого опосредуется наряду с другими медиаторными системами и системой комплемента.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Локализованные формы МИ включают бактерионосительство и менингококковый назофарингит.

Менингококковый назофарингит характеризуется «сухим» ринитом, першением в горле и при объективном осмотре проявляется гнездовой фолликулярностью задней стенки глотки. Эта форма МИ имеет большое эпидемиологическое значение, так как чихание и кашель способствуют распространению инфекции.

Генерализация инфекции происходит гематогенно. Количество менингококков в крови резко возрастает и бактериемия всегда очень высока:  $10^5$ – $10^7$  микроорганизмов в 1 мл.

К ГФМИ относятся менингит, менингит с менингококкемией или менингококкемия без явного менингита (значительно реже — менингоэнцефалит и/или менингококкемия, ГФМИ с поражением сердца, глаз, суставов). Примерно у 30–50 % пациентов с ГФМИ выявляется только менингит, у 40 % — менингит с бактериемией и у 7–10 % — только менингококкемия.

**ГФМИ** у детей начинается остро на фоне полного здоровья или легких катаральных явлений, которые расцениваются как ОРИ (что может быть проявлением как респираторной вирусной инфекции, так и менингококкового назофарингита). Родители ребенка могут указать не только день, но и час начала заболевания. Отмечается резкое повышение температуры тела до 39–40 °С с присоединением интенсивной головной боли у старших детей или выраженного беспокойства у детей грудного возраста. С самого начала заболевания обращают на себя внимание резко выраженные и нарастающие в ди-

намике заболевания симптомы интоксикации: изменение поведения ребенка, нарушение аппетита, сна, повышенная раздражительность и утомляемость, слабость, вялость и т. д.

Несмотря на то, что первоначальные клинические проявления у пациентов с МИ схожи со многими распространенными вирусными заболеваниями, необходимо обращать внимание на признаки раннего сепсиса: боль в ногах, холодные руки и ноги, изменение цвета кожи (например, бледность или сыпь). Рвота у пациентов с ГФМИ в первые 6–12 ч от начала заболевания еще не наблюдается, т. к. у большинства пациентов в это время в патологический процесс еще не вовлечены мозговые оболочки и, следовательно, внутричерепное давление не повышено.

При сочетании менингококкемии и ММ первая развивается раньше. При **менингококкемии** через 6–24 ч (редко — на 2-е сутки) от начала заболевания на кожных покровах появляется сыпь, которая чаще всего имеет геморрагический характер. Элементы сыпи при этом обычно небольшого размера (1–5 мм). При тяжелом течении ГФМИ, особенно при молниеносной форме, размеры геморрагий могут быть значительно больше. Примерно у 20–30 % пациентов экзантема вначале может иметь вид розеолезной или мелкопятнистой сыпи, часто с папулезным компонентом (рис. 3).



*Рис. 3.* Пятнисто-папулезные элементы сыпи у пациента с менингококкемией

Элементы сыпи могут быстро увеличиваться в размерах и даже распространяться по всему телу, но чаще встречаются небольшие элементы сыпи, располагающиеся в основном на ногах, ягодицах и туловище. Через 2–3 ч часть пятнисто-папулезных элементов сыпи превращается в геморрагические, в первую очередь в области голеностопных суставов и ягодиц. Вначале они имеют вид мелких кровоизлияний темно-вишневого цвета диаметром 1–2 мм, которые располагаются в центре пятна и хорошо заметны на розовом фоне основного элемента сыпи. Геморрагии быстро увеличиваются в размерах, приобретают «звездчатый» характер (асимметрично расположенные элементы сыпи неправильной формы и разных размеров, в тяжелых случаях достигающие 10–15 см в диаметре) (рис. 4).



Рис. 4. «Звездчатая» сыпь при менингококкемии

Пятнисто-папулезные элементы сыпи, которые сразу не превратились в геморрагии, на фоне противовоспалительной терапии ГКС быстро бледнеют и трансформируются в течение 24–48 ч в геморрагические элементы.

Американская и европейские классификации МИ выделяют фульминантную менингококкемию как отдельную клиническую форму заболевания. Если при МИ летальность, по европейским данным, составляет 3–5 %, а при менингококкемии — 15–17 %, то фульминантная МИ уносила жизни большинства пациентов. Причем мировые статистические исследования свидетельствуют о том, что в наименее выгодном положении оказываются дети и молодежь до 25 лет. С появлением современных методов реанимации процент летальных исходов несколько снизился, но все еще в большинстве стран остается достаточно высоким, как при любом острейшем сепсисе. Фульминантная форма менингококкемии имеет клинические особенности, затрудняющие ее раннюю своевременную диагностику. Обычно на начальных этапах заболевания развивается выраженная интоксикация с лихорадкой 39,5–40 °С и выше, сравнительно рано и быстро возникает и распространяется геморрагическая сыпь. Фульминантная форма (лат. *purpura fulminans*) — серьезное осложнение менингококковой инфекции, встречающееся примерно у 15–25 % пациентов с менингококкемией. Она характеризуется быстрым прогрессированием некроза геморрагических элементов на коже вследствие сосудистого тромбоза и ДВС. Первоначально возникает выраженная боль в месте появления элементов экзантемы, затем там же возникает петехиальный компонент, в дальнейшем эти элементы превращаются в болезненные уплотненные пурпурные папулы с эритематозными краями и прогрессируют

до некроза (рис. 5, а, б) с образованием булл и пузырьков. Гангренозный некроз может затрагивать подкожную клетчатку и иногда — мышцы и кости (рис. 5, в), что требует хирургического вмешательства (вплоть до ампутации конечности или пластики кожных покровов).



Рис. 5. Некроз и гангрена у пациентов с менингококкемией

Трудности в выявлении МИ часто обусловлены тем фактом, что врачи редко встречаются в своей практике с этой инфекционной патологией, а также тем, что классические клинические признаки ГФМИ появляются достаточно поздно. Существенно, что в течении обычных форм менингококкемии наблюдается период мнимого благополучия, наступающий на 6–8-м часу заболевания. Этот период назван самым «драматическим» в течении менингококкемии потому, что и родителями, и врачом он может быть преждевременно рассмотрен как переломный, прекращены или вовсе не начаты интенсивные лечебные мероприятия.

При физикальном обследовании пациента с ГФМИ обращает на себя внимание низкое артериальное давление с тахикардией. Необходимо помнить, что пациенты с ГФМИ часто реагируют на инфузионную терапию кратковременным повышением артериального давления и улучшением самочувствия. Это может вводить в заблуждение и привести к отсрочке начала антимикробной и поддерживающей терапии.

При подозрении на менингококкемию необходим тщательный осмотр кожных покровов, пациент должен быть осмотрен полностью раздетым. Места на коже, подвергавшиеся механическому воздействию, должны быть обследованы в первую очередь на предмет петехий и экхимозов. Обязательным является определение у пациента менингеального синдрома (симптомы Кернига, Брудзинского, Лесажа). Однако отсутствие признаков менингита не исключает диагноз менингококкемии.

Присоединение **менингита** на фоне менингококкемии, как правило, сопровождается изменением сознания (беспокойство, раздражительность, повышенная возбудимость сменяются вялостью, апатией, заторможенностью; в тяжелых случаях развивается мозговая кома с потерей сознания). Появляются признаки внутричерепной гипертензии: головная боль, рвота, гиперестезия.

Наиболее ранним и ярким симптомом внутричерепной гипертензии является головная боль диффузного характера. Она быстро нарастает, приобретает распирающий характер и достигает такой интенсивности, что дети стонут, иногда кричат и плачут («мозговой крик»). В ее патогенезе имеет значение раздражение рецепторов мозговых оболочек, иннервируемых ветвями тройничного и блуждающего нервов, а также симпатическими волокнами. *Интенсивная головная боль — основной постоянный признак болезни.* Она усиливается при перемене положения тела, от звуковых, зрительных и иных раздражителей. Вскоре у части пациентов начинается рвота, которая имеет центральный характер и возникает вследствие раздражения рвотного центра в ретикулярной формации продолговатого мозга или блуждающего нерва и его ядер на дне четвертого желудочка. Вначале рвота может провоцироваться приемом пищи, жидкости, лекарств. Но по мере нарастания внутричерепной гипертензии она возникает без тошноты и не связана с приемом пищи и т. д. Иногда она возникает при перемене положения тела. После рвоты головная боль не исчезает, но иногда старшие дети отмечают кратковременное (на 20–30 мин) улучшение самочувствия. Общая гиперестезия характеризуется повышенной чувствительностью к разным раздражителям (тактильным, звуковым, зрительным и т. д.). В основе ее лежит раздражение задних корешков спинного мозга, чувствительных черепных нервов и клеток межпозвоночных узлов.

Обычно к концу первых суток от начала заболевания появляются менингеальные симптомы вследствие повышения активности рефлекторного аппарата и раздражения корешков из-за повышенного давления СМЖ. К ним относятся ригидность мышц затылка и спины, симптомы Кернига и Брудзинского. У маленьких детей (преимущественно до одного года) может наблюдаться симптом подвешивания (Лесажа). К менингеальным симптомам у детей до года относятся также напряжение (иногда выбухание) и пульса-

ция большого родничка. Пациенты нередко лежат на боку, запрокинув голову, иногда (особенно дети) поджав ноги к животу (поза легавой собаки). Отмечаются вегетативные нарушения, к которым относят диссоциацию между температурой и пульсом (брадикардия), зрачковые нарушения, появление красного дермографизма.

Иногда отмечаются судороги, которые связаны с отеком головного мозга и наблюдаются при тяжелом течении менингита.

Менингококковый **менингоэнцефалит**, наряду с описанной ранее клинической симптоматикой, проявляется еще и признаками поражения вещества головного мозга. Как и при энцефалитах другой этиологии, при менингококковом менингоэнцефалите отмечается нарушение сознания (от оглушенности до мозговой комы), судорожный синдром (могут иметь место как генерализованные тонические или тонико-клонические судороги, так и фокальные — в зависимости от очага поражения), очаговая симптоматика (асимметрия рефлексов, мышечного тонуса, появление патологических рефлексов, парезы, параличи и т. д.). При лабораторном обследовании обращает на себя внимание значительно более существенное, чем при ММ, повышение уровня белка в ликворе (обычно более 1 г/л).

