

Семейство *Neisseriaceae*

Род *Neisseria*

Вид *Neisseria meningitidis*

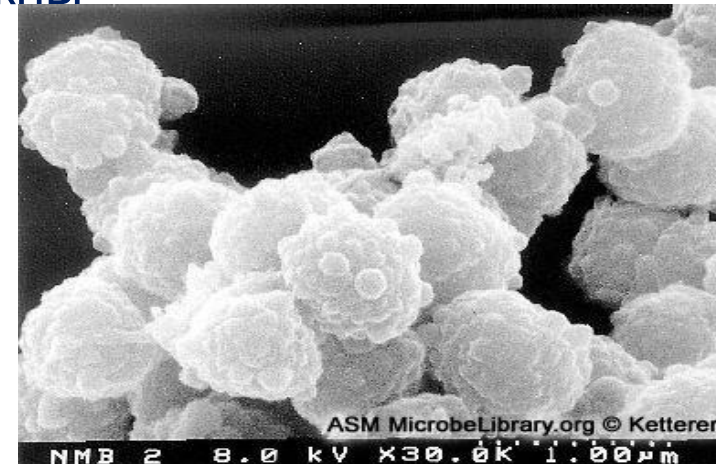
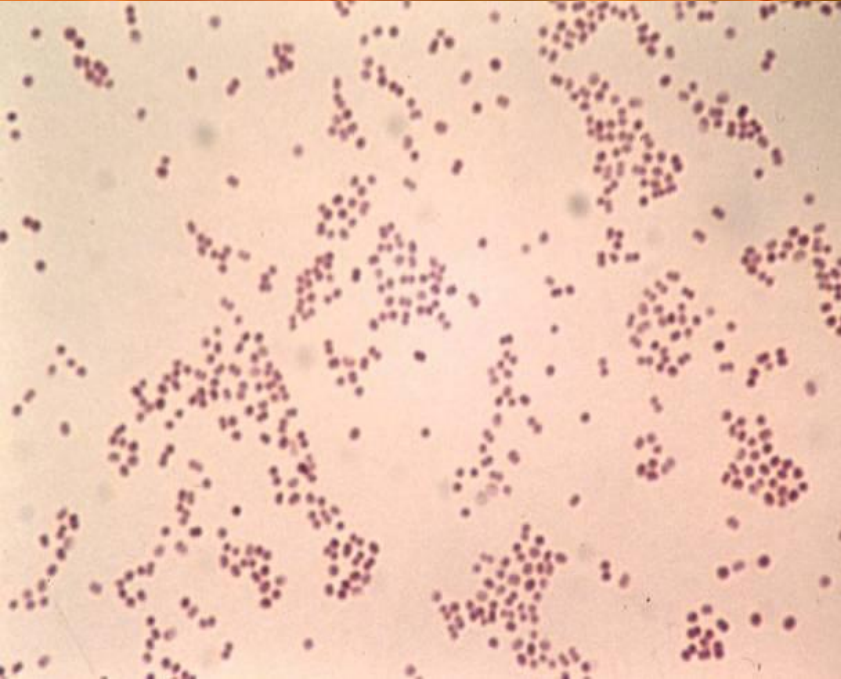
- Эпидемическая обстановка по менингококковой инфекции в последние 5 лет была в целом благополучной.
- В России заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) стабилизировалась на уровне до 2,0-2,3 на 100 тыс. населения.
- В настоящее время существует несколько зон, в которых 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

