

Семейство *Neisseriaceae*

Род *Neisseria*

Вид *Neisseria meningitidis*

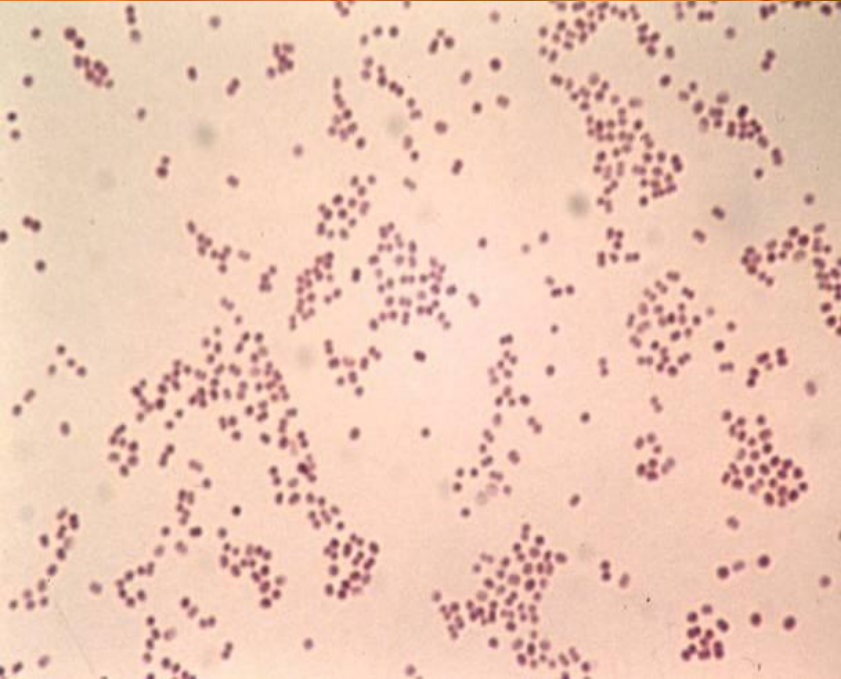
- Эпидемическая обстановка по менингококковой инфекции в последние 5 лет была в целом благополучной.
- В России заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) стабилизировалась на уровне до 2,0-2,3 на 100 тыс. населения.
- В настоящее время существует несколько зон, в которых сохранялось неблагополучие по МИ. В первую очередь, это группа дальневосточных областей, расположенных недалеко от границы с Китаем и Монголией (Хабаровский и Приморский край, Магаданская и Амурская область, Бурятия и др.). Здесь заболеваемость в отдельные годы достигала 6-8 случаев на 100 тыс. населения. Другим регионом со стабильно высокой заболеваемостью, от 3 до 4 на 100 тыс., является север европейской части России - Архангельская и Мурманская области.

- Заболеваемость менингококковой инфекцией в мире по-прежнему определяется, в первую очередь, эпидемиями в странах "**менингитного пояса**": Буркина-Фасо в 2001-2003 гг., Нигере в 2002-2003 гг., Эфиопии в 2001-2002 гг., Бенине в 2001 г., Судане в 1999 г. и других.
- С 2000 г. в Африке наблюдается резкий подъем заболеваемости МИ, вызванной менингококками серогруппы W135, хотя ранее считалось, что эти менингококки ответственны только за спорадические случаи.
- усложняют ситуацию вспышки МИ, вызванной менингококками серогруппы X, в 1997 г. в Нигере и в 2000 г. в Гане (нет вакцины).

Морфология



- Менингококки часто присутствуют в носоглотке, не вызывая патологических явлений, но могут стать причиной развития воспалительных процессов
- Это аэробные грамотрицательные диплококки, окруженные капсулой,
- имеют фимбрии,
- неподвижны



Neisseria meningitidis

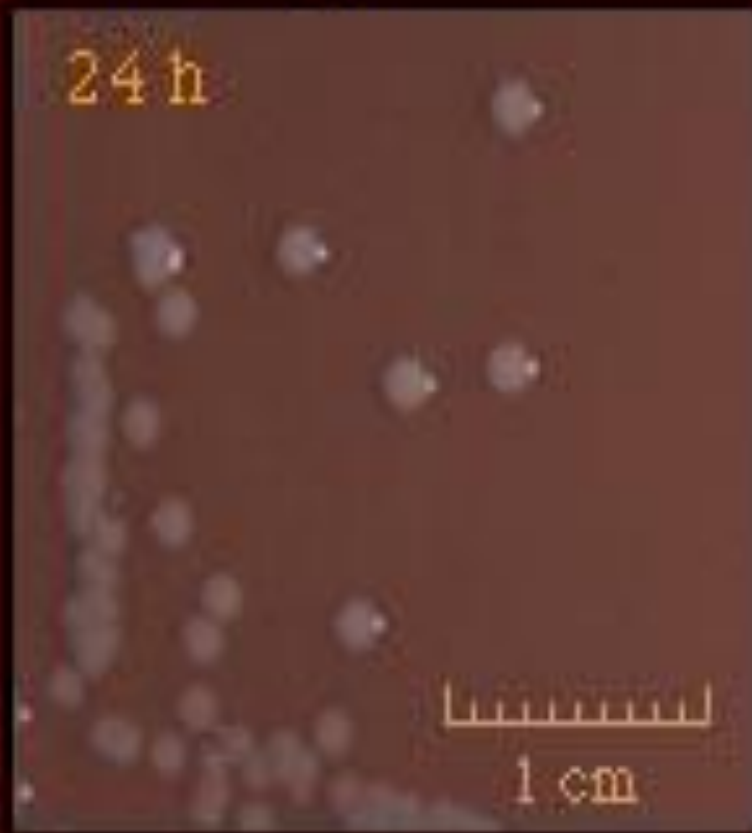
- Облигатные аэробы (цитохромоксидаза позитивны), капнофилы
- Биохимически малоактивны
- Растут на обогащенных питательных средах: кровяной агар (на кровяном агаре не дают гемолиза), шоколадный агар
- **5% CO₂** стимулирует их рост.
- .