В современной научной литературе указывается еще одна клиническая форма заболевания — **хроническая менингококкемия** (у детей с врожденными дефектами в работе системы комплемента), составляющая примерно 1 % от всех случаев ГФМИ. Хронической она называется не из-за длительности течения, а из-за способности повторяться при очередной встрече с менингококком (что очевидно исходя из патогенеза ГФМИ). Положительным моментом при этом варианте менингококковой инфекции является то, что такие пациенты не умирают. Состояние пациентов нетяжелое, лихорадка субфебрильная, самочувствие страдает мало. Заболевание может затягиваться на 1–1,5 месяца. Наступает быстрый клинический и лабораторный эффект от применения пенициллинов. При отсутствии лечения может развиваться гнойный менингит.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКЗАНТЕМЫ ПРИ МЕНИНГОКОККЕМИИ**

Геморрагическая вазопатия у детей с ОРИ может быть связана как с самим заболеванием (энтеровирусная инфекция, грипп), так и быть проявлением ятрогении (реакция на нестероидные противовоспалительные средства, которые используются обычно в качестве жаропонижающих средств). Отличить этот вариант экзантемы от менингококкемии бывает крайне сложно, поэтому в сомнительных случаях следует исходить из худшего и лечить менингококкемию. И все же иногда от назначения анти-



бактериальной терапии удается воздержаться. Остановиться на диагнозе «ОРИ. Вазопатия» можно в случае наличия единичных (1–5) элементов петехиальной сыпи (диаметром 1 мм), на фоне отсутствия воспалительных изменений в ОАК, при нормальном уровне острофазовых показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин и др.) и в случае относительно удовлетворительного самочувствия ребенка. И все же этот диагноз должен выставляться в стационаре. Поэтому остро заболевших и с какой-то неясной (особенно геморрагической) сыпью детей необходимо госпитализировать в инфекционный стационар.

## **ДИАГНОСТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Для лабораторной диагностики ГФМИ применяются бактериологический, молекулярно-генетический и серологический методы исследования. Приоритетным является использование в качестве биологического материала СМЖ и крови. При взятии материала медицинский работник должен соблюдать правила асептики, транспортировка клинического материала должна быть немедленной, при температуре 37 °С. При невозможности немедленной доставки допускается хранение забранного материала в условиях термостата при температуре 37 °С до 18 ч. В случаях, когда хранение и транспортировка делятся более суток, необходимо использовать транспортные (поддерживающие, накопительные) среды, сохраняющие жизнедеятельность микроорганизмов. Очень важно соблюдать условия транспортировки, т. к. менингококк неустойчив во внешней среде.

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 лекарственным средствам.

Важнейшей составляющей лабораторной диагностики ГФМИ является использование экспресс-метода (реакции латекс-агглютинации) для выявления специфического антигена непосредственно в СМЖ и (или) крови у пациентов с клиническим диагнозом ГФМИ или при подозрении на ГФМИ. Положительный результат позволяет в кратчайшие сроки (15–20 мин) установить наличие в материале менингококка и его серогруппу.

Молекулярно-генетическое исследование по выявлению специфических фрагментов ДНК менингококка в клиническом материале (например, ликворе) осуществляют в лаборатории, оснащенной для проведения такого рода исследований. В комплексной диагностике заболевания молекулярно-генетический метод применяется с целью повышения эффективности

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

Лабораторными критериями, подтверждающими МИ, являются:

- выделение менингококка из биологических жидкостей (СМЖ, крови, носоглоточной слизи);
- обнаружение в слизи из дыхательных путей, крови, СМЖ последовательностей генома менингококка методом полимеразной цепной реакции.

В ОАК при ГФМИ, особенно при менингококкемии, в первые часы заболевания отмечаются лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с нормальным количеством сегментоядерных нейтрофилов, нормальный уровень СОЭ, начиная со вторых суток на фоне проводимой антибактериальной терапии выявляются резко выраженные воспалительные изменения: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до юных форм, тромбоцитопения, анемия, повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови можно выявить другие признаки острофазового ответа, характерные для тяжелых бактериальных инфекций. Из доступных в клинической практике маркеров системного воспаления следует назвать повышение уровня С-реактивного белка более 50 мг/л и снижение концентрации сывороточного железа (обычно до 2–4 мкМ/л), а из наиболее чувствительных — увеличение содержания прокальцитонина до 2 нг/мл и более.

У пациента с ГФМИ проведение диагностической люмбальной пункции может быть опасным (у пациентов с отеком головного мозга, с СШ), при этом люмбальная пункция может быть отложена, но лечение назначено.

Ниже приведены противопоказания для проведения диагностической люмбальной пункции:

- длительные судороги;
- очаговые неврологические симптомы;
- выраженный геморрагический синдром на коже;
- кома по шкале Глазго менее 13 баллов;
- расширение зрачков или их асимметрия;
- положительная проба «кукольных глаз» (признаки поражения ствола мозга);
- ДВС с тромбоцитопенией менее  $50 \cdot 10^9/л$ ;
- отек диска зрительного нерва;
- признаки вклинения ствола головного мозга (неоправданно низкий пульс, повышение артериального давления, нерегулярное дыхание).

## ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

СШ — вариант сосудистой недостаточности, который вызван менингококком и проявляется признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотензией с нарушением утилизации кислорода, не связанной с гиповолемией. Характерной чертой СШ является то, что ухудшение клеточного метаболизма предшествует циркуляторной недостаточности, а не наоборот. Признаками СШ являются сочетание гипотензии с синдромом системного воспалительного ответа и СПОН (табл. 1). Это означает, что гипотензия может сохраняться после назначения коллоидных или кристаллоидных растворов в дозе 20 мл/кг в течение 20 мин (при необходимости — до трех введений в течение часа) и требует инотропной или вазопрессорной поддержки (кроме допамина менее 5 мкг/кг/мин).

Таблица 1

### Критерии синдрома полиорганной недостаточности

Показатель	Дети младше 1 года	Дети старше 1 года
Систолическое артериальное давление	< 40 мм рт. ст.	< 50 мм рт. ст.
Частота сердечных сокращений, уд./мин	< 50 или > 220	< 40 или > 180
Частота дыхания, дых./мин	> 90	> 70
pH плазмы	< 7,2 (с нормальным PaCO <sub>2</sub> )	
ИВЛ	> 24 ч (для пациентов после операции)	
Инотропные препараты	Необходимы для поддержания артериального давления и/или сердечного выброса (кроме допамина < 5 мг/кг/мин)	
PaCO <sub>2</sub>	> 65 мм рт. ст. (при отсутствии врожденного порока сердца)	
PaO <sub>2</sub>	< 40 мм рт. ст. (при отсутствии врожденного порока сердца)	
Нервная система	< 15 по шкале Глазго	
Гематологические показатели	Гемоглобин < 70 г/л, лейкоциты < 3 · 10 <sup>9</sup> /л, тромбоциты < 100 · 10 <sup>9</sup> /л	
Почки	Креатинин плазмы > 176,8 мкмоль/л, диализ	
Печень	Общий билирубин > 70 мкмоль/л	
Желудочно-кишечный тракт	Гастродуоденальные кровотечения	
Коагулограмма	МНО > 1,5, АЧТВ > 60 с	

СШ сопровождается тяжелой гормональной дисфункцией, что отличает его от сепсиса, протекающего без шока. Гормональная дисфункция характеризуется гиперкортизолемией, уровень кортизола в 4 раза и более выше нормы, в то время как при сепсисе уровень кортизола обычно повышен не более чем в 2 раза. Характерны низкий уровень тиреоидных и тиреотропных гормонов и крайне низкий уровень соматотропного гормона гипофиза, гиперинсулинизм. Предполагается, что именно чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наряду с цитокиновым «штормом» лежат в основе СШ, при этом отмечается неадекватная реакция на выброс адренокортикотропных гормонов (разновидность скрытой надпочечниковой недостаточности). Значительное снижение функциональной активности щитовидной железы, обуславливающее замедление окислительного метаболизма в клетках, ограничивает адаптативные возможности организма. Низкое содержание соматотропного гормона, тормозящего процессы воспаления на фоне гиперкортизолемии, способствует бурному развитию некротических процессов.

Различают несколько стадий СПОН: латентную, явную, декомпенсированную и терминальную. Латентный СПОН не сопровождается клиническими симптомами и может быть выявлен только лабораторными и инструментальными тестами.

**Синдром острого отека головного мозга** может наблюдаться не только при менингитах, но и в терминальной стадии менингококкемии (все эти пациенты умирают от отека головного мозга). Иногда это бывает связано не столько с особенностями развития патологического процесса в ЦНС, сколько с неадекватной инфузионной терапией. Клинически этот синдром проявляется нарастанием интоксикации и признаков синдрома внутричерепной гипертензии. К ним относятся:

- усиление рвоты в динамике;
- появление судорог, удлинение продолжительности каждого приступа судорог и постепенное укорочение продолжительности бессудорожного периода (на фоне отсутствия соответствующей терапии);
- нарушение сознания в сторону постепенного угнетения вплоть до комы;
- расстройство дыхания и сердечной деятельности;
- повышение артериального давления и урежение пульса;
- нарастание менингеальных симптомов (при развитии комы они часто исчезают).

Прогностически неблагоприятным является появление триады признаков — брадикардии, артериальной гипертензии и нарушения дыхания. Последнее вначале частое, поверхностное с участием вспомогательной мускулатуры, часто — шумное, затем развивается аритмия дыхания (часто типа Чейна–Стокса). В некоторых случаях наблюдается редкое поверхностное ды-

хание или его внезапная остановка без предшествующих нарушений ритма. У большинства пациентов отмечаются прогрессирующие метаболические нарушения. Смерть, как правило, наступает от остановки дыхания, а сердечная деятельность нередко может продолжаться еще в течение 3–5 мин.

**Синдром церебральной потери солей** — это остро развивающееся состояние у пациентов с поражением ЦНС (травмы, нейроинфекции), которое обусловлено нарушением гормональной регуляции натриевого гомеостаза, сопровождающееся снижением осмолярности плазмы и угрозой развития отека-набухания головного мозга.