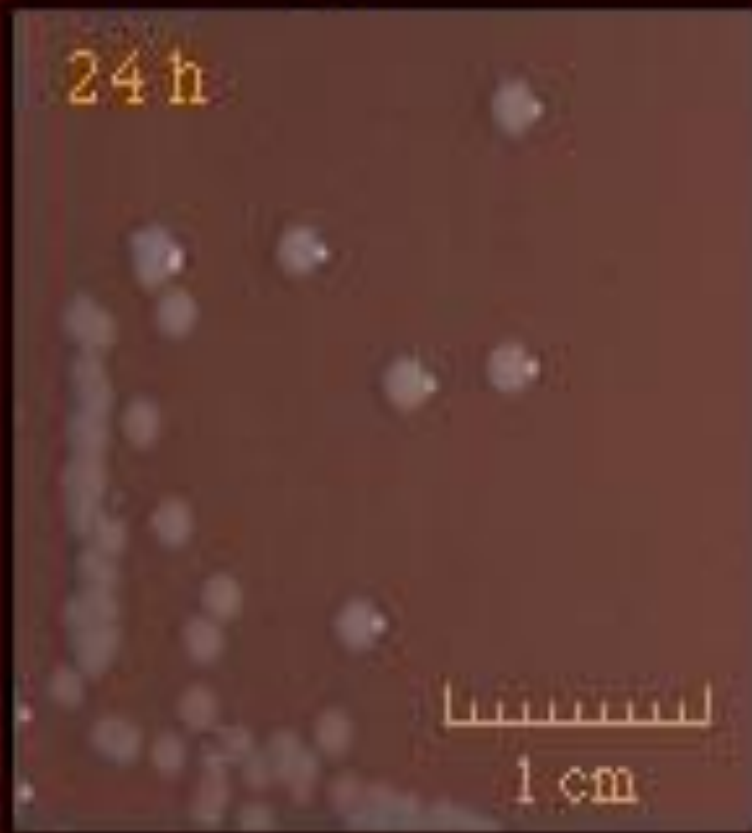
- Облигатные аэробы (цитохромоксидаза позитивны), капнофилы
- Биохимически малоактивны
- Растут на обогащенных питательных средах: кровяной агар (на кровяном агаре не дают гемолиза), шоколадный агар
- **5% CO<sub>2</sub>** стимулирует их рост.
- .



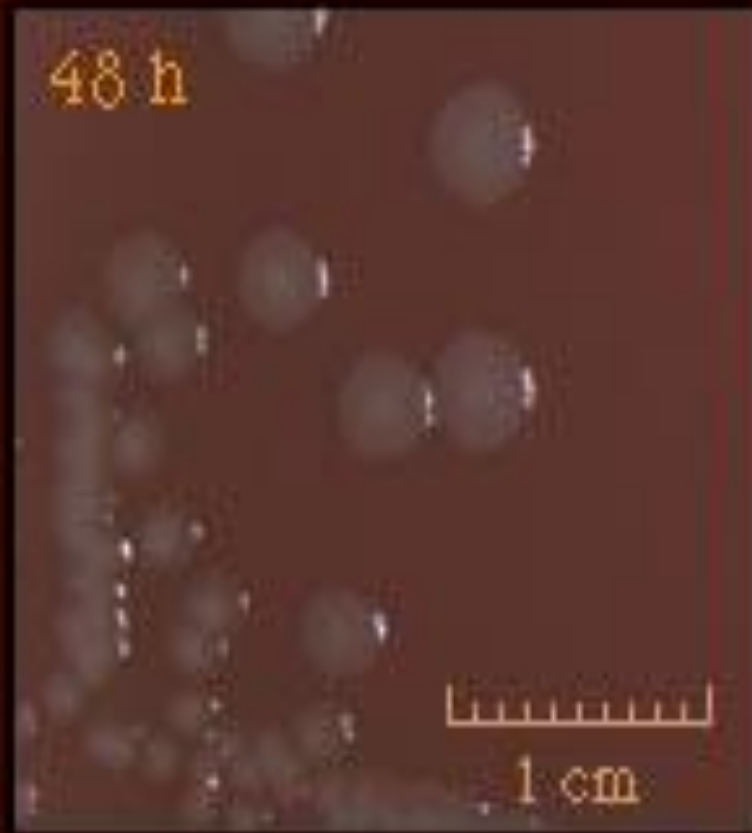
N. Meningitidis рост на  
шоколадном агаре

*N. meningitidis*

24 h



48 h



*N. meningitidis* рост на шоколадном агаре

# Резистентность

- ❑ Мало устойчивы к внешним воздействиям.
- ❑ Прямые солнечные лучи, температура ниже  $22^{\circ}$ , высыхание, 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