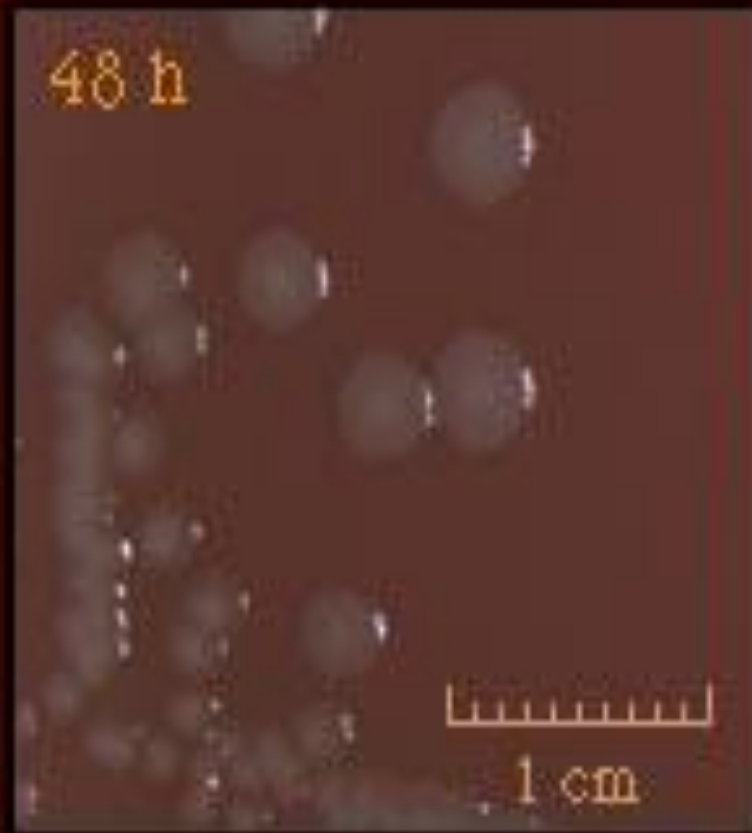
N. Meningitidis рост на
шоколадном агаре

N. meningitidis

24 h



48 h



N. meningitidis рост на шоколадном агаре

Резистентность

- ❑ Мало устойчивы к внешним воздействиям.
- ❑ Прямые солнечные лучи, температура ниже 22°, высушивание, действие дезинфицирующих средств приводят к его быстрой гибели



Антигены

- ❑ По специфичности капсульных полисахаридов (капсульный антиген) выделяют 13 серогрупп
- ❑ Иммуниетет стойкий, группоспецифический
- ❑ Наиболее часто менингококковую инфекцию вызывают представители серогрупп А, В, С, Х, Y и W-135
- ❑ Ведущее значение в эпидемическом подъеме заболеваемости принадлежит менингококкам серогруппы А.

Факторы патогенности

- **Адгезивность** – фимбрии и белки наружной мембраны
- *Белки наружной мембраны* - участвуют в адгезии, способствуют проникновению менингококка внутрь клетки и участвуют в обменных процессах между паразитом и клеткой хозяина (метаболизм железа, меди, цинка и т.д.).
- **Колонизации** менингококка на слизистой оболочке способствуют факторы микробного антагонизма: бактериоцины, оксидаза и каталаза.
- **Антифагоцитарные факторы** – полисахаридная капсула
- **Ферменты инвазии**: гиалуронидаза, протеазы (инактивируют sIgA – фактор местного иммунитета), нейраминидаза, фибринолизин
- **Основной токсин – эндотоксин – ЛПС наружной мембраны клеточной стенки** (пирогенный, провоспалительный, более высокотоксичен, чем ЛПС энтеробактерий)

Иммунитет

- ❑ Капсульные полисахариды вызывают Т-независимый иммунный ответ; даже после презентации антигенпрезентирующие клетки напрямую взаимодействуют с В-лимфоцитами
- ❑ Как результат, не образуются клетки памяти; основная роль в защите принадлежит антителам
- ❑ Образующиеся иммуноглобулины группоспецифичны
- ❑ Помимо циркулирующих иммуноглобулинов, большую роль в иммунном ответе играют секреторные IgA, система комплемента и фагоцитоз