Развитие синдрома церебральной потери солей в настоящее время связывают с гиперпродукцией предсердного натрийуретического гормона. Предполагается существование нескольких механизмов действия предсердного натрийуретического гормона: торможение продукции альдостерона в коре надпочечников, ингибция высвобождения ренина, торможение секреции АДГ. Все это приводит к усилению выведения через почки натрия и воды.

Для синдрома церебральной потери солей характерны (табл. 2) гипонатриемия, уменьшение объема циркулирующей крови, увеличение диуреза более 2 мл/кг/ч. Концентрация натрия в моче превышает аналогичный показатель в крови на 30–50 % и может составлять > 400 ммоль/л. Лечение симптоматическое.

Таблица 2

**Дифференциальная диагностика синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, синдрома церебральной потери солей и несахарного диабета**

Осложнение	Na <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	Na <sup>+</sup> мочи, ммоль/л	Осмолярность плазмы, мосм/л	Осмолярность мочи, мосм/л	Удельный вес мочи	Диурез, мл/кг/ч	ЦВД, см вод. ст.
Синдром неадекватной секреции АДГ	< 130	> 60	< 275	> 500	> 1020	< 1	> 8
Несахарный диабет	> 150	< 40	> 305	< 250	< 1005	> 3	< 4
Синдром церебральной потери солей	< 130	> 120	< 275	> 300	> 1010	> 1	< 4

Синдром неадекватной секреции АДГ проявляется гипергидратацией вследствие повышения выработки АДГ и снижения экскреции свободной воды. Основными причинами развития синдрома неадекватной секреции АДГ являются патология дыхательной системы и поражения ЦНС (травма-

тического или воспалительного характера). На степень выраженности этого синдрома могут влиять и некоторые медикаментозные препараты, которые способны увеличивать высвобождение АДГ (карбамазепин, морфин, амитриптилин, барбитураты и др.) или повышать его активность за счет увеличения скорости активации аденилатциклазы (парацетамол, ибупрофен, индометацин, аспирин и др.).

Очень низкая секреция АДГ вызывает развитие центрального несахарного диабета, а нарушение чувствительности почечных рецепторов к этому гормону приводит к нефрогенному (периферическому) несахарному диабету. Это сопровождается потерей воды, развитием дегидратации с гипернатриемией (табл. 2).

В норме главными стимулами для секреции АДГ являются снижение объема циркулирующей крови и повышение осмолярности внеклеточной жидкости (более 285–290 мосм/л). Причем уменьшение эффективного внутрисосудистого объема является более мощным стимулом выработки АДГ, т. к. у людей с гиповолемией и при этом сниженной осмолярностью плазмы уровень АДГ повышен (для обеспечения наиболее эффективного кровотока (объем важнее осмолярности)).

АДГ действует на уровне дистальных канальцев нефрона и приводит к повышению реабсорбции воды. Это приводит к задержке жидкости в организме, повышению объема циркулирующей крови и снижению осмолярности плазмы. При высокой концентрации АДГ в крови наблюдается максимальная реабсорбция воды, при этом осмолярность мочи может достигать 1400 мосм/л (при отсутствии действия АДГ осмолярность мочи составляет 100 мосм/л и ниже). Повышенная экскреция натрия с мочой связана с торможением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне задержки жидкости в организме и увеличения объема циркулирующей крови.

Клинико-лабораторными признаками синдрома неадекватной секреции АДГ являются (табл. 2):

- 1) нормо- или гиперволемия;
- 2) снижение осмолярности плазмы вследствие гипонатриемии и компенсаторной поддержки осмолярности за счет повышения концентрации мочевины;
- 3) повышенная потеря натрия с мочой;
- 4) снижение диуреза на фоне нормальной работы мочевыделительной системы и надпочечников.

Осложнения синдрома неадекватной секреции АДГ обусловлены перегрузкой организма жидкостью (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, отек легких, отеки) и тяжелой гипоосмолярностью внеклеточной жидкости (отек-набухание головного мозга).

**Синдром церебральной гипотензии** возникает чаще всего у детей раннего возраста, хотя может иметь место и у взрослых. Причиной развития этого синдрома является чаще всего неадекватная дегидратационная терапия, реже — явление функциональной диспепсии, в основе которой могут лежать нарушения работы вегетативных центров гипоталамуса и определенные гормональные сдвиги. Внутрочерепное давление у таких пациентов резко понижено (церебральный коллапс). Ликвор при пункции вытекает редкими каплями, иногда его можно получить только с помощью шприца. Найти желудочки при родничковой пункции очень трудно, т. к. они спадаются (вентрикулярный коллапс). Болезнь протекает с резким токсикозом и обезвоживанием. Гипотензия развивается бурно, в течение нескольких часов. Общее состояние ухудшается, появляются круги под глазами, иногда рвота, ребенок похож на «выжатый лимон», черты лица заостряются. Дети впадают в ступор, иногда появляются судороги. Менингеальные симптомы обычно исчезают или становятся слабовыраженными, крайне редко могут усиливаться. Развивается мышечная гипотония, сухожильные рефлексy угасают.

Возможность развития этого синдрома не всегда учитывается врачами, и ухудшение состояния такого пациента может быть расценено как проявление нарастания явлений менингита и, как следствие, приводит к усилению дегидратационной терапии, что еще более усугубляет тяжесть состояния.

У детей до года в диагностике церебральной гипотензии помогает западение большого родничка. Кроме того, в любом возрасте для установления диагноза может помочь не только расчет водного баланса, но и повторная люмбальная пункция (которую обычно проводят всем детям с ухудшением состояния на фоне нейроинфекции).

Явления церебральной гипотензии могут сохраняться несколько дней. Лечение требует корректной инфузионной терапии.

**Субдуральный выпот** в основном представлен субдуральной гематомой. Заболевают в основном дети в возрасте 4–6 месяцев и очень редко — старше года. Скопление выпота в субдуральном пространстве может быть связано с любой формой менингита, в том числе и серозным менингитом (чаще вирусным). Вероятно, небольшое скопление жидкости в субдуральном пространстве у большинства пациентов с менингитом обычно рассасывается спонтанно.

Патогенез накопления жидкости в субдуральном пространстве после менингита недостаточно выяснен. Паутинная оболочка у ребенка служит недостаточным барьером для инфекции, распространяющейся в субдуральное пространство. Уже на ранней стадии менингита субдуральная жидкость носит гнойный характер, а при посеве в ней обнаруживают бактериальную флору.

Предполагают несколько механизмов ее скопления после купирования инфекционного процесса. Вследствие расширения субдурального про-

странства возможен разрыв небольших соединительных вен. Кровянистый характер жидкости подтверждает возможность повторных кровоизлияний. Важную роль в этом процессе играет транссудация жидкости из воспаленных капилляров. Образованию больших скоплений жидкости способствует растяжимость черепа маленького ребенка. В продуктивную фазу воспаления формируются спайки со своими сосудами. Возможность разрыва спаек и их сосудов может служить причиной капиллярного кровотечения.

Самые ранние описанные сроки развития субдуральных гематом — 2–4-й день болезни, но чаще всего они проявляются на 2–4-й неделе заболевания.

Главным клиническим проявлением субдурального выпота является температурная реакция постоянного или гектического характера, которая сохраняется несмотря на значительное улучшение состава СМЖ. Иногда отмечается повторное повышение температуры тела после ее нормализации. При этом должны быть исключены другие возможные причины лихорадки (включая постинъекционные инфильтраты). Кроме того, может иметь место сохранение или даже усиление признаков синдрома внутричерепной гипертензии (рвота, выбухание большого родничка, судороги), нарастает сонливость, могут развиваться центральные парезы и параличи. Причем, как и в случае с лихорадкой, эти проявления могут появиться после «светлого» промежутка.

Необходимым в диагностике является контроль состояния глазного дна: обнаруживаются застойные соски зрительных нервов, иногда в сетчатке находят кровоизлияния (что очень важно для предварительного диагноза). Это исследование должно проводиться повторно.

В ликворе на фоне улучшения многих показателей (становится прозрачным, снижается цитоз, нормализуется клеточный состав, исчезают возбудители) нарастает уровень белка, часто из-за этого повышается вязкость ликвора. Кроме того, повышается давление СМЖ. В ОАК могут отмечаться лейкоцитоз, лимфоцитоз и повышенная СОЭ.

Окончательная постановка диагноза возможна по данным компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, пункции выпота.

Большие выпоты лечат с помощью повторных пункций, маленькие часто рассасываются без лечения.

Дети с врожденным пороком сердца синего типа составляют группу риска по заболеванию **абсцессом мозга**. Важен и характер возбудителя, т. к. абсцессы часто развиваются при сочетании менингококковой и анаэробной инфекции. Это следует учитывать при назначении этиотропного лечения.

Клинически абсцесс головного мозга характеризуется синдромом интоксикации (обычно слабо или умеренно выраженным), синдромом внутричерепной гипертензии (обычно умеренным) и неврологической симптоматикой, которая зависит от локализации абсцесса. Очаговые судороги и гемипарез



появляются при его локализации в полушариях, атаксия и нистагм — при локализации в области мозжечка, а выпадение полей зрения с афазией — при локализации в височной доле. На фоне менингита такая клиническая симптоматика может сохраняться после первоначального улучшения либо вообще проявиться после небольшого (в несколько дней) «светлого» периода.

Заболевание обычно протекает подостро и продолжается в течение нескольких недель. При отсутствии адекватного лечения в конечном счете развивается коматозное состояние. Ребенок умирает в результате разрыва абсцесса и развития молниеносного менингита или дислокации мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие.

Лейкоцитоз и увеличенная СОЭ необязательны, хотя последняя, как правило, имеет место. Результаты люмбальной пункции не представляют особой диагностической ценности, и она противопоказана при подозрении на абсцесс мозга. При осумкованном абсцессе СМЖ остается стерильной, но обращает на себя внимание белково-клеточная диссоциация (белок повышен иногда значительно, цитоз, если он есть, невысокий и представлен лимфоцитами). В диагностике решающую роль играют данные компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования головного мозга.

