

МАРКОВА  
КСЕНИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ  
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.22 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент  
**Скрипченко Елена Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Тимченко Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мартынова Галина Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинского университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета 21.2.050.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого Совета, 6 этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 и на сайте

<http://spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Менингококковая инфекция (МИ) до настоящего времени сохраняет свою медико-социальную и экономическую значимость во всем мире ввиду преобладания генерализованных форм заболевания с непредсказуемым течением, повсеместного распространения, изменения серогруппового пейзажа менингококков и антибиотикочувствительности, полиморфизма клинических проявлений с быстрым развитием жизнеугрожающих состояний и высокой летальностью (при септическом шоке до 80%), а также тяжелыми последствиями у выживших в 10-20% случаев, приводящими к инвалидизации [Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., 2015, Королева И.С., 2017, Сидоренко С.В. 2017].

Общепризнано, что эпидемиологические особенности и клинические проявления МИ у взрослых имеют различия в зависимости от серогруппы менингококков, которые отличаются вирулентностью и иммуногенностью [Лобзин Ю.В., 2020, Покровский В.И., 1987, Li J, 2018, Aung M., 2019, Peterson M.E., 2019 и др.]. В этой связи очевидно, что генерализованные формы МИ (ГФМИ), вызванные различными серогруппами *N. meningitidis* (Nm), которые в структуре заболеваемости среди детей составляют до 80%, должны иметь клинико-лабораторные различия, что уже отмечено рядом авторов [Рычкова О.А., 2010, Мазанкова Л.Н., 2020, Feavers I.M., 2017, Aung M., 2019, Guiddir T., 2018, Knol M.J., 2017 и др.]. Однако, недостаточно изученным остается вопрос о взаимосвязи генотических и фенотипических особенностей Nm с клиническими и лабораторными проявлениями, хотя обсуждается вопрос об участии в этом процессе механизмов на уровне транскрипции, функционирования аллельных генов, пилеобразования и метаболических реакций [Ren X., 2014].

Известно, что в патогенезе МИ особое значение придается тромбогеморрагическому синдрому, степень выраженности которого является определяющей в формировании течения заболевания [Алексеева Л.А., 2011, Венгеров Ю.Я., 2018]. Выявлено, что степень повышения содержания десквамированных эндотелиальных клеток в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при бактериальных гнойных менингитах (БГМ) у детей является прогностическим фактором степени повреждения сосудов микроциркуляторного русла и ткани головного мозга, коррелирующих с тяжестью состояния [Егорова Е.С., 2010]. Также установлено значение CD31 и S100-позитивных клеток в ЦСЖ как маркеров повреждения сосудов микроциркуляторного русла и ткани головного мозга для раннего прогнозирования неблагоприятного течения пневмококковых и гемофильных гнойных менингитов у детей раннего возраста [Иващенко И.А., 2016]. Однако характер данных изменений у детей с ГФМИ при разных клинических формах, их возможная зависимость от серогруппы Nm, требуют дальнейшего изучения. В тоже время следует отметить, что ряд авторов в случаях летальных исходов отмечают морфологические особенности органических нарушений при ГФМИ с развитием в основном кровоизлияния в надпочечники и в вещество головного мозга, акцидентальную инволюцию тимуса, при заболеваниях, вызванных Nm серогруппы В (NmВ) [Насыров Р.А., 2015, Карев В.Е. 2017]. Непрерывно меняющийся пейзаж менингококков, вызывающих ГФМИ, появление в циркуляции Nm серогруппы W и Y, изменение клинической картины, увеличение частоты атипичного течения, являются основанием для углубленного изучения клинических и морфологических проявлений в зависимости от серогруппы Nm, вызвавшего заболевание.

Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения данного исследования.