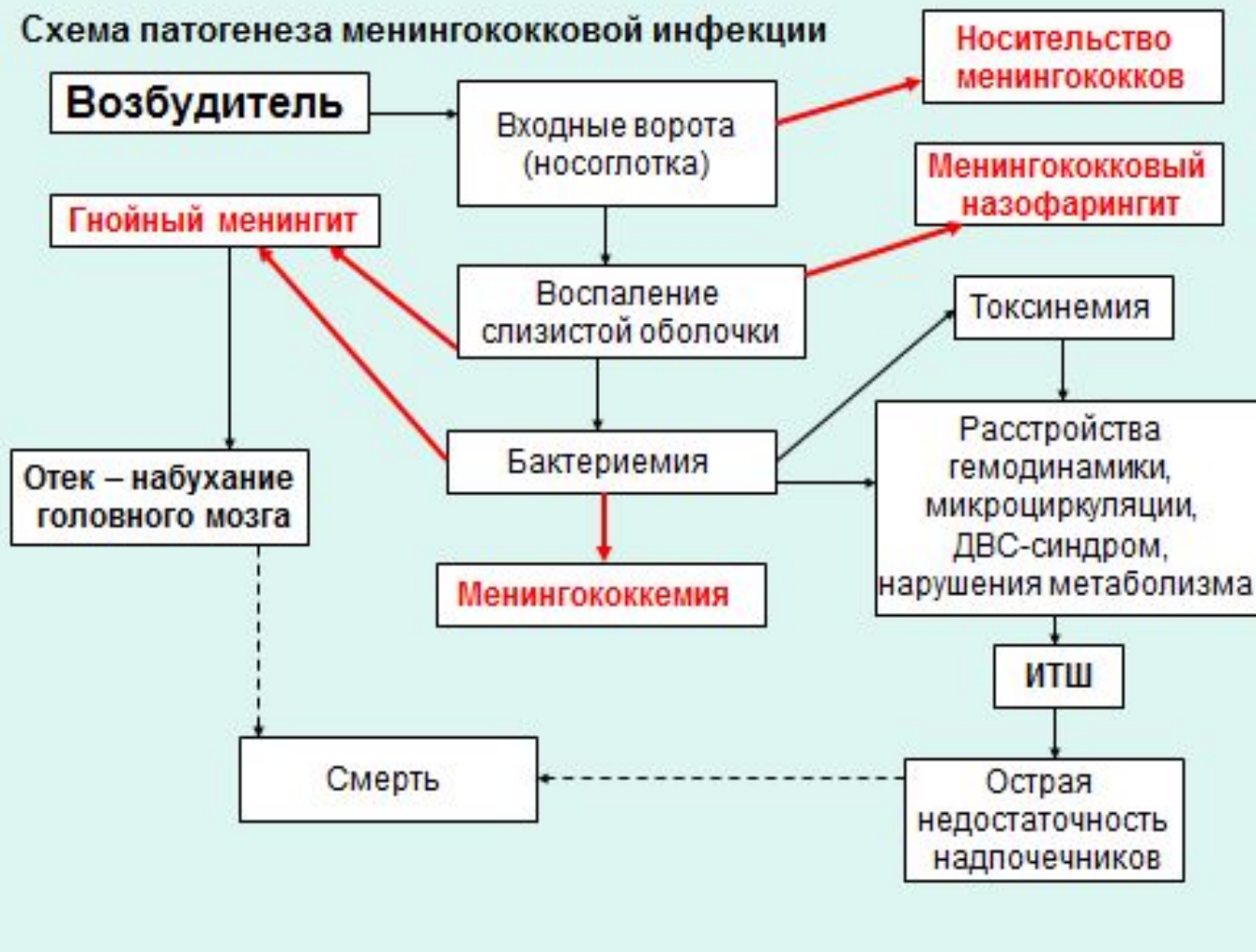
# Патогенез

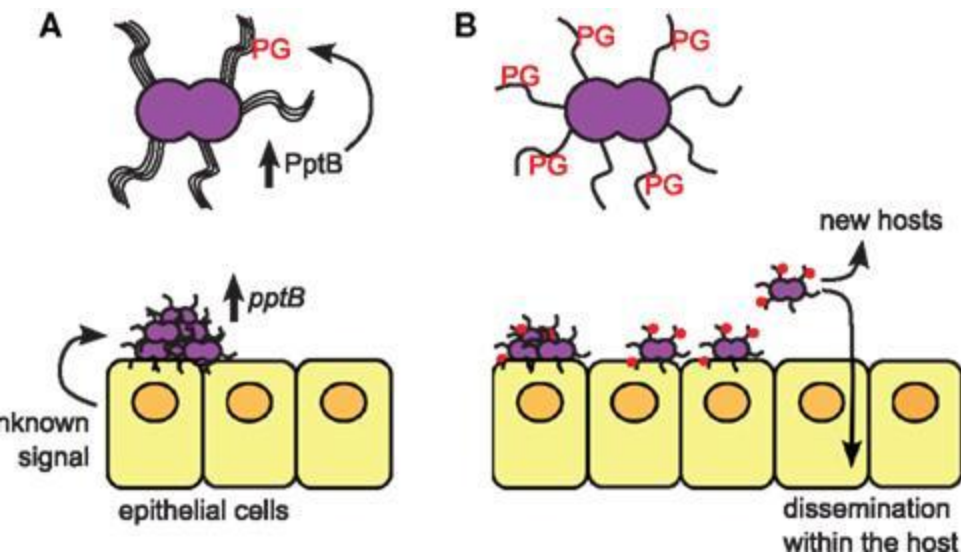
- Развитие менингококкового инфекционного процесса представлено тремя основными этапами:
  - 1) колонизация входных ворот — слизистой оболочки ротоглотки;
  - 2) инвазия возбудителя сквозь эпителий в подслизистый слой и возникновение местного воспалительного процесса