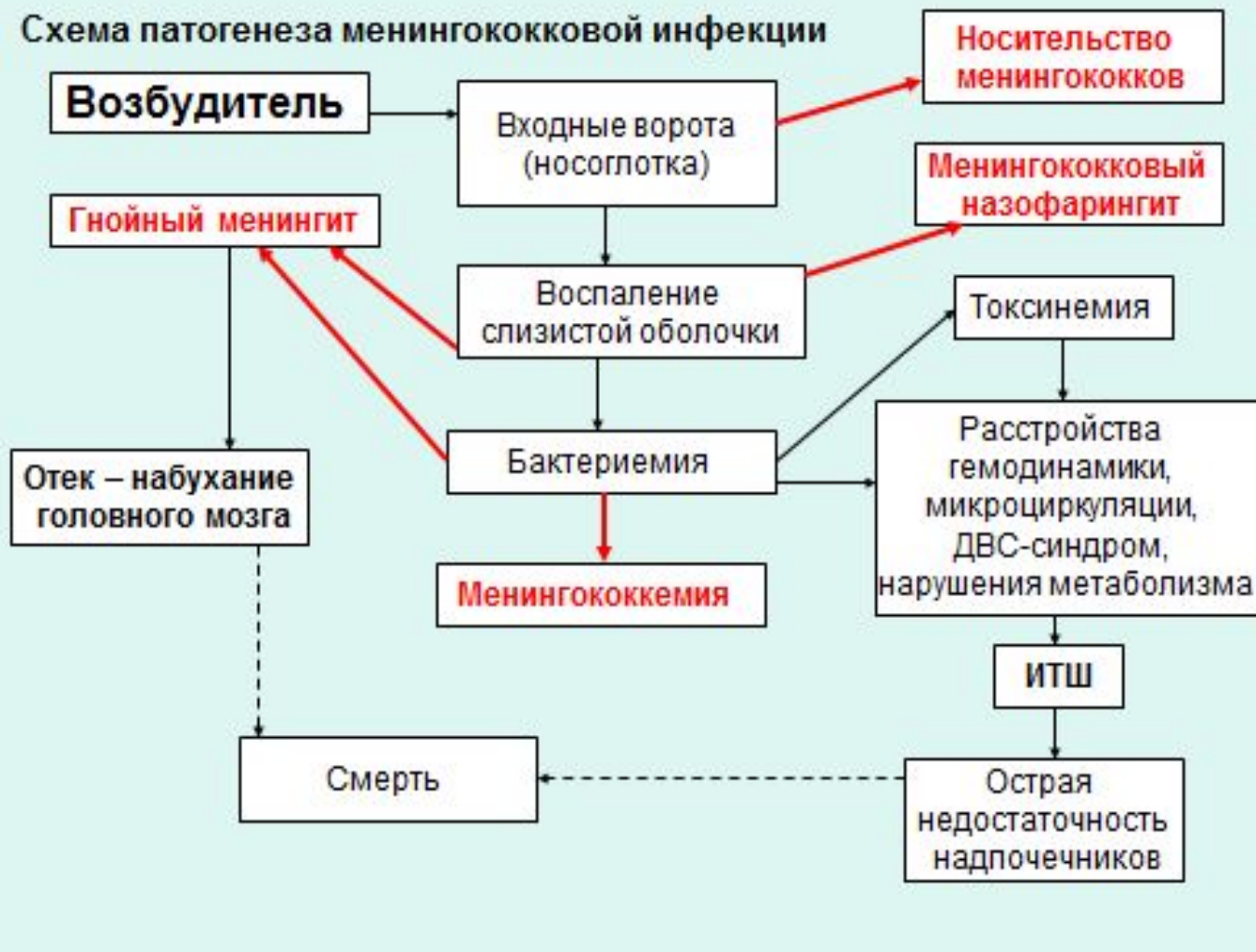
Патогенез

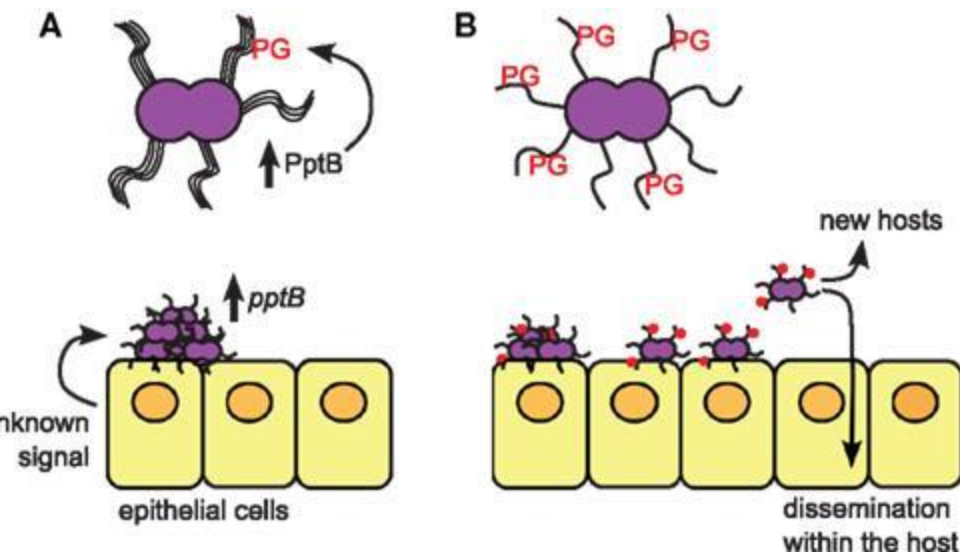
- Развитие менингококкового инфекционного процесса представлено тремя основными этапами:
 - 1) колонизация входных ворот — слизистой оболочки ротоглотки;
 - 2) инвазия возбудителя сквозь эпителий в подслизистый слой и возникновение местного воспалительного процесса
 - 3) проникновение в кровь, генерализация процесса, включая преодоление гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и эндотоксемия как следствие размножения бактерий и накопления эндотоксина.
- На каждом этапе возбудитель использует различные "орудия нападения", т. е. факторы патогенности.

Патогенез

- Возбудитель обладает тропизмом к слизистой оболочке носоглотки, на которой при определенных условиях размножается и выделяется с носоглоточной слизью во внешнюю среду, что соответствует наиболее частой форме инфекции - менингококконосителю.
- При снижении активности местного иммунитета, нарушении микробиотоза менингококк может внедриться вглубь слизистой оболочки, вызывая воспаление и симптомы назофарингита.
- Лишь у 5% больных назофарингитом менингококк, преодолевая местные барьеры, проникает в сосуды подслизистого слоя, а затем распространяется гематогенным путем.
- Гематогенная диссеминация возбудителя обуславливает развитие генерализованных форм инфекции.
- В крови менингококки активно размножаются.
