

Е. Н. Сергиенко

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОГО СЕПСИСА (МЕНИНГОКОКЦЕМИИ) У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Менингококковая инфекция представляет собой глобальную проблему здравоохранения во всем мире, что обусловлено высокими показателями летальности, трудностями ранней диагностики в связи с неспецифичностью начальных проявлений заболевания, непредсказуемостью течения. Инвазивные формы инфекции регистрируются преимущественно у детей первых пяти лет жизни, что еще больше актуализирует это заболевание. Последние десятилетия в Республике Беларусь отмечается неуклонное снижение показателей заболеваемости, но учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции (эпидемиологические подъемы и спады с периодичностью 10–20 лет), то специалисты осознают возможные масштабы проблемы в ближайшие годы. В статье представлены результаты анализа (за последние 20 лет) структуры инвазивных форм менингококковой инфекции и клинико-лабораторные особенности менингококкового сепсиса у детей по данным УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, сепсис, инвазивные формы, дети.

E. N. Serhiyenka

MODERN FEATURES OF MENINGOCOCCAL SEPSIS (MENINGOCOCEMIA) IN CHILDREN

Meningococcal infection is a global health problem worldwide, which is caused by high mortality rates, difficulties in early diagnosis due to the nonspecific nature of the initial manifestations of the disease, and the unpredictability of the course. Invasive forms of infection are registered mainly in children of the first five years of life, which further actualizes this disease. In recent decades, the Republic of Belarus has seen a steady decline in morbidity rates, but given the epidemiological features of meningococcal infection (epidemiological ups and downs with a frequency of 10–20 years), experts are aware of the possible scale of the problem in the coming years. The article presents the results of the analysis (for the last 20 years) structures of invasive forms of meningococcal infection and clinical and laboratory features of meningococcal sepsis in children according to the data of the «City Children's Infectious Clinical Hospital» of Minsk.

Key words: meningococcal infection, sepsis, invasive forms, children.

Менингококковая инфекция представляет собой инфекционное заболевание, протекающее как в виде локализованных, так и генерализованных форм, которые характеризуются внезапным началом с неспецифическими клиническими симптомами, что усложняет раннюю диагностику, и непредсказуемым течением. Несмотря на то, что менингококковая инфекция является достаточно редкой патологией, это глобальная проблема, так как это самая частая причина смерти детей в Европейском регионе.

Летальность от генерализованных форм менингококковой инфекции в среднем достигает 10–15 %, а от фульминантных форм – около 30 %. Кроме того, до 30 % пациентов имеют осложнения и последствия после перенесенного заболевания [1, 2]. Во всем мире ежегодно менингококковой инфекцией болеют

от 500 000 до 1 500 000 человек. Часто летальный исход наступает в первые 24 часа от появления первых неспецифических симптомов заболевания [3–5]. Существующая зависимость между ранней диагностикой заболевания, распознаванием жизнеугрожающих состояний, адекватной стартовой терапией на догоспитальном и госпитальном этапах и исходом заболевания обуславливает сохраняющуюся актуальность менингококковой инфекции. Кроме того, было установлено, что чем младше ребенок, тем быстрее прогрессирует инфекция: среднее время между появлением симптомов и госпитализацией среди пациентов в возрасте 15–16 лет – 22 часа, 5–14 лет – 20 часов, 1–4 лет – 14 часов и младше 1 года – около 13 часов [5, 6].

В Европе заболеваемость ГФМИ составляет от 1 до 5–6 на 100 000 населения, однако средние пока-

затели регистрируются на уровне 1–2 на 100 000 жителей, тогда как в США среднестатистическое значение заболеваемости ГФМИ 0,3–0,4 на 100 000 населения [7, 8]. Для Европейского региона принято считать тенденцией к повышению заболеваемости показатель, превосходящий 3,5–4 на 100 000 населения [7]. Согласно официальным данным, заболеваемость ГФМИ в Республике Беларусь в последние 20 лет неуклонно снижается: так, если в 2000 году показатель заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции составил 3,7 на 100 000 населения, то в 2020 году он составил 0,45 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость детей до 17 лет превышает заболеваемость у взрослых в 3–4 раза, а среди заболевших более 80 % – дети первых пяти лет жизни. Следует отметить, что спад заболеваемости МИ привел к снижению настороженности врачей в отношении МИ, что зачастую приводит к поздней диагностике заболевания, развитию декомпенсированного шока и неэффективности реанимационных мероприятий.

Целью нашей работы было установить структуру инвазивных форм менингококковой инфекции и изучить клинико-лабораторные особенности менингококкового сепсиса (менингококцемии) у детей.