**Синдром очаговых нарушений** (как проявление менингоэнцефалита) может проявляться различной симптоматикой: дизосмия, нарушение зрения и функций глазодвигательных нервов, болевой синдром и нарушение чувствительности на лице, центральный парез мимической мускулатуры, шум в ушах, снижение слуха, пирамидные симптомы, анизорефлексия сухожильных рефлексов и т. д. Могут отмечаться признаки дисфункции центров гипоталамуса в виде пароксизмальных сердечно-сосудистых нарушений, неустойчивого артериального давления, пароксизмальной одышки, гипергидроза и др. На поздних стадиях эпендиматита может присоединиться недостаточность сфинктеров (причем у старших детей при сохранившемся сознании сохраняется корковая фаза условного рефлекса на мочеиспускание или дефекацию, т. е. ребенок говорит о возникновении соответствующей потребности, но не успевает дотерпеть до горшка). У грудных детей (чаще) может иметь место довольно характерная поза: ноги вытянуты и скрещены в нижних частях голеней, кисти сжаты в кулачки и флексированы. Температура часто субфебрильная (или даже нормальная), т. к. очаг воспаления часто ограничивается спайками от спинномозгового канала и демаркационным валом в головном мозге от неизменных участков мозга.

В связи с разницей в концентрации антибиотиков воспалительный процесс в спинном отделе мозговых оболочек затихает значительно быстрее, чем в желудочках мозга. Поэтому если наблюдается снижение температуры и улучшение ликворных показателей (СМЖ прозрачная, цитоз лимфоцитарный и снижается до двух-, трехзначных чисел), но общее состояние ребенка оста-

ется тяжелым или вновь ухудшается после некоторого улучшения, а также в ликворе повышается уровень белка (иногда это единственный показатель, который изменен), то среди прочих возможных осложнений следует исключить и эпендиматит, что требует проведения компьютерной томографии.

**Гидроцефалия** представляет крайнюю степень выраженности гипертензионно-ликворного, гипертензионно-гидроцефального синдрома, или синдрома внутричерепной гипертензии (есть и другие названия).

Клинические проявления этого синдрома обычные (головная боль, рвота, общая гиперестезия и т. д.). Эта клиническая симптоматика появляется через несколько недель или месяцев после перенесенного менингита (обычно этот период занимает от 2 недель до 6 месяцев, но может быть больше или меньше, что во многом зависит от проводимого лечения в острый и восстановительный период бактериального менингита). От рецидива менингита этот синдром отличается отсутствием интоксикации и лихорадки. Для собственно гидроцефалии характерно также увеличение размеров головы (у маленьких детей — с расхождением швов), расширение венозной сети в области черепа (обычно на веках, в лобной и височной областях).

В основе внутренней гидроцефалии лежит нарушение оттока ликвора из желудочковой системы головного мозга, внешней — нарушение реабсорбции ликвора в специальных образованиях мозговых оболочек, расположенных вдоль сагиттального шва черепа.

В обоих случаях это связано с продуктивным воспалением в этих областях, приводящим к склерозированию. Поэтому основной в лечении гидроцефалии является дегидратационная и вазоактивная терапия, а при отсутствии эффекта и прогрессировании заболевания — нейрохирургическое лечение.

Кроме перечисленных возможны и другие осложнения, которые, однако, не связаны непосредственно с менингитом (вирусные и бактериальные суперинфекции, вторичный сепсис (после СШ на фоне ГФМИ на 4–6-й день адекватной этиотропной терапии), обострение латентной герпетической инфекции, обычно в виде *Herpes labialis* или *Herpes nasalis*, пневмонии и др.). Отдельно мы их не описываем, но о них следует помнить.

## **ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Пациенты с лабораторно подтвержденным менингококковым назофарингитом, выявленные в очаге МИ, изолируются дома или, при отсутствии условий для изоляции дома, госпитализируются в инфекционные отделения больничных организаций здравоохранения или больничные организации здравоохранения инфекционного профиля.

Пациентам с острым назофарингитом без лабораторного подтверждения, бактерионосителям, выявленным в очаге МИ, оказывается медицинская помощь на дому.

Пациенты с ГФМИ немедленно госпитализируются в реанимационное отделение инфекционной больничной организации здравоохранения или, в зависимости от состояния пациента, в реанимационное отделение ближайшей больничной организации здравоохранения с обеспечением условий для его изоляции.

Изучение причин летальных исходов от МИ показало, что врачи достаточно часто пропускают время, когда можно получить положительный результат от лечения. Кроме того, за последние годы изменились подходы к антибактериальной терапии МИ и тактика ведения пациентов с СШ.

Участковый педиатр, врач скорой помощи при обращении к ним пациента с подозрением на МИ должен подробно выяснить жалобы и анамнез: дату и час развития заболевания, характер повышения температуры, поведение ребенка, наличие рвоты и стула, диурез, сроки появления сыпи, а также предшествующие заболевания и профилактические прививки. Следует уточнить преморбидный фон ребенка (недоношенность, перинатальное поражение ЦНС, судорожный синдром, частые ОРИ). Врачи должны знать, что у детей раннего возраста с измененным преморбидным статусом температура 39–40 °С, сочетающаяся с беспокойством, судорожной готовностью или, наоборот, вялостью, адинамией, наличие повторной рвоты, выраженной бледности кожных покровов, тахикардия являются прямыми показаниями для немедленной госпитализации пациента в стационар после оказания ему неотложной помощи. Если врач определяет у больного ребенка признаки СШ, он немедленно вызывает на себя реанимационную бригаду, которая оказывает неотложную помощь и транспортирует пациента в стационар. Реаниматолог обязательно оценивает общее состояние, гемодинамику, неврологическую симптоматику на момент осмотра пациента и во время транспортировки, отмечает в сопроводительном листе показатели пульса, артериального давления, частоту дыхания, диурез, сообщает по рации в стационар о транспортировке ребенка.

Если врач был недостаточно убедительным и родители отказались от госпитализации ребенка, официально оформляется отказ с подписью родителей, а врач оказывает необходимую помощь и объясняет, что в случае нового подъема температуры до высоких цифр, нарастания беспокойства, судорожной готовности, появления геморрагической или пятнисто-папулезной сыпи, вызов должен быть немедленно повторен.

Врач приемного отделения больницы, куда поступает ребенок с подозрением на МИ с признаками СШ, обязан немедленно пригласить реаниматолога и госпитализировать ребенка в реанимационное отделение, где ему без

промедления начнут оказывать реанимационную помощь. Дежурный врач в это время подробно излагает анамнез заболевания, уточняя час и дату начала болезни, выраженность клинических симптомов, последовательность их появления и динамику, кратность обращения к участковому педиатру или вызова скорой, объем оказанной помощи на дому. При описании объективных данных необходимо оценить общее состояние, степень нарушения гемодинамики (цвет кожного покрова, слизистых, симптом белого пятна, акроцианоз, холодные стопы, ладони или конечности, артериальное давление, частоту и ритм пульса), выраженность неврологической симптоматики (сознание, поведение, общемозговые и очаговые симптомы, менингеальные знаки). Указать сроки появления сыпи и подробно описать ее характер (геморрагическая, звездчатая, пятнисто-папулезная, ее размеры, локализацию, наличие некрозов). После совместного осмотра и обсуждения специалистами пишется заключение и выставляется диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма (комбинированная, менингококкемия, менингит), СШ». Отмечаются сопутствующие заболевания и фоновые состояния.

Определяющими моментами этиопатогенетической терапии МИ являются клиническая форма болезни, наличие СШ и степень его выраженности. Поэтому чрезвычайно важны ранняя диагностика и правильная оценка СШ, превентивные терапевтические действия уже на догоспитальном этапе и адекватная терапия в стационаре.

### **Догоспитальный этап оказания медицинской помощи**

Алгоритм оказания неотложной медицинской помощи **на догоспитальном этапе** по прибытии реанимационной бригады, которая начинает реанимационные мероприятия на дому, продолжая их при транспортировке в стационар:

1. Наладить внутривенный или внутрикостный доступ.
2. Подача увлажненного кислорода через носовые катетеры или маску.
3. Противовоспалительная гормонотерапия — введение ГКС: преднизолон из расчета 2–5 мг/кг или дексаметазон (0,15–0,5 мг/кг) для снижения степени выраженности системного воспаления, лежащего в основе развития СШ. Особенно важно применение этих препаратов до манифестации СШ, т. к. они предупреждают или существенно замедляют его развитие. После развития СШ с заместительной целью назначают гидрокортизон при наличии признаков надпочечниковой недостаточности.
4. Жизненно необходимым является проведение адекватной противошоковой инфузионной терапии — «инфузионной реанимации», особенно первого часа! Необходимо сделать 2–3 попытки наладить внутривенную инфузию, и, в случае невозможности обеспечения венозного доступа, осу-

ществляется внутрикостной доступ. При СШ показано введение сбалансированного солевого раствора со скоростью 20 мл/кг за 20 мин. При транспортировке пациента в стационар свыше 30 мин — повторное введение в том же режиме до 3 раз (общий объем до 60 мл/кг).

5. При наличии гипертермического синдрома: парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг внутрь или ректально или ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг детям старше 6 месяцев. В случае невозможности применения, или при отсутствии эффекта от парацетамола и ибупрофена, или при наличии обстоятельств, затрудняющих их прием, — введение парацетамола внутривенно медленно из расчета разовой инфузии для детей от 12 месяцев и старше — 15 мг/кг. Введение антибактериальных препаратов проводится только на фоне налаженной противошоковой терапии (инфузионная терапия, заместительная гормонотерапия) внутривенно медленно в течение часа, т. к. даже минимальная доза антибактериального препарата при внутривенном введении струйно приведет к усилению СШ. При нестабильной гемодинамике у пациента с менингококкемией введение антибиотиков может резко ухудшить состояние, поэтому если время доставки в стационар в пределах 1 ч, от введения антибиотиков на догоспитальном этапе следует воздержаться! Если время доставки в стационар составляет 1 ч и более — антибактериальные препараты вводятся не ранее, чем через 60 мин от начала оказания медицинской помощи при эффективности противошоковых мероприятий, относительной стабилизации гемодинамики в пределах 15–20 % от возрастной нормы, внутривенно или внутрикостно капельно медленно в течение часа — цефотаксим или цефтриаксон в дозе 20–25 мг/кг.