- При гибели бактерий высвобождается эндотоксин, сходный по биохимическим и биологическим свойствам с эндотоксином кишечных бактерий: вызывает гипотензию и сосудистый коллапс, повреждение эндотелия сосудов, в результате чего образуются кровоизлияния во внутренних органах, сыпь; вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбозы

Схема патогенеза менингококковой инфекции





Роль PptB (пилин фосфотрансфераза B – фермент, модифицирующий пили) **в диссеминации менингококков**

(А) микроколонии менингококков на поверхности эпителия после контакта с клетками хозяина индуцируют экспрессию PptB, что сопровождается включением фосфолипидов (PG) в субъединицы пилей.

(В) Бактерии с PG-модифицированными пиллями теряют агрегативные свойства и отделяются от микроколонии. Свободные бактерии могут перемещаться в другие участки организма того же хозяина или передаваться новому хозяину.

Клинические проявления

- **Локализованные формы:**
 - ❖ Субклиническая форма инфекции носоглотки
 - ❖ Менингококковый назофарингит – местный воспалительный процесс с умеренными клиническими проявлениями



Клинические проявления

- *Генерализованные формы:*
 - ❖ Менингококкемия
 - ❖ Молниеносная менингококкемия – менингококкемия с явлениями сосудодвигательного коллапса и шока, часто заканчивается летально за несколько часов
 - ❖ Хроническая менингококкемия
 - ❖ Менингит - Проникая через гемато-энцефалический барьер менингококки внедряются в субарахноидальное пространство, вызывая серозно-гнойное (или гнойное) воспаление мягких оболочек мозга – менингит