  - 3) проникновение в кровь, генерализация 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 - менингококконосительству.
- При снижении активности местного иммунитета, нарушении микробиоценоза 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

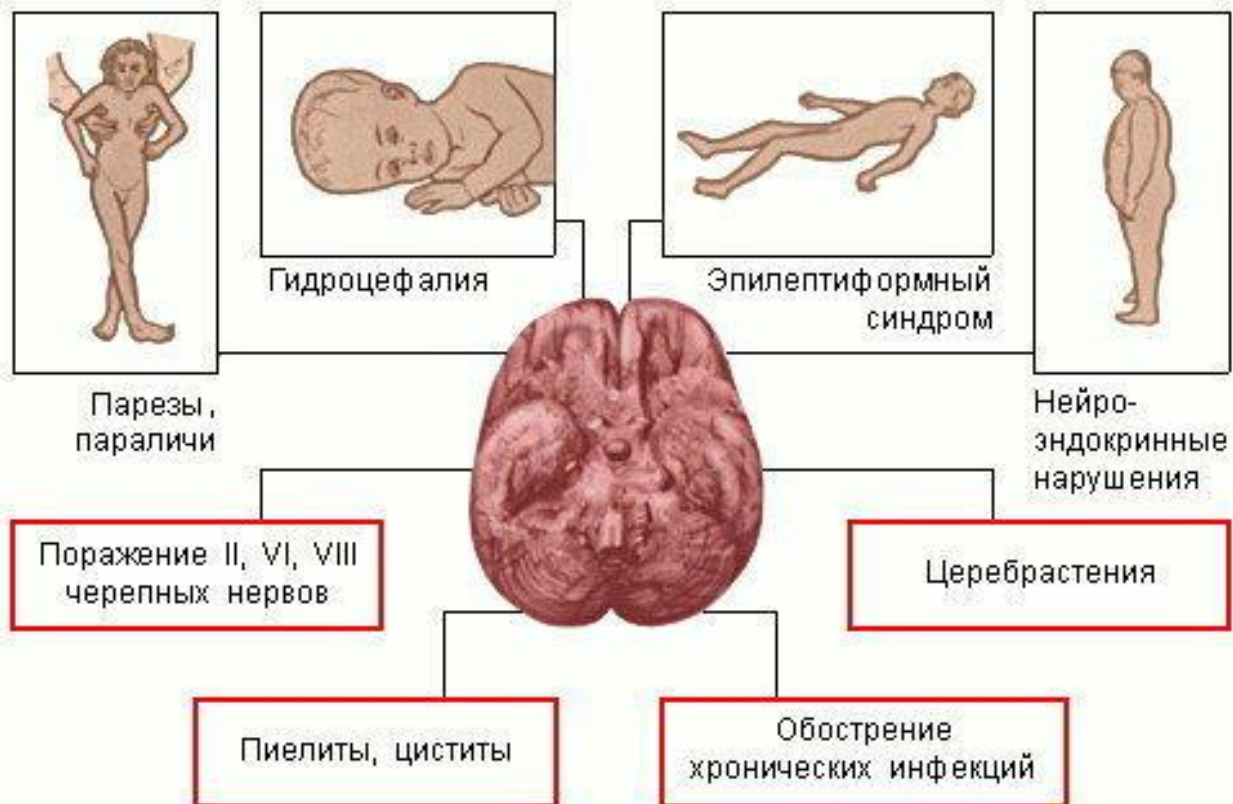
- *Генерализованные формы: (продолжение)*
- ❖ Менингоэнцефалит – сочетанное воспаление оболочек и вещества головного мозга
- ❖ Смешанная форма (менингококкемия плюс менингит)