## Степень разработанности темы

Основанием для проведения данного диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения этиологии, эпидемиологии, диагностики, патогенеза, клинических проявлений, терапии и патоморфологических изменений при МИ [Венгеров Ю.А., 2018, Лобзин Ю.В., 2018, Нагибина М.В. 2017, Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., 2015, Acevedo R., 2019, Nadel S., 2016, Pizza M., 2015 и др.]. Тем не менее сохраняется большое количество нерешенных вопросов касательно фенотипических и генотипических особенностей Nm, клинико-лабораторных показателей, а также патогенетических и патоморфологических проявлений ГФМИ у детей, вызванных Nm не только серогруппы В, А, С, но и W, Y.

Таким образом, несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных различным аспектам ГФМИ, до настоящего времени многие вопросы остаются не решенными. Именно эти обстоятельства во много определили цель и задачи данного диссертационного исследования.

## Цель исследования

Охарактеризовать клинико-лабораторные проявления ГФМИ у детей путем изучения гемостазиологических нарушений и морфологических изменений в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей менингококков различных серогрупп для совершенствования тактики ведения.

## Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические проявления ГФМИ в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей различных серогрупп Nm.
2. Изучить состояние плазменного звена системы гемостаза у больных с ГФМИ в зависимости от степени тяжести заболевания и серогруппы Nm.
3. Представить характеристику содержания десквамированных клеток в ЦСЖ у больных с ГФМИ в зависимости от степени тяжести и серогруппы Nm.
4. Уточнить морфологические особенности органных изменений у детей с летальными исходами при ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm.

## Научная новизна исследования

Установлено, что клинические особенности ГФМИ у детей зависят от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. В возрастной структуре ГФМИ до 71,5% (n=80) составляют дети первых 3-х лет жизни, причем у детей до 1 года причинно-значимым фактором МИ является NmB (57,1%, n=20) и NmW (25,7%, n=9), у детей до 3-х лет - NmB (55,6%, n=25), NmC (20,0%, n=9) и NmW (39,1%, n=9), тогда как у детей до 12 лет - NmW (8,0%, n=9). Выявлено, что ГФМИ, вызванные NmW, имеют подострое начало в 29% случаев, симптоматические судороги в 22,6% случаев, у 23,7% детей протекают с осложнениями, а в 80,6% случаев имеют тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести. Тогда как ГФМИ, вызванные NmB, в 65,3% случаев имеют место множественные геморрагические элементы сыпи с формированием в 46,1% случаев некрозов мягких тканей, с развитием осложнений в 67,3% случаев, а при NmC - с наличием очаговых неврологических симптомов у 23,5% детей, в 21,1% случаев - с развитием осложнений.

Выявлено, что изменение плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ не зависит от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. Имеет место достоверное повышение фибриногена до  $5,3 \pm 2,9$  г/л и МНО до  $1,7 \pm 0,9$ , выраженная степень изменения которых

отмечается при крайне тяжелой степени тяжести по сравнению с тяжелой (фибриногена до  $5,3 \pm 0,5$  г/л и МНО до  $1,8 \pm 0,2$  соответственно).

Установлено, что степень выраженности повреждения сосудистого эндотелия и наличие фенотипических маркеров CD31+ в ЦСЖ определяются тяжестью болезни. Так, у пациентов с крайне тяжелой степенью тяжести содержание ДЦЭЦ в сыворотке составило  $12,4 \pm 1,3$  кл/мкл, тогда как при тяжелой степени тяжести -  $6,8 \pm 0,6$  кл/мкл ( $p < 0,001$ ). Наличие у детей с ГФМИ тяжелой степени тяжести CD31+ клеток (11,9%) в ЦСЖ подтверждают выраженное повреждение эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов интракраниального русла, что приводит к негладкому течению болезни.