6. При наличии судорог — 0,5%-ный раствор диазепама (0,1 мл/кг, но не более 2 мл) однократно внутривенно, внутримышечно или ректально.

7. При наличии у пациента в анамнезе тяжелых аллергических реакций на бета-лактамы антибиотики вводится левомецетин натрия сукцинат (хлорамфеникол) в разовой дозе 20–25 мг/кг внутримышечно или внутривенно.

### **Принципы терапии генерализованных форм менингококковой инфекции в условиях стационара**

Критерии тяжести состояния пациентов с ГФМИ базируются на данных анамнеза и клинико-лабораторных показателях:

- 1) короткий период времени между первым повышением температуры тела и появлением геморрагической сыпи (чем больше проходит времени от начала заболевания до поступления в стационар — тем благоприятнее исход);
- 2) бледность или цианоз кожных покровов;
- 3) нарушения сознания — оценка по шкале ком Глазго  $\leq 15$ ;

- 4) нарушения функции внешнего дыхания:
  - тахипноэ, аритмичное дыхание, брадипноэ;
  - участие вспомогательных мышц в акте дыхания;
  - снижение  $\text{SaO}_2 \leq 95\%$  при дыхании воздухом;
- 5) расстройства гемодинамики:
  - глухость сердечных тонов;
  - тахи- или брадикардия более 20 % от возрастной нормы;
  - гипотензия — снижение артериального давления на 20 % и более от нормы;
  - симптом бледного пятна  $\geq 3$  с;
- 6) диурез  $\leq 0,5$  мл/кг/ч;
- 7) выраженный ацидоз и нарушения в системе гемостаза (низкая концентрация фибриногена, факторов свертывания, тромбоцитопения).

Наличие хотя бы одного из перечисленных пунктов относит ребенка в разряд тяжелых, требующих лечения в условиях интенсивной терапии.

Наиболее серьезным и часто встречающимся осложнением у детей является СШ и отек головного мозга.

**Отек головного мозга** обычно имеет место к концу первых – началу вторых суток заболевания и может приводить к вклинению ствола головного мозга с остановкой дыхания и кровообращения на фоне острого течения менингита с яркими признаками интоксикации, общемозговых нарушений, психомоторного возбуждения, быстро развивающегося нарушения сознания и судорог. Угасают реакция зрачка на свет, корнеальные рефлексы. Имеют место нестабильная гемодинамика, одышка.

**СШ** развивается на фоне агрессивного течения МИ. При развитии СШ проводятся противошоковые мероприятия. Основные принципы интенсивной терапии заключаются в поддержке проходимости дыхательных путей и вентиляции, стабилизации гемодинамики с восстановлением сознания пациента и периферического кровообращения. Необходим строгий мониторинг показателей вентиляции и газового состава артериальной крови:

- частоты дыхания, сатурации ( $\text{SaO}_2$ ), парциального напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$ );
- частоты сердечных сокращений и артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее, пульсовое), времени капиллярного наполнения, электрокардиограммы (как минимум в 2 отведениях), при возможности ЦВД;
- КОС и уровня лактата в крови;
- часового диуреза (мл/кг/ч) с удельным весом мочи;
- температуры — лучше разницы периферической и центральной температуры;
- клинико-лабораторных данных и обязательно контроль показателей гемостаза.

Решение об интубации трахеи и переводе на ИВЛ принимается после оценки таких показателей как нарастание работы системы дыхания, ухудшение рефлексов с дыхательных путей, нарушения сознания, появление цианоза слизистых. Длительное ожидание соответствующих лабораторных доказательств не оправдано. Перед интубацией трахеи необходима объемная поддержка ввиду гиповолемии и использование лекарственных средств, способных вызвать снижение артериального давления — мидазолам (0,1 мг/кг), кетамин (1,5 мг/кг), Ардуан (0,1 мг/кг).

СШ у детей ассоциируется с тяжелой гиповолемией, поэтому необходима активная волевическая поддержка. Быстро обеспечивается внутривенный доступ — вначале периферический, затем центральный (в экстремальных состояниях допустим внутрикостный доступ), затем болюсно вводят 20 мл/кг кристаллоида (сбалансированный электролитный раствор, в крайнем случае 0,9%-ный раствор NaCl) или альбумина с клиническим мониторингом гемодинамических показателей (симптом бледного пятна, частота сердечных сокращений, артериальное давление, градиент центральной/периферической температуры, диурез, в последующем ЦВД, амплитуда плетизмограммы,  $PaCO_2$  и  $PaO_2$ , лактат). Исходный волевический дефицит может потребовать стартовой инфузии до 40–60 мл/кг. Наличие менингита не является причиной для ограничения инфузионного объема, потому что, не удержав гемодинамические показатели, нельзя удержать церебральное перфузионное давление.

Для кардиотонической поддержки препаратами первой очереди являются норадреналин (0,01–5 мкг/кг/мин — при «теплом шоке»), добутамин или допамин (5–10 мкг/кг/мин). Отметим, что дети до года менее восприимчивы к указанным препаратам. Дозы кардиотоников подбираются под контролем показателей гемодинамики, уровня лактата, КОС. Рефрактерность к добутамину и/или допамину является срочным показанием к переходу на внутривенное титрование норадреналина и при необходимости — адреналина. Данная ситуация указывает на развитие острой надпочечниковой недостаточности вследствие кровоизлияния в надпочечники. Поэтому, наряду с внутривенным введением катехоламинов, необходимо введение стресс-доз ГКС, что крайне необходимо для обратимости шока.

Наряду со стабилизацией гемодинамики важна и коррекция метаболических нарушений, таких как гипогликемия, гипокалиемия/гиперкалиемия, гипокальциемия, нарушения КОС.

Потери жидкости из сосудистого русла вследствие распространенной повышенной сосудистой проницаемости могут длиться несколько дней. Возмещение текущих патологических потерь должно быть тщательно ориентировано на достижение стресс-нормы гомеостатических показателей (осмолярность плазмы и мочи; электролитный состав плазмы, натрий- и калий-

урез; гематокрит и концентрация альбуминов в плазме; КОС и анионный промежуток; гликемия и лактат плазмы).

Гемодинамическая поддержка может продлиться несколько дней, в частности у детей, рефрактерных к объемной терапии:

- пациенты с низким сердечным выбросом и резистентные к добутамину/допамину нуждаются во внутривенном титровании адреналина в дозах  $\geq 0,05$  мкг/кг/мин;

- низкий сердечный выброс с высоким системным сосудистым сопротивлением (группа, резистентная к адреналину): показано назначение инодилататоров (Милринон или Амринон) после детального разбора гемодинамической ситуации;

- нормальный/высокий сердечный выброс с низким системным сосудистым сопротивлением, персистирующий на фоне использования допамина или адреналина, — показание к назначению дополнительно норадреналина в стартовой дозе 0,05 мкг/кг/мин;

- дети с рефрактерным шоком требуют исключения сопутствующей патологии, например острой надпочечниковой недостаточности, гидроперикарда;

- в случаях тяжелого, рефрактерного к эскалации инотропных средств синдрома низкого сердечного выброса альтернативой является экстракорпоральная мембранная оксигенация, даже если ожидаемая ее эффективность не превышает 50 %.

**Принципы терапии гнойного менингита** достаточно просты и при их выполнении с начальных стадий заболевания обеспечивают достаточно хороший результат. Активная терапия включает специфическую терапию инфекционного процесса и поддержание витальных функций организма, а именно:

- обеспечение свободной проходимости дыхательных путей и газообмена (от оксигенотерапии до ИВЛ);

- обеспечение адекватной метаболическим потребностям организма гемодинамики и периферической перфузии;

- обеспечение нормоволемического статуса;

- профилактика и борьба с отеком мозга;

- введение ГКС;

- симптоматическая терапия — купирование судорог, гипертермии, головной боли и т. д.

**Антибактериальная терапия** должна быть начата настолько рано, насколько это возможно, и не должна затягиваться в связи с проведением диагностических мероприятий. В качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии в настоящее время рекомендуются цефалоспорины широкого спектра — цефотаксим, цефтриаксон. Отсутствие положительной динамики через 48 ч, тем более 72 ч от начала антибактериальной терапии указывает на необходимость ее коррекции.



**Глюкокортикостероидная терапия и адреномиметики** используются для предотвращения фульминантного течения бактериальной инфекции, ГКС должны всегда назначаться при появлении признаков надпочечниковой недостаточности (синдром Уотерхауса–Фридериксена), т. е. гипотензии и циркуляторного коллапса, или в случае необходимости перехода на адреналин и норадреналин для поддержания гемодинамики.

Биохимические проявления надпочечниковой недостаточности (метаболический дистресс): гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия и гемоконцентрация. Также могут иметь место усугубление метаболического ацидоза и гиперкальциемия. В моче выявляется высокая концентрация натрия и низкая — калия. Нередко ребенок жалуется на сильные боли в животе, быстро развивается парез кишечника. Ультразвуковое исследование в ряде случаев может подтвердить факт кровоизлияния в надпочечники.

Интенсивная терапия острой надпочечниковой недостаточности базируется на быстром восполнении внутрисосудистого объема и назначении ГКС. Немедленно внутривенно вводится 50–100 мг гидрокортизона; затем гидрокортизон вводится в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки (доза делится на 6 введений через 4 ч) или каждые 6 ч вводится метилпреднизолон (Солу-Медрол) в общей суточной дозе 10 мг/м<sup>2</sup> на фоне адекватной внутривенной инфузионной терапии (потребность в жидкости по возрасту + жидкость возмещения). Дополнительное введение Na<sup>+</sup> необходимо ввиду его потерь с диурезом.