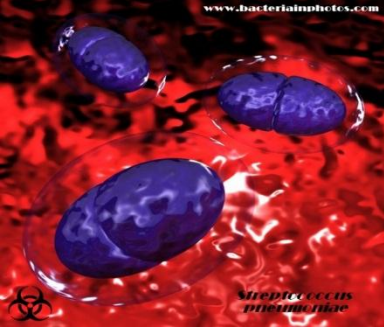
## Менингококковый сепсис



119  
Менингококковый менингит. Характерная поза больного.

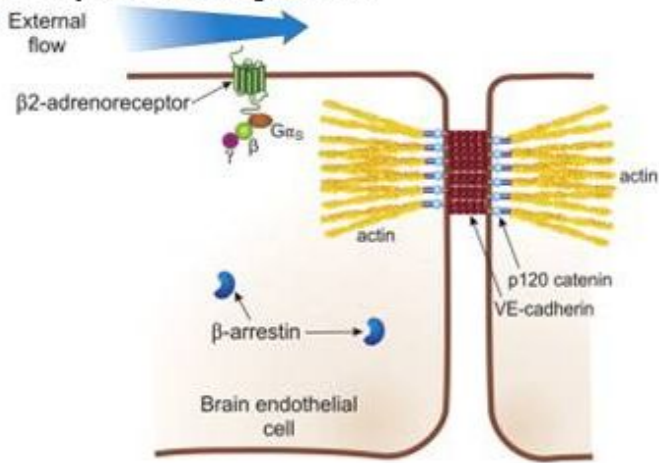
## Осложнения менингококкового менингита



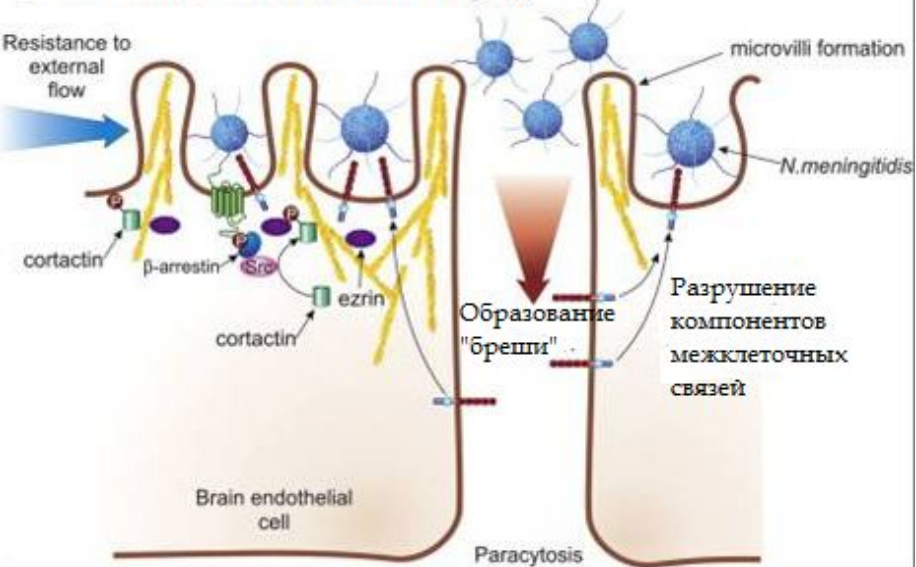


- ❑ Не все бактерии могут пересекать ГЭБ
- ❑ Большинство бактерий, способные пересекать ГЭБ, являются внеклеточными **комменсалами носоглотки** (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*) **или ЖКТ** (*Escherichia coli* and *Streptococcus agalactiae*).
- ❑ В большинстве 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