Выявлено, что органные изменения у детей с ГФМИ, вызванные различными серогруппами Nm, имеют как общие черты, так и различия. У всех пациентов с ГФМИ с летальным исходом в месте «входных ворот» имело место полнокровие и отек стромы, диффузная необильная полиморфноклеточная инфильтрация эпителиальной выстилки и подслизистых отделов, а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни. Тогда как для ГФМИ, вызванных NmW, характерен был преимущественно альтеративно-экссудативный тип воспаления, поражение центральной нервной системы с вовлечением кортикальных отделов головного мозга и развитием деструктивного менингоэнцефалита. Для ГФМИ, вызванных NmC и NmB, характерны изменения по типу септицемии с альтеративным типом воспаления, причем в последнем случае с нередким развитием тромбоза поперечных синусов с фатальными расстройствами кровообращения с последующим некрозом вещества головного мозга.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о характере течения ГФМИ у детей, где определяющим являются генотипические и фенотипические особенности Nm различных серогрупп. Выявлено, что при МИ вне зависимости от серогруппы Nm имеет место нарушение плазменного звена системы гемостаза и изменения сосудов головного мозга, степень выраженности которых коррелирует со степенью тяжести заболевания. Выявлены морфологические различия органных повреждений при МИ, вызванных различными серогруппами Nm, что позволяет уточнить патогенетические механизмы, и является научным обоснованием совершенствования тактики ведения, в том числе и антибактериальной терапии, раннего применения эндотелийпротективных препаратов и препаратов, комплексного действия, улучшающих реологические свойства крови.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационной работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием фундаментальных, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Статистический анализ данных проведен с помощью описательной, сравнительной параметрической и непараметрической статистики. Представленное исследование является проспективным, динамическим и обсервационным.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Клинико-лабораторные особенности ГФМИ у детей зависят от генотипических и фенотипических особенностей возбудителя. Заболевания, вызванные NmW, в 29% случаев имеют подострое начало, в 22,6% - симптоматические судороги, тогда как заболевания, вызванные NmB, в 65,3% случаев характеризуются наличием множественных

геморрагических элементов сыпи с формированием в 46,2% случаев некрозов мягких тканей, а ГФМИ, вызванные NmC, - наличием очаговых неврологических симптомов в 23,5% случаев. Среди менингококков, вызывающих ГФМИ у детей, в 54,1% случаев (20 штаммов из 34) выявлено снижение чувствительности и/или резистентность к антибактериальным препаратам. Преобладает в 52,9% случаев (18 штаммов из 34) умеренная устойчивость к пенициллину (NmB – 10 штаммов, NmW – 5, NmA – 1, NmC – 2).

2. Фенотиповой клеточный состав ЦСЖ, состояние плазменного звена гемостаза и степень повреждения эндотелия кровеносных сосудов при ГФМИ у детей не зависят от серогруппы Nm, а имеют прямую корреляционную связь со степенью тяжести заболевания. Наиболее выраженные изменения имеют место при крайне тяжелой степени тяжести.

3. Патоморфология органных изменений у детей с ГФМИ, вызванных различными серогруппами Nm, имеет как общие черты, так и различия. У всех пациентов с летальным исходом в месте «входных ворот» имеет место полнокровие и отек стромы, диффузная необильная полиморфноклеточная инфильтрация эпителиальной выстилки и подслизистых отделов, а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни. В то же время, для ГФМИ, вызванных NmW, характерно преобладание альтеративно-экссудативного типа воспаления, поражение центральной нервной системы с вовлечением кортикальных отделов головного мозга и развитием деструктивного менингоэнцефалита. Для ГФМИ, вызванных NmC и NmB, характерны изменения по типу септицемии с альтеративным типом воспаления, причем в последнем случае с нередким развитием тромбоза поперечных синусов и фатальными расстройствами кровообращения с последующим некрозом вещества головного мозга.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных обеспечена репрезентативным объемом выборок пациентов, обследованных высокоинформативными, валидными и однозначно интерпретируемыми методами, использованием надежных методов сбора и обработки анализа первичной документации, применением адекватных и современных статистических методов оценки научных данных, полученных в ходе исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований и их адекватной статистической обработкой.