Кроме натрийсодержащих растворов пациент должен получать глюкозу (5–10%-ный раствор, темп введения не менее 0,15–0,3 г/кг/ч, без инсулина — под строгим мониторингом показателей глюкозы в плазме крови) без препаратов калия (пока его уровень не нормализуется в плазме и не будет получен достаточный диурез  $\geq 1$  мл/кг/ч). В острой стадии надпочечниковой недостаточности минералокортикоиды не назначают, натрий пополняется за счет инфузионной терапии. В последующем может появиться необходимость в длительной заместительной терапии. В случаях плохо корригируемой гиперкалиемии приходится прибегать к перитонеальному или экстракорпоральному диализу, однако это встречается редко. Гипогликемия устраняется введением растворов глюкозы и за счет действия вводимых ГКС. Все эти мероприятия должны проводиться на фоне адекватной антибактериальной терапии.

### **ПОДДЕРЖАНИЕ ВИТАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА**

Свободная проходимость дыхательных путей и газообмен должны быть обеспечены с момента поступления ребенка под наблюдение медицинского персонала. До выяснения степени тяжести состояния ребенка и получения данных КОС обеспечивается оксигенотерапия с подачей подогретого и увлажненного кислорода потоком не менее 4–6 л/мин. Все сомнения о необхо-

димости интубации трахеи при поступлении тяжелого ребенка в стационар решаются в пользу данной манипуляции. Интубация трахеи и перевод на ИВЛ необходимы, если присутствуют:

- гипоксемия —  $\text{PaO}_2 < 100$  мм рт. ст. при  $\text{FiO}_2 0,4$  или  $\text{PaO}_2 < 70$  мм рт. ст. при дыхании воздухом;

- гиперкапния —  $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт. ст.;

- спонтанная гипервентиляция —  $\text{PaCO}_2 < 25$  мм рт. ст.;

- выраженная неврологическая симптоматика, особенно у пациентов в коме (менее 9 баллов по шкале ком Глазго);

- наличие судорог.

При интубации такого ребенка необходимо помнить:

- о возможной рвоте, регургитации — оправдывают применение приема Селлика;

- ларингоскопия вызывает увеличение ВЧД, если нет достаточной фармакологической защиты, поэтому желательно проводить интубацию трахеи на фоне седации и, если необходимо, миорелаксации во избежание напряжения и кашля у пострадавшего;

- если пациент находится в глубокой коме, пробуют выполнить прямую ларингоскопию без введения седативных средств и миорелаксантов после опрыскивания гортани и голосовых связок местным анестетиком;

- пациент не должен терпеть гипоксию и гиперкарбию на фоне введения лекарственных средств и развития их эффектов перед ларингоскопией: кислородная маска, вспомогательная ИВЛ; ассистент удерживает шею в слегка разогнутом положении;

- внутривенно 3–5 мг/кг тиопентала натрия, 1–2 мг/кг лидокаина — при наличии стабильной гемодинамики (при ее отсутствии дозы снижают); панкурониум (0,2 мг/кг).

## **ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ**

Умеренная гипервентиляция является рутинным методом лечения пациентов с угрозой внутричерепной гипертензии. При ИВЛ поддерживаем  $\text{PaCO}_2$  на уровне 32–37 мм рт. ст., а при наличии подтвержденной внутричерепной гипертензии (контроль ВЧД) снижаем  $\text{PaCO}_2$  до 25 мм рт. ст. Ниже этого уровня вазоконстрикторный эффект гипокапнии уменьшается или отсутствует. Гипервентиляция заканчивается острой редукцией  $\text{PaCO}_2$ . При этом уровень углекислоты быстро выравнивается по обеим сторонам ГЭБ, а иону бикарбоната на выравнивание требуется от 12 до 72 ч. Результатом быстрого повышения рН экстрацеллюлярной жидкости является немедленное развитие ангиоспазма сосудов мозга и уменьшение мозгового кровотока.

Уменьшение объема циркулирующей крови удерживается до 15 мин после восстановления исходного уровня  $\text{PaCO}_2$ .

Положительные стороны гипервентиляции:

- вазоконстрикция церебральных артериол;
- уменьшение мозгового кровотока и объема крови в черепной коробке, снижение ВЧД.

Отрицательные стороны гипервентиляции:

- усугубление гипоперфузии и ишемии мозга (особенно на фоне уже имеющихся нарушений);
- ухудшение доставки  $\text{O}_2$  тканям мозга за счет смещения кривой оксигенации гемоглобина влево.

Выраженная гипокапния ( $\text{PaCO}_2 \leq 20$  мм рт. ст.) вызывает тканевую гипоксию и противопоказана при черепно-мозговой травме или субарахноидальном кровоизлиянии. Гипервентиляция сопровождается судорожной настроенностью головного мозга. Доказано, что гипервентиляция может быть использована лишь при очевидном повышении ВЧД, но никак не профилактически.

ИВЛ требует адекватной оксигенации, лучше всего поддерживать  $\text{PaO}_2$  на уровне 90–105 мм рт. ст. Содержание кислорода в воздушно-кислородной смеси подбирается индивидуально, на основании  $\text{PaO}_2$ . Гипоксемия вызывает увеличение объема СМЖ при  $\text{PaO}_2 \leq 40$  мм рт. ст. На фоне гипоксемии увеличиваются анаэробный метаболизм, продукция лактата и локально снижается рН мозга. Обязательна полная синхронизация пациента с аппаратом ИВЛ.

### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ АДЕКВАТНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ**

Обеспечение адекватной гемодинамики и периферической перфузии проводится одновременно с обеспечением вентиляции и оксигенации тканей и органов. Обеспечивают ударный объем и минутный объем крови, достаточные для поддержания церебрального перфузионного давления на уровне 50–60 мм рт. ст. и для обеспечения достаточной периферической перфузии (симптом бледного пятна  $< 3$  с, диурез  $> 1$  мл/кг/ч). Для обеспечения церебрального перфузионного давления, хорошей микроциркуляции и адекватного диуреза систолическое артериальное давление необходимо поддерживать не ниже 60 мм рт. ст., но и не выше 90 мм рт. ст., а уровень ЦВД в пределах 4–8 см вод. ст. Артериальная гипотензия достоверно ухудшает результаты лечения, поэтому у детей старше года оптимально поддерживать систолическое давление в пределах расчетного:  $90 \text{ мм рт. ст.} + 2 \cdot \text{возраст в годах}$ .

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОРМОВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА

Обеспечение нормоволемического статуса должно учитывать необходимость ограничения жидкости с одной стороны и недопустимость гиперволемии — с другой. Инфузионная терапия обычно рассчитывается в объеме  $2/3$ – $3/4$  физиологической потребности под строгим контролем волемического статуса. Оценка волемического статуса проводится на основании:

- оценки ментального статуса;
- оценки кожных покровов (сухость, эластичность, тургор, складчатость, отечность) и слизистых (влажные, «клейкие», сухие);
- симптом бледного пятна < 3 с;
- оценка гемодинамики — артериальное давление (систолическое, диастолическое, среднее), частота сердечных сокращений, наполнение пульса, напряжение), ЦВД > 2 см вод. ст.;
- диурез (мл/кг/ч) и удельный вес мочи;
- гемоглобин, гематокрит, эритроциты — близки к возрастным значениям;
- артериальный рН в пределах 7,35–7,45;
- разность центральной и периферической температур < 2 °С.

Необходимо помнить о возможности развития гиповолемии, гипотензии, нарушении работы почек, а также то, что клинически приемлемое ограничение жидкости имеет достаточно небольшое влияние на развитие отека головного мозга. Но логика в умеренном ограничении жидкости имеется. При наличии адекватного минутного объема крови считается, что имеет место эволемическая дегидратация, если:

- ежедневные потери массы тела составляют 0,5–0,7 %;
- ЦВД 4–8 см вод. ст. у ребенка на ИВЛ с миорелаксантами;
- $\text{Na}^+$  плазмы в пределах 145–150 ммоль/л;
- осмолярность плазмы 295–320 мосм/л;
- диурез 0,75 мл/кг/ч;
- удельный вес мочи в пределах 1020–1025, а измеренная осмолярность мочи — 800–1000 мосм/л.

Необходимо поддерживать гликемию на уровне 4,5–5,5 ммоль/л. Исследования показали, что повышенный уровень глюкозы в крови, предшествующий случаям ишемии (как очаговой, так и тотальной), значительно ухудшает неврологический исход. Поэтому у пациентов с патологией мозга стараются *избегать назначения растворов глюкозы*, особенно в первые 48 ч, если для этого нет специальных показаний (риск гипогликемии). Кроме того, использование глюкозы в водном растворе (к примеру, 5%-ный раствор) после ее метаболизма снижает осмолярность крови и приводит к формированию отека всех тканей, включая и мозг. При наличии гипогликемии обеспечивают подачу глюкозы в дозе от 0,2 до 0,4 г/кг/ч до выхода на уровень нормогликемии.

## БОРЬБА С ОТЕКОМ МОЗГА

Профилактика и борьба с отеком мозга заключается в обеспечении адекватного газообмена и гемодинамики, использовании ординарных и экстраординарных методов снижения ВЧД. К ординарным методам контроля ВЧД относятся ограничение жидкости, поддержание нормогликемии, обеспечение нормального электролитного состава крови, использование мочегонных средств и седации.

Мочегонные средства используют для уменьшения объема головного мозга и снижения ВЧД, они показаны при ВЧД > 20 мм рт. ст. В экстремальных ситуациях часто используют фуросемид (0,5–1 мг/кг) внутривенно. Это сильный диуретик, действующий в проксимальных и дистальных участках извитых канальцев, а также в области восходящего отдела петли Генле. Как и все петлевые диуретики, в большей степени уменьшает клеточный отек и гораздо меньше влияет на объем внеклеточной жидкости. Вызывает снижение ВЧД как за счет дегидратации головного мозга, так и посредством уменьшения образования СМЖ.

Эффект препарата продолжается около 3 ч, уменьшение объема ткани мозга, межклеточной жидкости и СМЖ достигается за счет общей дегидратации (гиповолемия) с одновременной потерей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , при этом снижается реакция сосудов на катехоламины. Фуросемид обладает выраженным синергизмом с маннитолом, и сочетанное применение этих двух лекарственных средств уменьшает ВЧД в большей степени, чем каждый из них в отдельности. Фуросемид, вероятно, нельзя считать основным препаратом при лечении повышенного ВЧД, но он позволяет увеличивать интервалы между дозами маннитола.