Материалы и методы

С целью определения структуры инвазивных форм менингококковой инфекции нами проведен ретроспективный анализ 209 медицинских карт пациентов, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2020 гг. В возрастном аспекте пациенты распределились следующим образом: до 1 года – 85 детей (40,7 %), 1–3 года – 93 (44,5 %), 4–6 лет – 10 пациентов (4,8 %), 7–14 лет – 11 (5,2 %) и старше 15 лет – 10 (4,8 %).

Для изучения клинико-лабораторных особенностей менингококкового сепсиса (менингококцемии) проведен анализ 119 медицинских карт пациентов. Дети до 1 года составили 33,3 %, с 1 года до 3 лет – 44 %, с 4 до 6 лет – 6,5 %, с 7 до 14 и старше 15 лет – по 8,1 %.

Полученные данные были обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 10.0, онлайн

калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормальному распределения проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Так как анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения, то результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (МКР, значения 25-го и 75-го перцентилей).

Результаты и обсуждение

Анализ 209 случаев инвазивных форм менингококковой инфекции показал, что основными клиническими формами являются менингококковый сепсис (менингококцемия) – 96 случаев (45,9 %), менингококцемия, гнойный менингит/менингоэнцефалит – 91 (43,5 %). 18 пациентам (8,6 %) был выставлен клинический диагноз «Менингококковый менингит/менингоэнцефалит», по 1 ребенку (0,5 %) – «Менингококковая инфекция: менингококцемия, артрит» и «Менингококковая инфекция: менингококцемия, менингоэнцефалит, остеомиелит» и 2 пациентам (1 %) – «Менингококковая инфекция: менингококцемия, менингит, артрит». Кроме того, 12 пациентам (5,7 %) была диагностирована пневмония.

Диагноз менингококковой инфекции был выставлен на основании клинико-лабораторных и эпидемиологических данных у 106 пациентов (51 %), на основании детекции возбудителя (генетического материала) в биологических средах (кровь, ликвор) – у 103 (49 %). Среди выделенных и типированных бактерий ($n = 53$) преобладал менингококк серотипа В (69,8 %), реже встречался менингококк серотипа С (24,5 %) и серотипов Y/W (5,7 %).

Наличие фоновой патологии (врожденные пороки развития, синдром Дауна, тяжелая форма БЛД, неврологические заболевания, врожденный токсоплазмоз, ВИЧ+ВГС-экспоненция) у пациентов с инвазивными формами менингококковой инфекции было выявлено у 13 пациентов (6,2 %). У 58 детей (28 %) течение генерализованных форм менингококковой инфекции сопровождалось развитием септического шока. Среди всех пациентов неблагоприятный (летальный) исход (рисунок 1) наступил у 7 (3,3 %), 7 детей были переведены

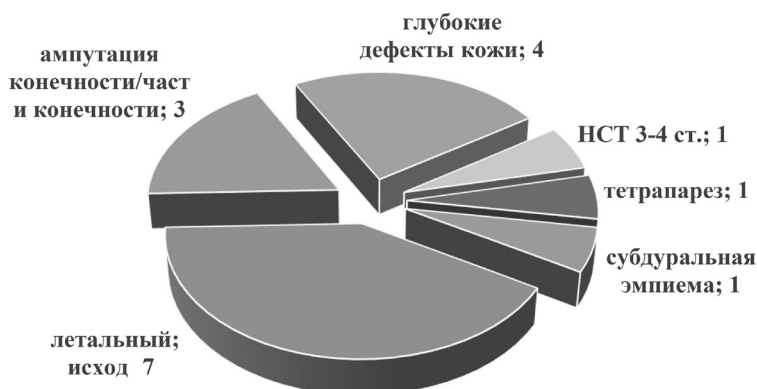


Рисунок 1. Структура исходов инвазивных форм менингококковой инфекции у детей

Таблица 1. Характеристика пациентов с менингококцемией (менингококковым сепсисом)

Признак	n	%
Клиническая форма:		
– менингококковый сепсис	37	31
– менингококковый сепсис + гнойный менингит	73	61
– менингококковый сепсис + менингоэнцефалит	5	4
– менингококковый сепсис + менингит + артрит	2	2
– менингококковый сепсис + артрит	1	1
– менингококковый сепсис + менингоэнцефалит + остеомиелит	1	1
Постановка диагноза:		
– по клиническим данным	39	33
– лабораторно подтверждённый	80	67
■ обнаружение ДНК <i>N. meningitidis</i> методом ПЦР	33	
■ обнаружение грамм «-» диплококка при исследовании толстой капли крови	5	
■ типирование менингококка	42	
Наличие фоновой патологии (ВПР, БЛД, неврологические заболевания, врожденный токсоплазмоз)	7	6
Развитие септического шока	58	49