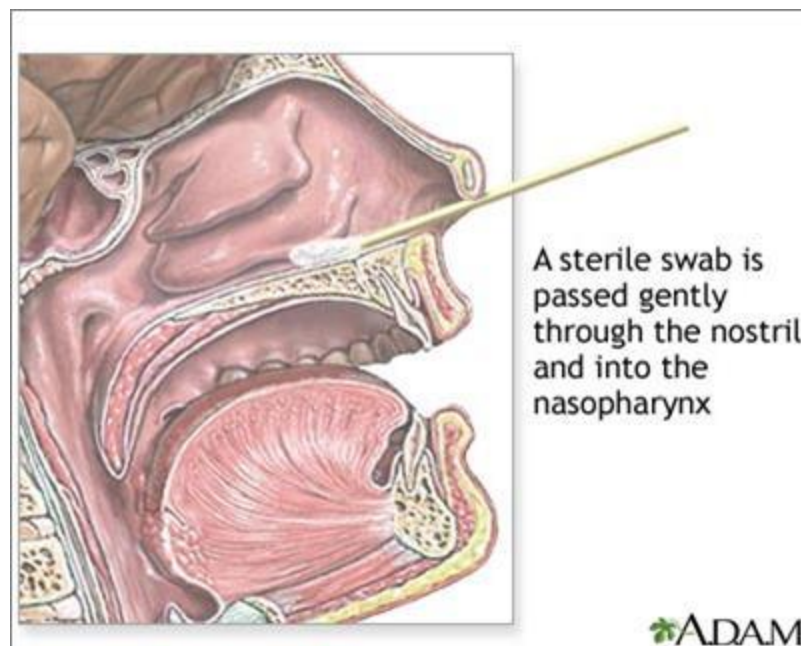
- Антропоноз
- Природный резервуар менингококков - слизистая оболочка носоглотки человека.
- Менингококки паразитируют как на поверхности слизистой оболочки, так и внутри эпителиоцитов.
- Источник инфекции в очагах распространения – бактерионосители
- Механизм передачи- воздушно-капельный
- Наиболее 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

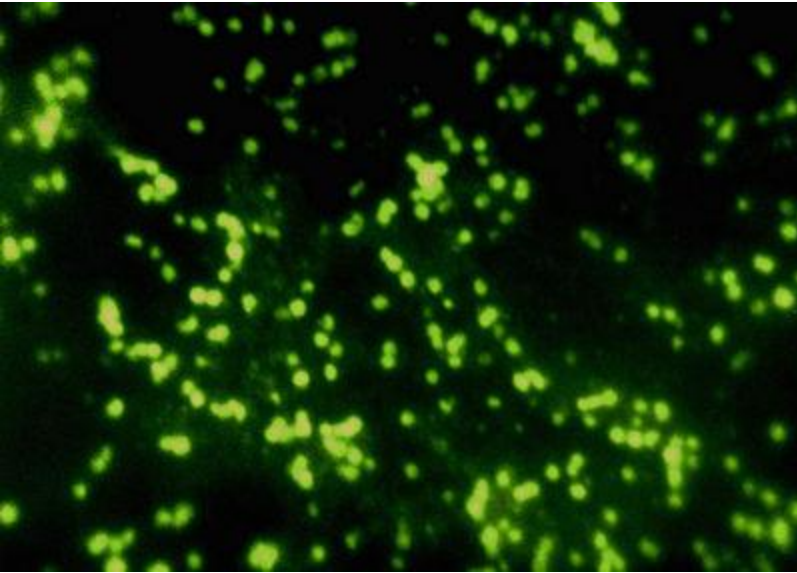
- Клинический материал - ликвор, кровь, слизь из носоглотки. При спинномозговой пункции ликвор вытекает струей и обычно мутный. Пробы хранят не более 2-3 час до исследования

Взятие мазка (nasopharynx)