Маннитол увеличивает мозговой кровоток, но снижает ВЧД и увеличивает церебральное перфузионное давление. Предполагают, что одна доза препарата снижает ВЧД в течение 1 ч. Рекомендуются дозы варьируют в широких пределах. Одни авторы отмечают удовлетворительный эффект при дозах в 0,5–1,5 г/кг. Другие указывают на эффективность низких доз — 0,25–0,5 г/кг. Используется в виде 15–20%-ного раствора, при капельном использовании доза вводится в течение 10–20 мин. Иногда маннитол применяют в виде постоянных внутривенных инфузий (0,25–1,5 г/кг в сутки), контролируя дозу на основании осмолярности крови (до 315–320 мосмоль/л). Продолжительность действия колеблется в пределах 2–8 ч.

Введение маннитола в избыточном количестве создает гиперосмолярность, а при осмолярности сыворотки крови свыше 320 мосм/л отмечается прогрессирующее увеличение частоты почечной недостаточности и системного ацидоза, увеличивается риск его проникновения через ГЭБ. Введение маннитола противопоказано на фоне гиперосмолярных состояний любой этиологии.

Седация проводится с целью уменьшения интенсивности метаболизма клетками головного мозга. Наиболее часто используют барбитураты или бензодиазепины. Барбитураты обеспечивают снижение метаболических потребностей мозга, высокие дозы могут снизить потребление кислорода до 40–45 % от контрольного уровня. Необходимо отметить, что снижение ВЧД отмечается только при сохраненной цереброваскулярной реактивности на  $\text{CO}_2$ .

При использовании доз, обеспечивающих необходимый эффект, всегда имеется угроза угнетения сердечно-сосудистой системы. Развивающаяся гипотензия обычно связана с уменьшением общего периферического сопротивления сосудов. Это может потребовать применения сосудосуживающих средств. Обязателен строгий кардиомониторинг. Дозы тиопентала натрия или гексенала — нагрузочная 5–6 мг/кг в виде 1%-ного раствора, поддерживающая — 3–5 мг/кг/ч ( $T_{1/2}$  составляет 6–9 ч в зависимости от функции печени, а полное удаление после отмены длится до 2–3 суток). У ребенка, перенесшего барбитуровую кому, могут наблюдаться симптомы медикаментозной зависимости, но они продолжаются не более 2–3 дней; для уменьшения синдрома отмены можно назначать небольшие дозы бензодиазепинов или других седативных средств.

### **ЭКСТРАОРДИНАРНЫЕ МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ**

К экстраординарным методам снижения ВЧД относится краниоцеребральная гипотермия — охлаждение головного мозга через наружные покровы головы с целью увеличения его устойчивости к кислородному голоданию. Гипотермия — наиболее эффективный метод защиты мозга от тотальной или фокальной ишемии на фоне рефрактерной внутричерепной гипертензии (ВЧД > 25 мм рт. ст. в течение 5 мин и не контролируется маннитолом). В первую очередь снижается температура головного мозга и именно коры — наиболее чувствительной к кислородному голоданию. При снижении температуры мозга до 29–30 °С в области барабанной перепонки и сохранении температуры в прямой кишке и пищеводе от 34 до 35 °С уменьшаются отек мозга, гипоксия и вторичные изменения, снижается ВЧД. Это обусловлено тем, что при гипотермии отмечается снижение мозгового кровотока параллельно снижению метаболизма мозга; уменьшается продукция ликвора и его кислотность. Гипотермия также способствует стабилизации клеточных мембран и восстановлению функций ГЭБ. Ауторегуляция мозгового кровотока сохраняется до 30,5 °С.

По стабилизации газообмена и гемодинамики обязательно проведение субстратной поддержки. На фоне неработающего желудочно-кишечного тракта начинают парентеральное питание. По мере стабилизации состояния ребенка и нормализации функции желудочно-кишечного тракта переходят на зондовое питание.

## **ВЫПИСКА ПАЦИЕНТА**

Выписка пациента с заболеванием МИ из больничной организации проводится после клинического выздоровления и отрицательного результата лабораторного исследования слизи из носоглотки, проведенного через 3 дня после окончания курса лечения.

Пациенты, перенесшие МИ (реконвалесценты), допускаются в учреждения образования, санаторно-курортные и оздоровительные организации, больничные организации здравоохранения после одного отрицательного результата лабораторного исследования, проведенного через 3 дня после окончания курса лечения.

При длительности бактерионосительства менингококка свыше одного месяца и отсутствии воспалительных явлений в носоглотке бактерионоситель допускается в коллектив, где он был выявлен, в зависимости от санитарно-эпидемиологической обстановки по согласованию с врачом-эпидемиологом центра гигиены и эпидемиологии и врачом-инфекционистом организации здравоохранения по месту жительства бактерионосителя.

В очаге МИ не привитым детям в возрасте с 6 месяцев до 7 лет не позднее 7 дней после контакта с лицом со случаем заболевания МИ вводят Ig человека нормальный в соответствии с инструкцией по применению.

## **МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

В очаге МИ проводится текущая дезинфекция, заключительная дезинфекция не проводится.

В учреждениях дошкольного и общего среднего образования, санаторно-курортных и оздоровительных организациях, больничных организациях здравоохранения санитарно-противоэпидемические мероприятия проводятся в течение 10 дней с момента изоляции последнего лица с заболеванием МИ или бактерионосителя. В течение этого срока не допускаются прием новых и временно отсутствующих детей, а также переводы детей и работников из группы (класса, отделения) в другие группы (классы, отделения).

Медицинский работник организации здравоохранения в очаге МИ проводит ежедневное медицинское наблюдение за контактными лицами в течение 10 дней с обязательным осмотром носоглотки, кожных покровов и термометрией. При этом данные медицинских наблюдений регистрируются в медицинских документах.

Первый медицинский осмотр контактных лиц проводят в первые сутки с момента изоляции лица с заболеванием МИ или бактерионосителя с обязательным участием оториноларинголога и инфекциониста.

Врач-специалист проводит контактным лицам (в домашних очагах, в учреждениях дошкольного образования) антибиотикопрофилактику сразу же после взятия материала для лабораторного исследования (прил. 1).

С целью раннего выявления бактерионосителей проводится лабораторное обследование всех контактных лиц, общавшихся с лицом с заболеванием МИ, в течение 3 календарных дней с момента выявления контактных лиц.

Лабораторному обследованию подлежат контактные лица:

- по месту жительства (комната, этаж общежития, квартира);
- дети и работники, занятые их непосредственным обслуживанием в группе (классе, отделении) в учреждениях дошкольного образования, санаторно-курортных и оздоровительных организациях, организациях здравоохранения для детей;
- учащиеся и преподаватели по классу в учреждениях общего среднего образования;
- учащиеся по классу и спальному помещению, а также преподаватели и воспитатели в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания детей;
- учащиеся, студенты и преподаватели в учреждениях профессионально-технического образования, учреждениях среднего специального образования и учреждениях высшего образования. При регистрации случая заболевания МИ среди обучающихся на первом курсе в учреждениях высшего образования лабораторному обследованию подлежат обучающиеся и преподаватели всего потока, на старших курсах — контактные лица по учебной группе и комнате (блоке) общежития.

## **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Единственный доказанный и надежный способ предупреждения МИ — специфическая иммунопрофилактика.

Согласно логике развития вакцинологии при первых попытках создать менингококковую вакцину использовали убитые бактерии (А. Софьян, Д. Блэк, 1912; М. Гринвуд, 1916; Ф. Л. Гейтс, 1918, и др.). Из-за высокой реактогенности, а иногда и токсичности подобных вакцин, а также их неясной протективной эффективности они не получили практического применения. Не имели успеха и попытки по аналогии с использованием дифтерийного и столбнячного анатоксина создать вакцину на основе фильтрата менингококковой культуры, содержащего экзотоксин (Д. Кунс и др., 1938). Принципиальный



шаг был сделан в конце 1960-х гг. группой Е. Готшлиха, предложившей метод получения высокомолекулярного менингококкового капсульного полисахарида, который оказался неактивным и иммуногенным для человека и показал свою эффективность в эпидемиологических испытаниях. Очищенные этим методом полисахариды стали основой моновалентных (А), двухвалентных (А и С) и четырехвалентных (А, С, W135 и Y) полисахаридных вакцин, используемых в мире. В СССР моновалентная А-вакцина была разработана в начале 1970-х гг. и широко применяется с конца 1970-х.

В настоящее время в календарях прививок разных стран мира достаточно широко используются двух- и четырехвалентные полисахаридные вакцины, содержащие А, С или А, С, Y и W135 полисахариды (прил. 2). Относительная неэффективность полисахаридных вакцин у детей до 2 лет, ограниченная длительность защиты определили то, что многие страны рекомендуют полисахаридные вакцины не для всеобщей иммунизации, а для контроля вспышек и вакцинации индивидуумов высокого риска развития этой инфекции, связанного с состоянием здоровья, профессией. Четырехвалентная вакцина применяется для вакцинации военнослужащих в США и многих других странах. Массовая вакцинация гражданского населения рутинно не проводится.

Создание конъюгированных менингококковых вакцин, обладающих высокой иммуногенностью, благоприятным профилем безопасности и переносимости, сделало возможным проведение специфической профилактики МИ даже у наиболее уязвимого контингента — детей младенческого и раннего возраста. Идеальная противоменингококковая вакцина должна также прерывать циркуляцию возбудителя среди «здоровых» носителей.

Согласно позиции ВОЗ, массовая вакцинация против МИ рекомендована в высокоэндемичных (заболеваемость ГФМИ > 10 на 100 000 населения) и эндемичных регионах (заболеваемость 2–10 на 100 000 населения), а также лицам, выезжающим в такие регионы из стран с низкой заболеваемостью МИ.

В странах с низкой заболеваемостью ГФМИ (< 2 на 100 000 населения) вакцинация против МИ рекомендована ВОЗ для определенных групп риска: детей и подростков, проживающих в условиях скученности (закрытые коллективы, общежития, армейские казармы); сотрудников лабораторий, работающих с возбудителем МИ; лиц с иммунодефицитами, включая функциональную и анатомическую асплению и дефицит системы комплемента; ВИЧ-инфицированных лиц с клиническими проявлениями иммунодефицита.