в другие стационары для ампутации конечностей или фаланг пальцев (3 пациента; 1,4 %), устранения дефектов на фоне обширных некрозов кожных покровов (4 пациента; 1,9 %). На фоне менингококкового менингита у 3-х детей отмечено развитие двусторонней нейросенсорной тугоухости 3–4 ст., тетрапареза, двусторонней субдуральной эмпиемы с энцефаломалацией, гемипарезом, парезом глазодвигательного нерва (по 1 пациенту; 0,5 %).

Клинические и лабораторные особенности менингококкового сепсиса у детей оценивались по результатам ретроспективного анализа медицинских карт ($n = 119$) пациентов. В таблице 1 представлена характеристика пациентов.

У всех детей при поступлении в стационар отмечалось повышение температуры тела, причем в 99 % до фебрильных цифр. Медиана лихорадки составила 39,0 °C (39–39,9 °C), длительности ($n = 116$) – 3 дня (2–5), у 3-х пациентов лихорадка сохранялась длительно (более 1 месяца). Наряду с лихорадкой в 100 % случаев появлялась сыпь (рисунок 2). Причем в 87 % случаев в первые сутки болезни, у 12 пациентов (10 %) – во вторые и у 3 детей (3 %) – на 3–5 день. Анализируя характер высыпаний при поступлении пациентов в стационар, следует отметить, что в 56,3 % случаев сыпь носила геморрагический характер, в 33,6 % – сыпь была в виде геморрагий и петехий/пятнистых/пятнисто-папулезных элементов, в 7,6 % – в виде только