### **Основные результаты работы доложены и обсуждены**

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург (СПб), 2021г.; XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2020г.; Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция: недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы», СПб, 2020г.; XVIII Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2019г.; XXXXII итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2020», СПб, 2020г.; Заседании общества детских неврологов Санкт-Петербурга «Актуальные вопросы детской неврологии: нейроинфекции», СПб, 2020г.; VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», СПб, 2020г.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований внедрены в практику работы отделений нейроинфекций и органической патологии нервной системы и интенсивной терапии и реанимации Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России), Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница» и Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница №8», город Челябинск.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Патент на изобретение № 2019123073 от 17.07.19г. «Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности».

По результатам работы получен диплом I степени за постерный доклад «Инновации в лечении генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, протекающих с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности» на конкурсе молодых ученых XVIII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2019г.).

## **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по диссертационной работе, результат которого представлен в обзоре литературы. Личное участие автора в проведенных исследованиях заключалось в организации всех этапах исследования. Автор лично осуществлял курирование большинства пациентов с ГФМИ с момента госпитализации в стационар и катамнестически в течение 1-3 лет, работе с медицинской документацией. Автор принимал участие в организации проведения лабораторных исследований (забор материала, подготовка материала к исследованию, участие в исследовании). Автором лично проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования, написание текста диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций.

## **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 23 рисунками. Список цитируемой литературы включает 168 источников, из них 49 отечественных и 119 иностранных публикаций.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика больных и методов исследования

Под наблюдением находилось 136 пациентов с ГФМИ в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период 2014 – 2020 гг. Из них у 97 пациентов с ГФМИ была установлена серогруппа Nm (с NmA было 10 пациентов, с NmB – 52, с NmC – 17, с NmW – 16, с NmY – 2), 13 детей было с летальным исходом (с NmB – 11 детей, с NmW – 2). Наблюдение за пациентами проводилось в период госпитализации в стационар в остром периоде. Кроме того, проведен анализ 15 выписных эпикризов детей с ГФМИ, вызванными NmW, госпитализированных в стационары г. Москвы (Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы и Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы) за период 2017 – 2019гг. В детальный анализ включено 112 пациентов с ГФМИ с установленной серогруппой Nm, а также проведен анализ 25 историй болезни (форма №003/у) и 20 протокол патолого-анатомических исследований детей с ГФМИ с установленной серогруппой Nm с летальным исходом, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период с 1995 по 2020гг. Серогрупповой пейзаж ГФМИ у пациентов с летальным исходом был представлен NmB (n=17), NmC (n=5) и NmW (n=3). Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Диагностика МИ основывалась на наличии общеинфекционных, общемозговых, менингеальных симптомов, экзантемы. Степень тяжести ГФМИ определялась с учетом выраженности общеинфекционного и общемозгового синдромов, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики, а также наличия или отсутствия осложнений острого периода: интракраниальных (отек головного мозга (ОГМ), дислокационный синдром, инсульт, вентикулит, субдуральный выпот, абсцесс, эмпиема и другое) и экстракраниальных (некроз мягких тканей, артриты, миокардит, миокардиодистрофия, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), ДВС-синдром). Средняя степень тяжести диагностировалась при отсутствии осложнений и необходимости наблюдения пациента в условиях профильного отделения (отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России). Тяжелая степень тяжести определялась при отсутствии осложнений, требующих интенсивной терапии в условиях отделения реанимации с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Крайне тяжелая степень тяжести диагностировалась при наличии осложнений, требующих интенсивной терапии в условиях отделения реанимации с применением ИВЛ. Степень нарушения сознания оценивали по шкале ком Глазго (1974 г. в модификации) в баллах, где 15 баллов — ясное сознание, 10 – 14 баллов — умеренное и глубокое оглушение, 8 – 10 баллов — сопор, 6 – 7 баллов — умеренная кома, 4 – 5 баллов — терминальная кома, 3 балла – гибель коры головного мозга. Медиана возраста детей с ГФМИ, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2014 по 2020 гг., составила 2 года (Q<sub>25</sub> – Q<sub>75</sub> – дети до года – 4 года) с преобладанием детей раннего возраста (71,3%, n=97). У 61,8% (n=84) пациентов имела место тяжелая степень тяжести, тогда как крайне тяжелая - в 27,9% (n=31). В 58,1% (n=79) случаев имела место сочетанная форма (СФ) (менингококцемия (МКЦ) + БГМ), в 24,3% (n=33) – МКЦ и в 17,6% (n=24) – БГМ. В детальный анализ включено 112 пациентов с ГФМИ с установленной серогруппой Nm.