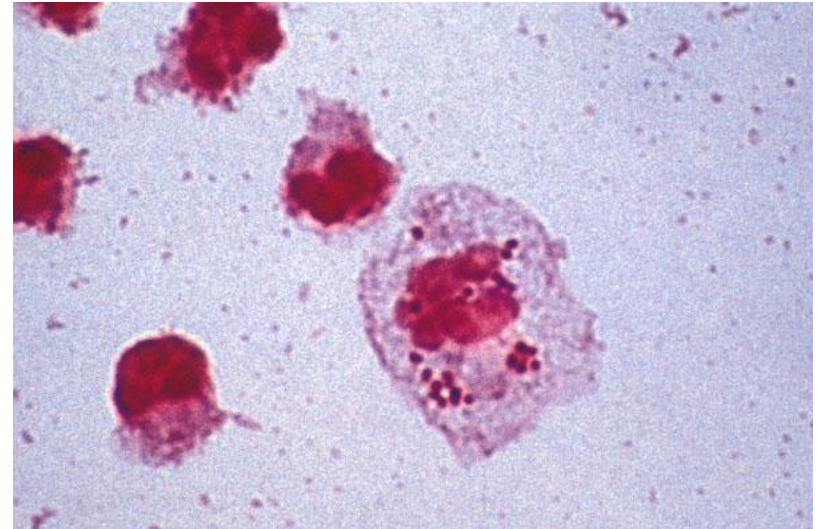


# Экспресс - методы

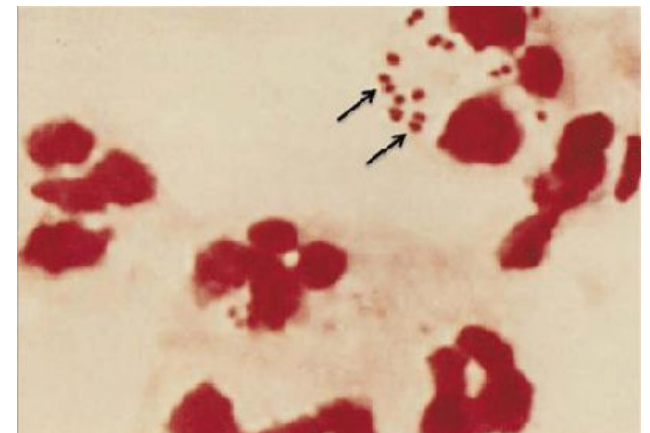
- Иммунофлуоресцентный прямой



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



Менингококки  
располагаются  
внутри  
нейтрофилов




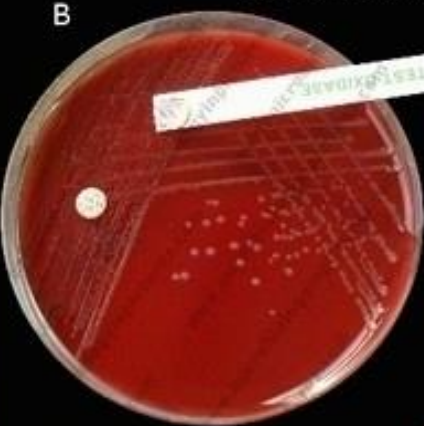
# 1. Бактериологический метод

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





**A** 

**B** 

sheep blood agar, 37°C, 24 hours, 5% CO<sub>2</sub>

**C** 

**D** 

**E** 

C,D,E - blood agar with supplement (better growth)

**GRAM NEGATIVE DIPLOCOCCI**

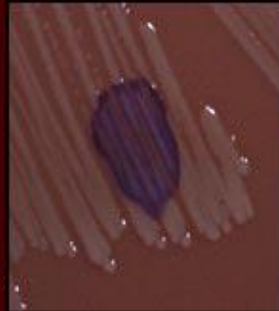
**OXIDASE TEST POSITIVE**


**VANCOMYCIN RESISTANT**

*Neisseria meningitidis*

©


*N. meningitidis*: Oxidase-positive





*N. meningitidis* Catalase-Positive





GC II base medium+ 1% IsoVitaleX

Slide

**NEISSERIA 4H**

|            |                   |                     |                      |       |        |       |        |
|------------|-------------------|---------------------|----------------------|-------|--------|-------|--------|
| CONT. NEG. | GLU +             | MAL +               | FRU --               | SAC - | ONPG - | TRI - | PS 24h |
| GGT +      | NO <sub>3</sub> - | NO <sub>2</sub> (1) | NO <sub>2</sub> -/23 | 1395  |        |       |        |

|   |       |       |   |   |       |   |   |
|---|-------|-------|---|---|-------|---|---|
| H | G     | F     | E | D | C     | B | A |
|   | GLU + | MLT + |   |   | GGT + |   |   |
|   |       |       |   |   |       |   |   |

*Neisseria meningitidis*

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

