

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ОБРАЗОВАНИЕ

Л.Н. Мазанкова, И.С. Королёва,
Г.Д. Гусева, В.Б. Ченцов

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	5
Введение	6
Глава 1. Этиопатогенез	7
Контрольные вопросы	12
Глава 2. Эпидемиология	13
Контрольные вопросы	15
Глава 3. Клиническая картина	16
3.1. Менингококкемия	17
3.2. Менингококковый менингит	18
3.3. Варианты течения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей	28
3.3.1. Гипертоксическая форма менингококковой инфекции (инфекционно-токсический шок)	28
Контрольные вопросы	30
Глава 4. Диагностика и дифференциальная диагностика	32
Контрольные вопросы	38
Глава 5. Лечение	39
5.1. Лечение на догоспитальном этапе	39
5.1.1. Менингококкемия	39
5.1.2. Менингококковый менингит	40
5.2. Лечение на госпитальном этапе	41
Контрольные вопросы	46
Глава 6. Профилактика	47
6.1. Химиопрофилактика	47
6.2. Вакцинопрофилактика	48
6.2.1. Характеристика вакцин, зарегистрированных на территории РФ	51
6.2.1.1. Вакцина для профилактики менингококковых инфекций (вакцина менингококковая группы А полисахаридная*) (ЛС-000302)	51
6.2.1.2. Менингококковая конъюгированная четырёхвалентная вакцина (Менактра [вакцина менингококковая полисахаридная	

(серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином]*, ЛП-002636)	52
6.2.2. Возможность одновременной иммунизации с другими вакцинами	53
6.3. Постэкспозиционная профилактика.	54
Контрольные вопросы	55
Глава 7. Выписка из стационара	56
Заключение.	57
Глоссарий	59
Список литературы	61
Список сокращений и условных обозначений.	63

Глава 4

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

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

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

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

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

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

В комплексной диагностике заболевания молекулярно-генетический метод применяется с целью повысить эффективность лабораторной диагностики. При отрицательном результате бактериологического метода и экспресс-метода положительный результат молекулярно-генетического исследования учитывается только при наличии клинических признаков ГФМИ.

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

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

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

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

Бактериоскопия — выявление диплококков внутри и внеклеточно; реакция латекс-агглютинации в ЦСЖ — обнаружение антигенов менингококка; бактериологический метод (материалы для исследования: кровь, ЦСЖ, носоглоточная слизь): рост колоний менингококка через 24–48 ч позволяет определить серогруппу возбудителя и его чувствительность к антибактериальным препаратам; молекулярно-генетический метод (ПЦР) (материалы для исследования: ЦСЖ, кровь) — выявление ДНК менингококка с количественным определением бактериальной

нагрузки; реакции непрямой гемагглютинации с менингококковыми эритроцитарными диагностикумами — обнаружение нарастания титра специфических антител при исследовании парных сывороток на первый и 10–12-й дни болезни.

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

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

Принцип работы анализатора основан на том, что присутствующие в пробе крови микроорганизмы начинают метаболизировать питательные среды, выделяя CO₂. Это моделирует свечение, которое абсорбируется флуоресцентным материалом в сенсоре. Фотодетекторы прибора измеряют уровень флуоресценции, соответствующий количеству CO₂, выделяемого микроорганизмами. Цикл тестирования завершается каждые

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

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

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

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

- ▶ 5,0–10,0 мл крови у взрослых; 2,0–5,0 мл — у детей и 1,0–2,0 мл — у новорожденных и детей неонатального периода для бактериологического посева на гемокультуру;
- ▶ 1,0 мл сыворотки крови используют для серологического исследования с целью выявить специфические антитела (реакция непрямой гемагглютинации). Для получения достоверных результатов о нарастании титров антител в реакции непрямой гемагглютинации важно исследовать парные сыворотки, т.е. сыворотки крови, взятые в первые дни болезни, при поступлении больного в стационар и затем на 10–12-й день заболевания;
- ▶ несколько капель крови на предметное стекло для приготовления препарата «толстой капли» крови.

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

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

- ▶ посевы ликвора на первичной чашке с «шоколадным» агаром и в 0,1% полужидком питательном агаре, посев крови на гемокультуру хранят в условиях термостата при 37 °С;
- ▶ нативный ликвор и кровь для серологических исследований хранят в условиях холодильника при +4 °С. В лаборатории нативный ликвор используют только для бактериоскопии, постановки серологических реакций (реакция латекс-агглютинации и др.) и ПЦР (–25...–70 °С). Для бактериологического посева хранившийся в холодильнике нативный ликвор не используют.

Наиболее часто проводят дифференциальную диагностику МИ с одной стороны и лейкоза, гриппа, тромбоцитопенической пурпуры, геморрагического васкулита — с другой. Для **менингококкемии** характерно острое начало болезни с лихорадкой, выраженной интоксикацией, появлением звездчатой геморрагической сыпи, располагающейся несимметрично и не имеющей определенной закономерности по срокам появления. В ряде случаев немалую трудность может представлять дифференциальная диагностика ГФМИ и **тяжелых форм гриппа**. Для обоих заболеваний характерно острое начало с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, в ряде случаев — с геморрагической сыпью. В отличие от ГФМИ, при гриппе сыпь имеет характер точечных петехий, локализуется преимущественно в области лица, шеи и пле-

чевого пояса. В крови — лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ; свертывающая система крови обычно не нарушена (что может наблюдаться и при тяжелой форме ГФМИ — «иммунный паралич»).

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

Геморрагический васкулит чаще развивается вскоре после перенесенной ангины, ОРВИ. Кожный синдром характеризуется появлением мелких кровоизлияний, приподнимающихся над поверхностью кожи, расположенных около суставов (особенно ног), на кистях, стопах, реже — на бедрах, ягодицах, лице, туловище. Как правило отсутствуют кровотечения из носа и полости рта. Характерен суставной синдром, проявляющийся болью в крупных в суставах, преимущественно ног, припухлость суставов; изменение окраски кожи над суставами на красную, затем на синюшную. Возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Изменений со стороны крови обычно не наблюдается.

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

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

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

Контрольные вопросы

1. Какие методы лабораторной диагностики позволяют верифицировать локализованную форму МИ и менингококконосительство?
2. Какой метод бактериологической диагностики МИ является наиболее перспективным?
3. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать МИ в детском возрасте и почему?
4. Какие критерии позволяют дифференцировать геморрагическую сыпь при ГФМИ от геморрагического васкулита?
5. На чем основана дифференциальная диагностика ЦСЖ в первые часы после начала МИ от серозного менингита?