Клинические проявления

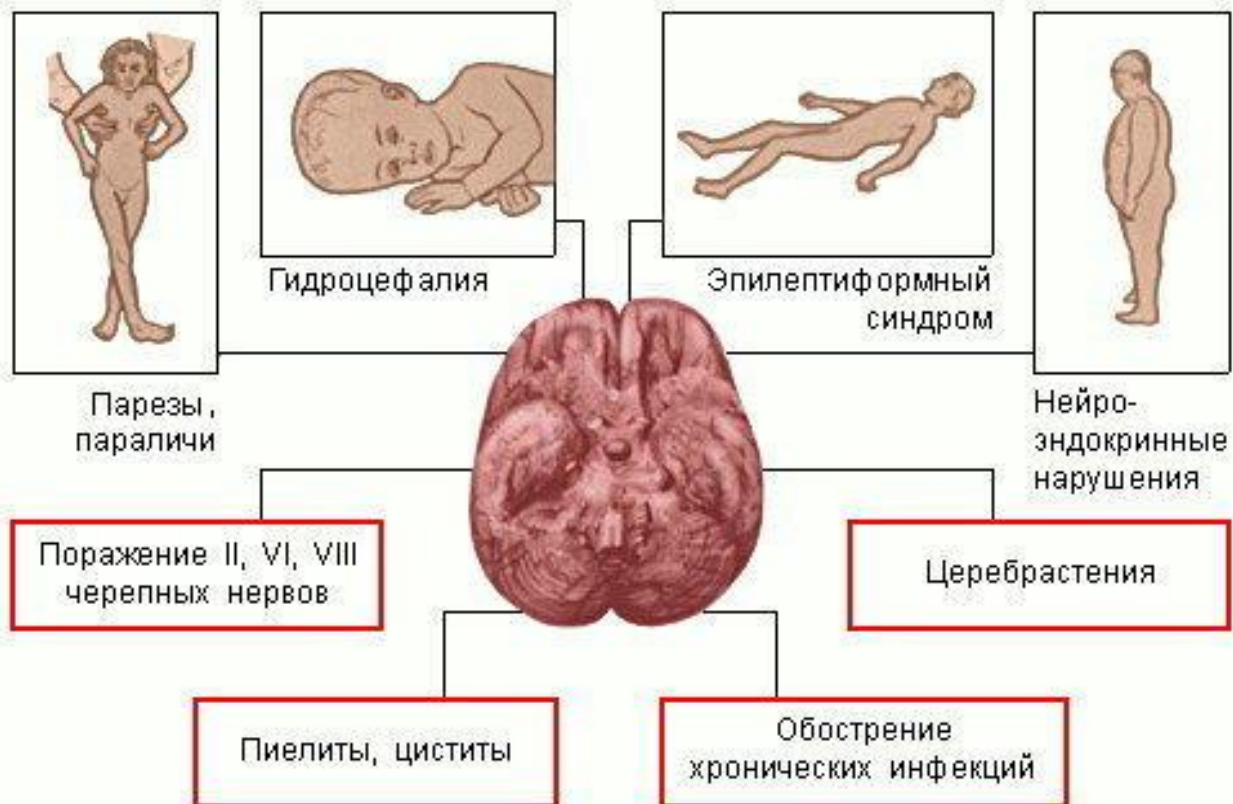
- *Генерализованные формы: (продолжение)*
- ❖ Менингоэнцефалит – сочетанное воспаление оболочек и вещества головного мозга
- ❖ Смешанная форма (менингококкемия плюс менингит)

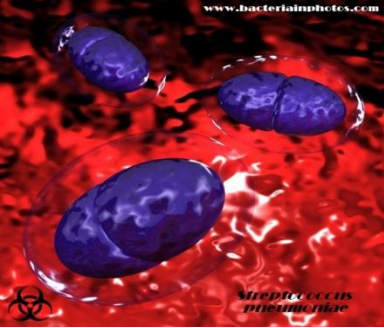
Менингококковый сепсис



119
Менингококковый менингит. Характерная поза больного.