Доступные моновалентные вакцины включают в себя:

- вакцины против менингококков серогруппы С используются в Канаде, Великобритании и других странах (Meningitec и NeisVac C);
- вакцины против менингококка серогруппы А используются в Африке (MenAfriVac и PsA-TT).

Наиболее эффективными на сегодня являются четырехвалентные менингококковые конъюгированные вакцины.

Вакцина Менактра (MenACWY-D) — первая в мире четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина, предназначенная для защиты сразу от 4 распространенных серогрупп возбудителя инфекции (А, С, Y и W), а также дифтерии, и формирования длительного иммунитета у детей начиная с возраста 9 месяцев. Менактра была разработана и лицензирована в США в 2005 г. На данный момент вакцина зарегистрирована в 54 странах. С 2005 по 2015 гг. произведено более 75 млн доз этой вакцины.

Еще одна четырехвалентная менингококковая полисахаридная конъюгированная вакцина со столбнячным анатоксином, Нименрикс (MenACWY-TT, Nimenrix), доступна и за пределами США.

Необходимость **менингококковой В-вакцины** очевидна, эта инфекция эндемична для Европы, Северной Америки и других индустриальных стран. Случаи этой инфекции наиболее характерны для детей первого года жизни, однако создание вакцины для этой возрастной группы затруднено. Это связано с несколькими причинами: с малой иммуногенностью капсульного полисахарида В-менингококков и для детей, и для взрослых; в структуре нативного группового и, в меньшей степени, химически модифицированного полисахарида В имеются детерминанты ( $\alpha$ 2-8-N-ацетилнейраминовая кислота), гомологичные полисиализированным гликопротеинам нервных клеток человека, что определяет развитие аутоиммунных реакций у привитых.

Две менингококковые вакцины против менингококка серогруппы В (Trumenba (MenB-FHbp); Bexsero (MenB-4C)) были одобрены для использования в США с конца 2014 г. В Европе (Австрии, Чехии, Англии, Ирландии, Италии и Литве) применяется для плановой иммунизации детей вакцина Bexsero с 2 месяцев жизни.

Профилактические прививки против МИ проводят с использованием лекарственных средств, разрешенных к применению в Республике Беларусь, и в соответствии с инструкцией по их применению.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

**1. Возбудителем МИ является микроорганизм, принадлежащий к той же группе, что и:**

- 1) стрептококки;
- 2) стафилококки;
- 3) гонококки;
- 4) коринебактерии.

**2. Сыпь при менингококкемии может быть:**

- 1) пятнисто-папулезной;
- 2) геморрагической;
- 3) эритематозной;
- 4) по типу узловатой эритемы;
- 5) с некрозом.

**3. К менингеальным симптомам относятся:**

- 1) симптом Кернига;
- 2) ригидность затылочных мышц;
- 3) симптом Ласега;
- 4) симптом Лесажа;
- 5) симптомы Брудзинского.

**4. Изменения в ликворе при ММ:**

- 1) цитоз на десятки-сотни клеток;
- 2) цитоз на тысячи клеток;
- 3) преобладают лимфоциты;
- 4) преобладают нейтрофилы;
- 5) лимфоциты : нейтрофилы = 1 : 1.

**Ответы: 1 — 3; 2 — 1, 2, 5; 3 — 1, 2, 4, 5; 4 — 2, 4.**

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Менингококковая инфекция у детей : ошибки в диагностике и лечении. Причины летальных исходов / Л. А. Гульман [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 3 (51). С. 62–65.
2. Гульман, Л. А. Менингококковая инфекция : алгоритм и лечение генерализованных форм у детей / Л. А. Гульман // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 4 (58). С. 82–86.
3. Карпов, И. А. Менингококковая инфекция / И. А. Карпов // Здоровоохранение. 2010. № 2. С. 47–50.
4. Успехи в лечении молниеносной формы менингококцемии у детей. Часть 1. Анализ собственных данных / А. П. Кудин [и др.] // Здоровоохранение. 2012. № 4. С. 57–64.
5. Успехи в лечении молниеносной формы менингококцемии у детей. Часть 2. Практические рекомендации / А. П. Кудин [и др.] // Здоровоохранение. 2013. № 1. С. 135–141.
6. Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения менингококковой инфекции : санитарные нормы и правила : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 12.11.2012 № 174. Минск. 26 с.
7. *Microbiology and pathobiology of Neisseria meningitidis* [Electronic resource]. Mode of access : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of access : 21.01.2019.
8. *Treatment and prevention of meningococcal infection* [Electronic resource]. Mode of access : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of access : 10.01.2019.
9. *Meningococcal Disease* [Electronic resource]. Mode of access : <https://www.cdc.gov>. Date of access : 10.01.2019.
10. *Epidemiology of Neisseria meningitidis infection* [Electronic resource]. Mode of access : <http://www.uptodate.com>. Date of access : 10.01.2019.

**ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ  
В ОЧАГАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

<b>Наименование препарата</b>	<b>Дозировка препарата</b>
Рифампицин	Детям от 12 месяцев — по 10 мг/кг через каждые 12 ч в течение 2 дней
	Детям до 12 месяцев — по 5 мг/кг через каждые 12 ч в течение 2 дней
	Взрослым — по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней
Ципрофлоксацин	Лицам старше 18 лет — по 500 мг 1 доза
Ампициллин	Детям в возрастной дозировке — 4 раза в день в течение 4 дней
	Взрослым — по 0,5 мг/кг 4 раза в день в течение 4 дней
Цефтриаксон	250 мг внутримышечно однократно

*Примечание.* Лечение назофарингита проводится препаратами рифампицин, ципрофлоксацин, ампициллин в соответствии с инструкциями по их применению.

**ВАКЦИНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Название	Состав	Регионы, где применяется. Схема иммунизации
<b>Менактра</b> (Санofi Пастер Инк., США)	Четырехвалентная полисахаридная менингококковая (серогрупп А, С, Y и W135) конъюгированная с дифтерийным анатоксином вакцина	США, Европа. Детям в возрасте 9–23 месяцев 2 дозы (по 0,5 мл) с интервалом не менее 3 месяцев, лицам 2–55 лет — однократно
<b>Менцевакс ACWY</b> (ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а., Бельгия)	Четырехвалентная полисахаридная менингококковая (серогрупп А, С, Y и W135) вакцина	США, Европа. Детям старше 2 лет и взрослым — 1 доза 0,5 мл
<b>Менвео</b> (Новартис Вакцинс энд Диагностикс С.р.л., Италия)	Четырехвалентная олигосахаридная менингококковая (серогрупп А, С, Y и W135) конъюгированная с белком CRM197 Cl. diphtheriae вакцина	США, Европа. Детям с 2 до 23 месяцев — 3 дозы (по 0,5 мл) с интервалом 2 месяца и ревакцинацией в 12–16 месяцев, детям с 7 до 23 месяцев — 1 доза (по 0,5 мл) с повторной дозой на 2-м году жизни, детям старше 23 месяцев и взрослым — 1 доза
<b>Вакцина менингококковая А</b> (НПО Микроген, Россия)	Моновалентная полисахаридная менингококковая (серогруппы А) вакцина	Россия, Беларусь. Детям 1–8 лет — доза 0,25 мл, лицам 9 лет и старше — доза 0,5 мл
<b>Полисахаридная менингококковая А + С</b> (Санofi Пастер С.А., Франция)	Полисахариды серогрупп А и С	Европа, Россия. Детям с 2 лет и взрослым — 1 доза 0,5 мл
<b>Менюгейт</b> (Новартис Вакцинс энд Диагностикс С.р.л., Италия)	Моновалентная олигосахаридная менингококковая (серогруппы С), конъюгированная с белком CRM197 Cl. diphtheriae	Европа, Россия. Детям с 2 месяцев — 3 дозы (по 0,5 мл) с интервалом 4–6 недель, подросткам и взрослым — 1 доза
<b>MenAfriVac</b>	Моновалентная полисахаридная менингококковая (серогруппы А) вакцина, конъюгированная со столбнячным анатоксином	Африка. Дети в возрасте от 2 месяцев

Название	Состав	Регионы, где применяется. Схема иммунизации
<b>Meningitec и NeisVac-C</b>	Моновалентная конъюгированная менингококковая (серогруппы C) вакцина	Канада, Великобритания и др. Дети в возрасте от 2 месяцев
MenB-FHbp <b>(Trumenba)</b>	Рекомбинантная адсорбированная менингококковая (серогруппы B) вакцина	США, Европа. Дети в возрасте от 10 лет и взрослые до 25 лет
MenB-4C <b>(Bexsero)</b>	Рекомбинантная адсорбированная многокомпонентная менингококковая (серогруппы B) вакцина	США, Канада, Европа (Австрия, Кипр, Чехия, Дания, Франция, Германия, Ирландия, Норвегия, Польша, Испания, Великобритания)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы .....	3
Введение .....	7
История .....	8
Этиология .....	9
Эпидемиология.....	10
Патогенез .....	16
Факторы резистентности и предрасположенности человека к менингококковой инфекции .....	18
Клинические формы менингококковой инфекции .....	19
Дифференциальная диагностика экзантемы при менингококкемии .....	24
Диагностика менингококковой инфекции .....	25
Осложнения генерализованных форм менингококковой инфекции у детей .....	27
Лечение генерализованных форм менингококковой инфекции .....	34
Догоспитальный этап оказания медицинской помощи .....	36
Принципы терапии генерализованных форм менингококковой инфекции в условиях стационара .....	37
Поддержание витальных функций организма.....	41
Вентиляция легких.....	42
Обеспечение адекватной гемодинамики и периферической перфузии .....	43
Обеспечение нормоволемического статуса .....	44
Борьба с отеком мозга.....	45
Экстраординарные методы снижения внутричерепного давления.....	46
Выписка пациента.....	47
Мероприятия в очаге менингококковой инфекции.....	47
Специфическая профилактика менингококковой инфекции .....	48
Самоконтроль усвоения темы.....	51
Список использованной литературы.....	52
Приложение 1 .....	53
Приложение 2 .....	54