Характер течения ГФМИ оценивали с учетом исходов болезни. Наличие в исходе заболевания легкого неврологического дефицита в виде астеноневротического синдрома определялось как благоприятное течение. Наличие в исходе глубоких некрозов мягких тканей, требующих проведения хирургического вмешательства (ампутация конечностей, пальцев),



наличие грубой или умеренно выраженной энцефалопатии, сенсоневральной тугоухости, перикардита и другое оценивалось как неблагоприятное течение.

**Этиологические методы:** Этиологическая верификация заболевания включала в себя выделение культуры Nm (кровь и/или ЦСЖ, и/или отделяемое носоглотки) и определения антибиотикорезистентности. Методом мультилокусного секвенирования-типирования определяли сиквенс-тип (ST) и клональный комплекс (cc). Определение серогруппы Nm проводилось путем использования молекулярных (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) и серологических с использованием типоспецифических сывороток методов. В качестве экспресс метода использовалась реакция латекс-агглютинации (BIO-RAD) (Таблица 1). Под термином «фенотипическая характеристика возбудителя» подразумевали культуральные свойства штаммов Nm, включающие в себя анализ антибиотикорезистентности путем определения минимальной ингибирующей концентрации. Под термином «генотипическая характеристика возбудителя» подразумевали детекцию уникальных мишеней (PorA и SodC) характерных только для Nm, определение ST и cc.

Таблица 1. – Перечень и объем выполненных исследований у пациентов с ГФМИ

Перечень исследований	п
Клинико-неврологический мониторинг	136
Клинический и биохимический анализ крови / ЦСЖ, посев, ПЦР, экспресс-метод РЛА	136
Исследование фенотипа (определение антибиотикорезистентности путем определения МИК) и генотипа Nm (МЛСТ, ПЦР)	34
Исследование плазменного звена системы гемостаза (определение фибриногена (г/л), МНО, АЧТВ (сек.), ПТИ (%), тромбиновое время (сек.), протромбиновое время (сек.) / антитромбин III (%), плазминоген (%), антиплазмин (%), протеин С (%), Д-димер мкг/мл)	70
Определение десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавторов (1999)	58
CD31+ клетки в ЦСЖ (ИЦХ методом)	57

### **Клиническая лабораторная диагностика.**

Стандартное исследование крови, ЦСЖ и системы гемостаза осуществлялось в лаборатории отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Пациентам с ГФМИ в обязательном порядке проводилось исследование клинического анализа крови (SYSMEX XP-300, Япония), мочи (AUTION ELEVEN AE-4020, Япония), развернутый биохимический анализ крови проводили на биохимическом анализаторе TAURUS (Италия). Рутинные исследования ЦСЖ включали подсчет и дифференциацию клеток в камере Фукса-Розенталя, исследование уровня белка, глюкозы, калия, натрия, хлоридов.