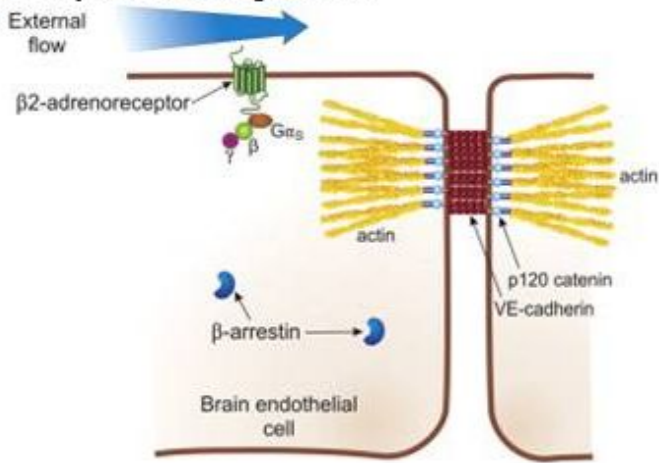
Осложнения менингококкового менингита



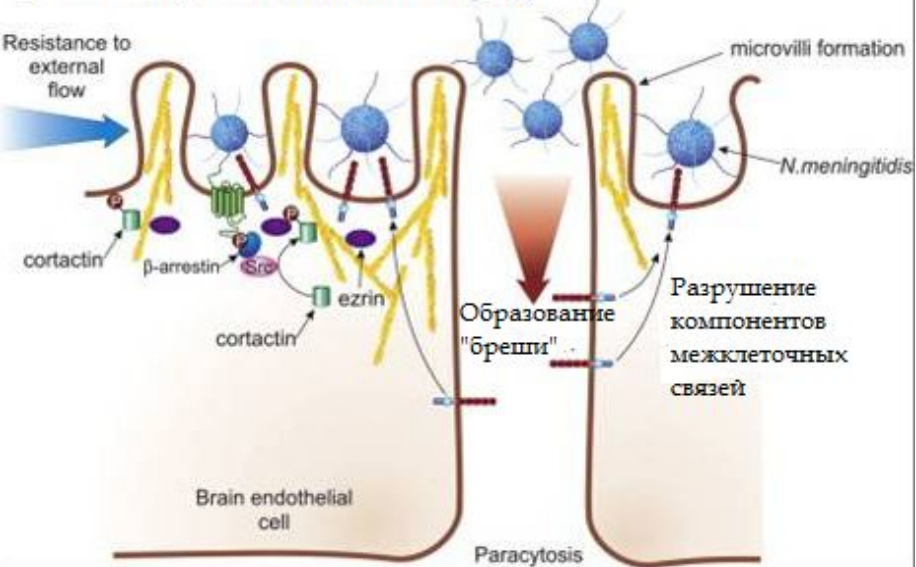


- ❑ Не все бактерии могут пересекать ГЭБ
- ❑ Большинство бактерий, способные пересекать ГЭБ, являются внеклеточными **комменсалами носоглотки** (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*) **или ЖКТ** (*Escherichia coli* and *Streptococcus agalactiae*).
- ❑ В большинстве случаев бактериальный менингит развивается как результат гематогенного распространения.
- ❑ Экспериментальные данные указывают на то, что лимитирующим фактором для пересечения ГЭБ является количество патогена в крови.
- ❑ Ряд признаков указывает на то, что бактерии регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера.

А В отсутствие инфекции



В После адгезии *Neisseria meningitidis*



- ❑ Пневмококк, менингококк и палочка инфлюэнцы могут попадать из крови в ткань головного мозга, пройдя через гематоэнцефалический барьер при помощи ламининовых рецепторов, расположенных на мембранах клеток внутренней поверхности микрососудов мозга.
- ❑ Сначала бактерии прикрепляются к данным рецепторам при помощи мембранного фосфорилхолина, после чего проникают через сосудистую стенку

Ламинин-гликопротеид- активно участвует в межклеточных взаимодействиях, а также в организации структуры сосудистой стенки и её компонентов (коллагена, эластина и других). Всё это позволяет причислить ламинин к важнейшим составляющим гематоэнцефалического барьера.

Эпидемиология

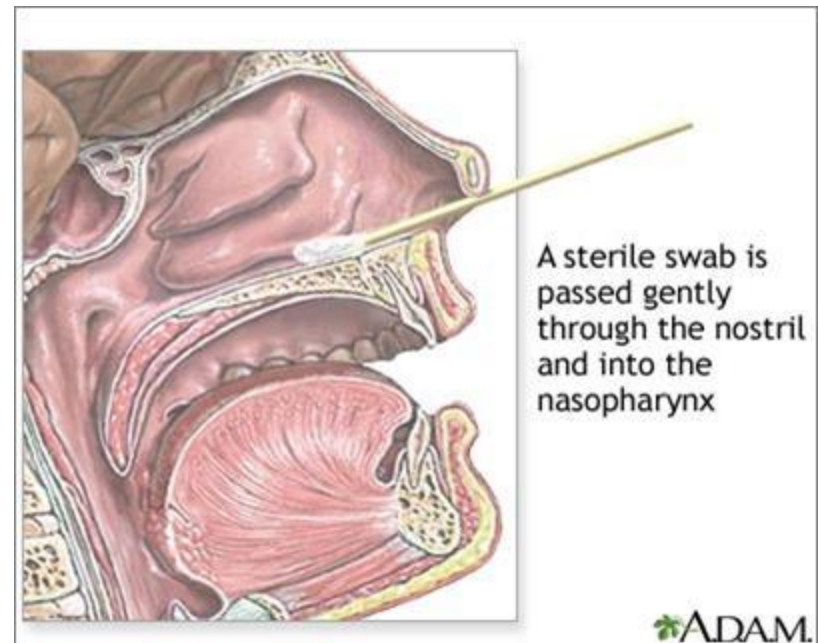
- Антропоноз
- Природный резервуар менингококков - слизистая оболочка носоглотки человека.
- Менингококки паразитируют как на поверхности слизистой оболочки, так и внутри эпителиоцитов.
- Источник инфекции в очагах распространения – бактерионосители
- Механизм передачи- воздушно-капельный
- Наиболее высока заболеваемость среди детей от 6 мес.до 1 года
- Развитие болезни зависит главным образом от иммунологического статуса и вирулентности штамма
- Менингококковый менингит встречается в основном у детей в возрасте 6 мес. – 10лет
- Существует корреляция между восприимчивостью к менингококковому заболеванию и отсутствием антител
- У большинства взрослых антитела к менингококкам обнаруживаются, что может быть следствием естественной иммунизации при бессимптомном носительстве

Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции

Материал для исследования

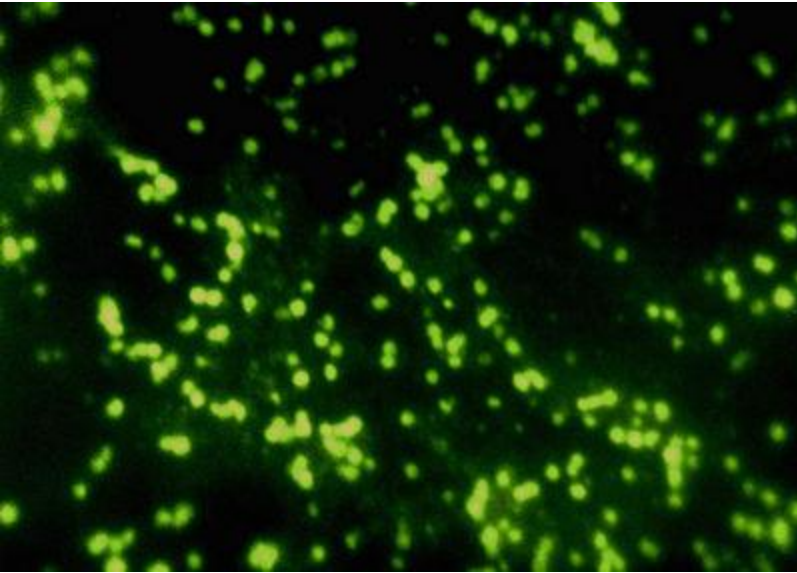
- Клинический материал - ликвор, кровь, слизь из носоглотки. При спинномозговой пункции ликвор вытекает струей и обычно мутный. Пробы хранят не более 2-3 час до исследования

Взятие мазка (nasopharynx)

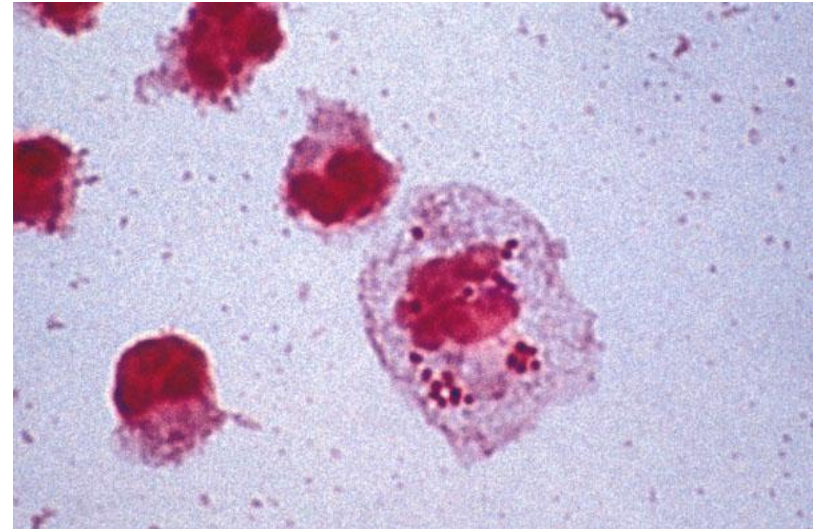


Экспресс - методы

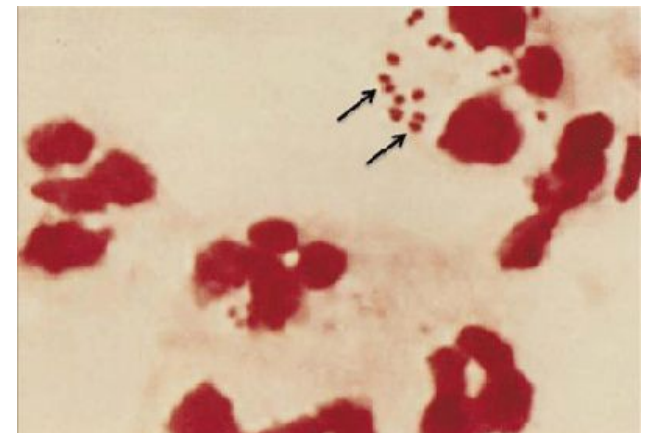
- Иммунофлуоресцентный прямой



- Бактериоскопический (микроскопия мазка из мутного ликвора, вытекающего под давлением по Граму)