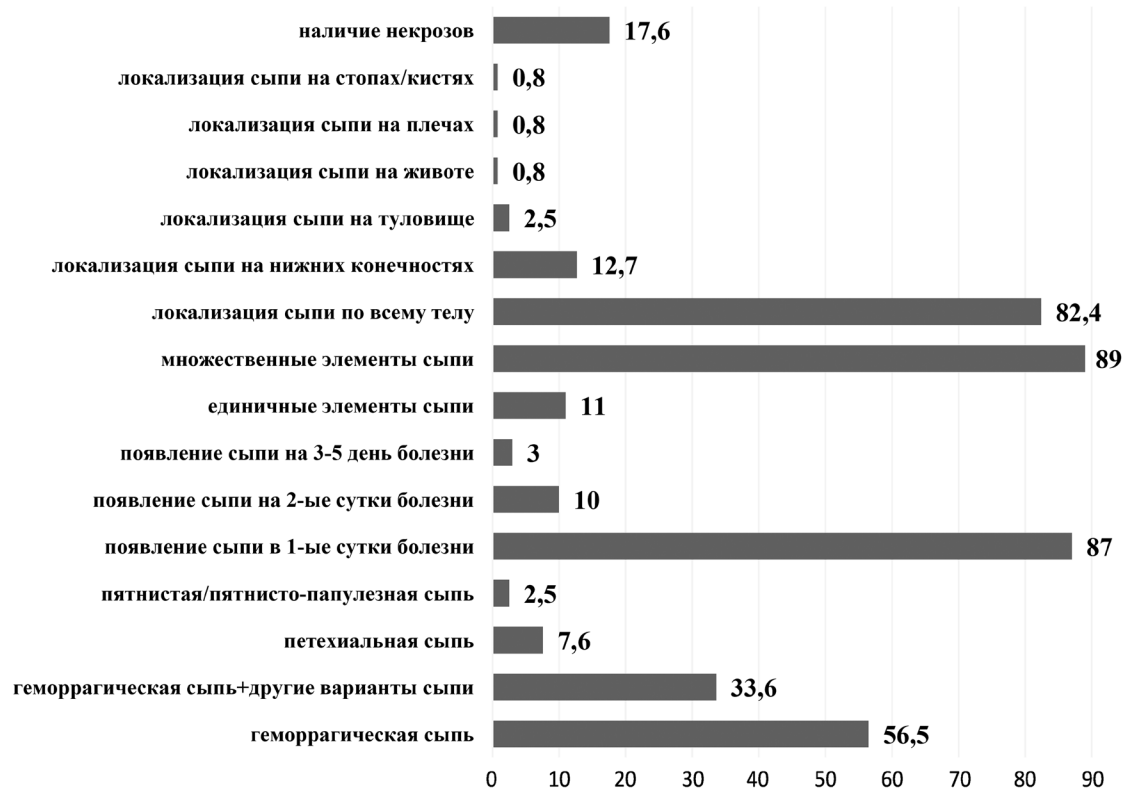


Рисунок 2. Характеристика сыпи при менингококцемии у детей

петехиальных и в 2,5 % –пятнистых или пятнисто-папулезных элементов. Сыпь в большинстве случаев (89 %) носила распространённый характер, у 13 пациентов (11 %) – были выявлены единичные элементы. Локализация сыпи была следующей: по всему телу – у 98 пациентов (82,4 %), преимущественно на нижних конечностях – у 15 пациентов (12,7 %), на туловище – у 3 пациентов (2,5 %), на животе, плечах, кистях/стопах – по 1 пациенту (по 0,8 %). У 21 ребенка (17,6 %) наличие глубоких поражений кожных покровов сопровождалось развитием некрозов.

Среди других симптомов болезни у 49,5 % пациентов с менингококковым сепсисом отмечалась рвота, слабость, вялость – у 37 %, кашель/насморк – у 10,9 %, головная боль – у 9,2 %, выраженное беспокойство/капризность – у 3,4 %, боль в ногах, в животе, нарушение речи, парестезия и нарушение сознания (у 5 пациентов, по 1 пациенту соответственно).

Результаты изменений в общем анализе крови при поступлении в стационар и на 2–3 сутки представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения показателей общего анализа крови пациентов с менингококковым сепсисом при поступлении в стационар и на 2–3 сутки, Me (МКР 25–75)

Параметр	При поступлении в стационар, Me (МКР 25–75)	На 2–3 сутки, Me (МКР 25–75)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,4 (6,9–20,6) <i>n</i> = 117	17,1 (11,9–22,8) <i>n</i> = 95
Гемоглобин, г/л	114 (103–123) <i>n</i> = 117	–
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,17 (3,66–4,6) <i>n</i> = 117	–
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	186 (120–260) <i>n</i> = 117	162,5 (96–226) <i>n</i> = 94
Палочкоядерные, $10^9/\text{л}$	2,24 (0,75–4,22) <i>n</i> = 96	3,02 (1,29–5,31) <i>n</i> = 72
Сегментоядерные, $10^9/\text{л}$	6,54 (2,52–11,47) <i>n</i> = 96	8,51 (6,22–12,14) <i>n</i> = 72
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,81 (1,27–3,15) <i>n</i> = 96	3,02 (2,08–4,84) <i>n</i> = 72
СОЭ, мм рт. ст.	12 (5,5–20) <i>n</i> = 116	21,5 (13–38,5) <i>n</i> = 92

Следует отметить, что более высокие показатели лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ и более низкие тромбоцитов регистрировались на 2–3 сутки госпитализации в стационар.

При постановке диагноза «сепсис» бактериальной этиологии необходимо учитывать результаты маркеров воспаления (чаще всего в рутинной практике используют СРБ и прокальцитонин (ПКТ)). При поступлении в стационар медиана (МКР 25–75, *n*) СРБ составила 105 мг/л, (66–175; *n* = 107), на 2–3 сутки – 131,5 мг/л (78,7–189,3; *n* = 66), на 4–5 сутки – 23,2 мг/л (13–61; *n* = 73); ПКТ – 20,5 нг/мл (12,98–53,81; *n* = 20), 49,04 нг/мл (16,61–200; *n* = 14) и 7,21 нг/мл (1,19–60,13; *n* = 16) соответственно.

Для оценки органной дисфункции всем пациентам при развитии сепсиса были рассчитаны баллы по шкалам pSOFA, PELOD-2 и для оценки рисков неблагоприятного исхода – по шкале PRISM. Медиана количества баллов по шкале pSOFA составила 5 (3–10), что практически полностью соответствует баллам по шкале PELOD – 5 (4–9). При использовании шкалы PRISM медиана составила 7 баллов (3–12,5), при этом медиана частоты возможного риска неблагоприятного исхода составила 3,4 % (1,5–9,1). Чувствительность и специфичность, площадь под ROC-кривой шкалы pSOFA в диагностике сепсиса составили 85,3 % (95 % CI 72,9–95,2 %) и 77,9 % (95 % CI 68,7–86,7 %) и AUC 0,82 (95 % CI 0,66–0,97 %) соответственно, шкалы PELOD 81,8 % (95 % CI 72,4–85,2 %) и 74,7 % (95 % CI 64,9–85,5 %) и AUC 0,77 (95 % CI 0,58–0,95 %) соответственно, $p = 0,1$.

Заключение

1. Инвазивные формы менингококковой инфекции у детей в большинстве случаев развиваются в возрасте до 4-х лет (85,2 %). В этой же возрастной категории наиболее часто развивается менингококцемия (менингококковый сепсис) – 77,3 %.

2. Основными клиническими формами менингококковой инфекции являются менингококковый сепсис (менингококцемия) (45,9 %) и сочетанная – менингококцемия с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом (43,5 %).

3. В 14 % случаев отмечено развитие неблагоприятного исхода или отдаленных последствий после перенесенной менингококковой инфекции. Практически у каждого четвертого пациента (28 %) отмечалось развитие септического шока, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

4. Среди выделенных и типированных бактерий (*n* = 53) преобладал менингококк серотипа В (69,8 %), реже встречался менингококк серотипа С (24,5 %) и серотипов Y/W (5,7 %).

5. Основными проявлениями менингококцемии у детей были фебрильная лихорадка (99 % случаев), медиана которой составила 39 °C (39–39,9 °C), длительности – 3 дня (2–5). Наряду с лихорадкой в 100 % случаев появлялась сыпь преимущественно в первые сутки болезни (в 87 % случаев). В 56,3 % случаев сыпь носила геморрагический характер, а в 33,6 % – сыпь была не только в виде геморрагий, но и других элементов (пятен, папул) и в 89 % случаев имела распространённый характер. У 17,6 % пациентов отмечено развитие некрозов в местах локализации высыпаний.

6. Согласно результатам наших исследований по информационной значимости (по данным чувствительности и специфичности) этих шкал p-SOFA и PELOD при менингококковом сепсисе у детей, а также площадь под ROC-кривой, которая сопоставима (SOFA – 0,82, PELOD-2 – 0,77, $p = 0,1$), позволяет рекомендовать данные шкалы у детей для оценки органной дисфункции.

Литература

1. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции / Т. А. Даминов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – № 1. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48-54>.
2. Королева, И. С. Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, М. А. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С. 15–20.
3. Королева, И. С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, М. А. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – № 1. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.1.6-11>.
4. Скрипченко, Н. В., Вильниц А. А. Менингококковая инфекция у детей / Руководство для врачей. – СПб.: Тактик-Студио, 2015. – 840 с.
5. *Meningococcal* disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative / R. Borrow [et al.] // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 75(1). – DOI: [10.1016/j.jinf.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.04.007).
6. *Meningococcal* disease in the Asia-Pacific region: Findings and recommendations from the Global Meningococcal Initiative / R. Borrow [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34(48). – P. 5855–5862.
7. Strifler, L. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review / L. Strifler [et al.] // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* – 2016. – Vol. 5, iss. 4. – P. 417–430.
8. *The current* situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations / M. A. Sáfadi [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33(48). – P. 6529–6536.

References

1. *Daminov*, T. A., *Tujchiev* L. N., *Tadzhieva* N. U. et al. Clinical and epidemiological features of meningococcal infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues.* – 2020. – № 1. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48-54> (in Russian).
2. *Koroleva*, I. S., *Beloshickij* G. V., *Koroleva* M. A. Meningococcal infection and bacterial purulent meningitis in the Russian Federation: a ten-year epidemiological observation. *Epidemiology and infectious diseases // Current issues.* – 2013. – № 2. – P. 15–20 (in Russian).
3. *Koroleva*, I. S., *Beloshickij* G. V., *Koroleva* M. A. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases.* – 2021. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.1.6-11> (in Russian).
4. *Skripchenko*, N. V., *Vil'nic* A. A. Meningococcal infection in children / Guide for doctors. – Saint Petersburg: Tactician-Studio. – 2015. – 840 s. (in Russian).
5. *Borrow*, R., *Caugant* D. A., *Ceyhan* M. et al. Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 75(1). – DOI: [10.1016/j.jinf.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.04.007).
6. *Borrow*, R., *Lee* J. S., *Vázquez* J. A. et al. Meningococcal disease in the Asia-Pacific region: Findings and recommendations from the Global Meningococcal Initiative // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34(48). – P. 5855–5862.
7. *Strifler*, Lisa, *Morris* Shaun K., *Dang Vica* et al. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* – 2016. – № 5(4). – P. 417–430.
8. *Sáfadi*, M. A., *O’Ryan* M., *Valenzuela Bravo* M. T. et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33(48). – P. 6529–6536.

Поступила 07.06.2021 г.