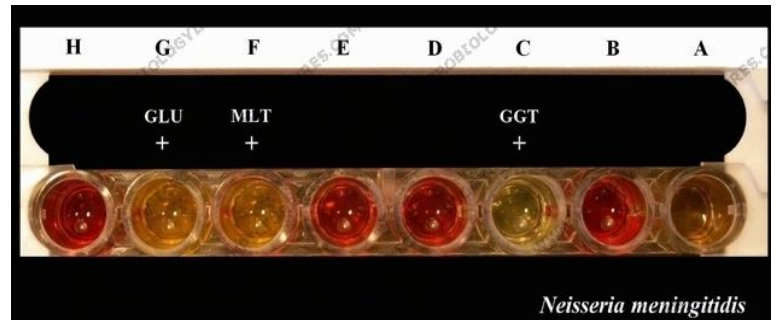
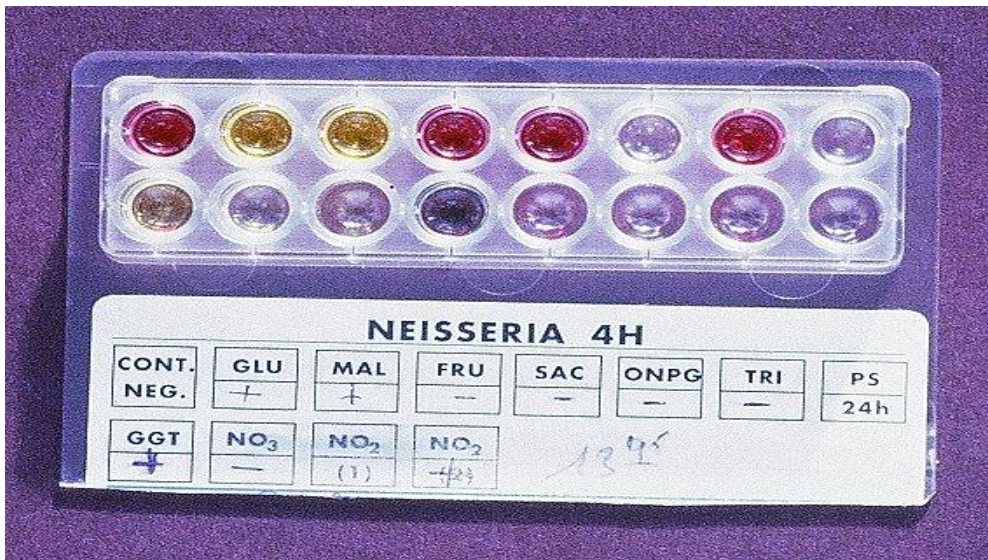
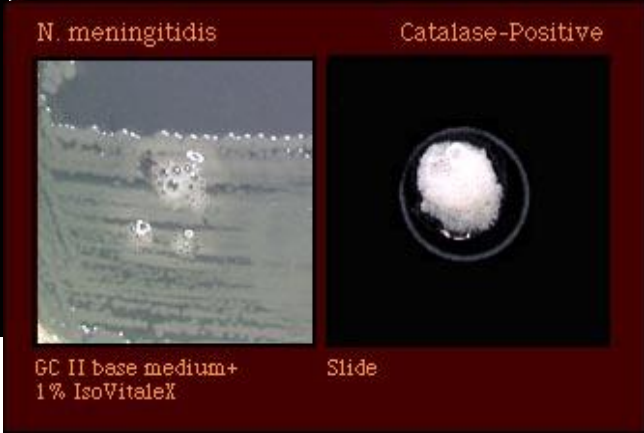
Менингококки
располагаются
внутри
нейтрофилов



1. Бактериологический метод

Цель бактериологического метода диагностики – выделение и идентификация возбудителя из слизи носоглотки, ликвора, крови

- 1-этап – посев исследуемого материала на плотные питательные среды для получения изолированных колоний - кровяной агар, сывороточные среды, асцит агар. Инкубируют при 37°C, 24-48 час., в атмосфере содержащей 5-10% углекислого газа.
- 2-этап- изучение выросших колоний (макроскопическое и микроскопическое) и пересев на скошенный сывороточный агар для получения чистой культуры (после суточной инкубации образуются голубоватые колонии с ровными краями и гладкой поверхностью)
- 3-этап-идентификация возбудителя по биохимическим, антигенным свойствам



Серологический метод диагностики

- **Антигены** возбудителя выявляют с помощью иммунных сывороток или выявляют антитела в сыворотке пациента, применяя реакцию иммунофлюоресценции (ИФ), иммуноферментный анализ (ИФА)
- Встречный иммуноэлектрофорез и иммунодиффузию в агаре используют для выявления менингококковых **антигенов в ликворе**

Лечение

- Антибиотикотерапия: препарат выбора – пенициллин G, ампициллин и цефалоспорины 3 поколения

Антибиотики, рекомендованные для эмпирической терапии гнойных менингитов

Возраст больных	Наиболее возможные патогены	Рекомендуемый антибиотик
От 0 до 4 недель	<i>Str. agalacticae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>St. aureus</i> <i>L. monocytogenes</i>	Ампициллин + цефотаксим ± аминогликозид
От 4 недель до 3 месяцев	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> * <i>N. meningitidis</i> **	Ампициллин + цефалоспорин III поколения (цефотаксим, цефтриаксон)
От 4 месяцев до 18 лет	<i>N. meningitidis</i> ** <i>S. pneumoniae</i> * <i>H. influenzae</i>	Цефалоспорин III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), либо бензилпенициллин
С травмой головы, нейрохирургическими операциями, цереброспинальное шунтирование, нозокомиальные, отогенные менингиты	<i>St. aureus</i> <i>Str. pneumoniae</i> * <i>Enterococcus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ванкомицин + цефтазидим

* У больных с тяжелой аллергией на в-лактамы антибиотики в анамнезе, ванкомицин должен быть использован как эмпирическая терапия при подозрении на пневмококковый менингит, а хлорамфеникол – при подозрении на менингококковый менингит.

Специфическая профилактика

- Химические менингококковые вакцины содержат капсульные полисахариды

МЕНИНГО А+С для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А и С содержит очищенные лиофилизированные полисахариды *N. meningitidis* серогрупп А и С, длительность иммунитета составляет 3-5 лет.

Полисахаридная вакцина против менингококковой инфекции групп А



Вакцина Mencevax ACWY - это лиофилизированный препарат очищенных полисахаридов *N. meningitidis* серогрупп А, С, W135 и Y.



<http://volgamci.tiu.ru>