### **Методы исследования плазменного звена гемостаза.**

Исследование плазменного звена гемостаза проводилось в остром периоде (при поступлении, на 1-2 сутки болезни). Показатели плазменного звена гемостаза определяли на автоматическом гемокоагулометрическом анализаторе STAC compact (Франция) с использованием реагентов фирмы Stago (Франция). Исследование Д-димера проводилось в острый период (при поступлении на 1-3 день болезни) на базе СПбГМУ имени академика И.П.Павлова. Содержание Д-димера определяли методом латексной агглютинации с использованием тест-систем «D-Dimer Test» компании Ф. Хоффман Ля-Рош (Швейцария) на иммунохимическом экспресс анализаторе Cardiac Reader, производитель Roche Diagnostics (Швейцария). В норме показатели Д-димера составляют менее 550 мкг/мл. 550-3000 мкг/мл указывают на умеренную, а выше 3000 мкг/мл – на выраженную гиперкоагуляцию.

### **Методы исследования эндотелиальной дисфункции.**

Для оценки степени выраженности повреждения эндотелия сосудистой стенки в сыворотке крови определяли десквамированные циркулирующие эндотелиоциты (ДЦЭЦ) у

пациентов с ГФМИ в острый период (при поступлении, на 1-3 сутки болезни). Исследование ДЦЭЦ проводилось на базе СПбГМУ имени академика И.П.Павлова. Определение количества ДЦЭЦ в сыворотке крови проводили по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавторов (1999). В норме количество ДЦЭЦ в плазме крови составляет от 2 до 4 кл/мкл (Hladovec, 1978). При значениях количества ДЦЭЦ от 6 до 10 клеток повреждение стенок сосудов расценивается как умеренное, от 11 до 25 - как выраженное.

#### **Патоморфологические и иммуногистохимические методы.**

Патоморфологические и иммуногистохимические методы проводились в лаборатории патоморфологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Объектом исследования был аутопсийный материал детей с ГФМИ, и анализировались медицинские документы (медицинские карты стационарного больного, протоколы патологоанатомического вскрытия). Фиксированные 10% нейтральным формалином образцы тканей, полученные при аутопсийном исследовании, обезживали посредством последовательной инкубации в изопропанол, имбибировали парафином по стандартной методике и заливали в парафин. Для гистологического исследования использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Для приготовления цитологических препаратов использовалась центрифуга Cytospin 4 (Thermo), позволяющая получить на предметном стекле клеточный монослой ЦСЖ и лейкоцитарной взвеси, выделенной из периферической крови путем лизирования эритроцитов и центрифугирования. Цитологические препараты, фиксированные 70% этиловым спиртом, окрашивались в аппарате Autostainer A480 (Thermo), предназначенном для иммуноцитохимических и иммуногистохимических исследований. Использовались мышиные моноклональные антитела (Thermo, США) к CD31+. При проведении исследования использовалась полимерная иммуногистохимическая система UltraVision Quanto (Thermo, США)). Для визуализации продукта реакции антиген-антитело в качестве оптически плотной метки использовали диаминобензидин. По завершении ИЦХ реакции осуществляли докрасивание цитологических препаратов. Учет результатов проводили при микроскопии (x 400) в проходящем свете в 5 полях зрения и позитивные CD31 имели отчетливое коричневое окрашивание, в отличие от остальных клеточных элементов, имеющих синий цвет после окрашивания гематоксилин-эозином. Проводилось определение процентного соотношения клеток, экспрессирующих CD31+ к общему количеству клеточных элементов в препарате (за исключением эритроцитов).

#### **Инструментальные методы диагностики.**

Всем пациентам с ГФМИ в обязательном порядке сотрудниками отделения функциональных методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, головного мозга, почек и мочевыводящих путей (аппарат Mindzeу M7, Logiq E9), регистрировалась электрокардиограмма (аппарат Fukuda), проводилась эхокардиография (аппарат Philips EPIQ5). По показаниям (наличие очаговой неврологической симптоматики, подозрение на вторичную природу БГМ, образование субдурального выпота и другое) в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России выполнялись экспертные методы нейровизуализации: мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография на сверхвысокопольном томографе 1,5 Тесла. С целью изучения функционального состояния центральной нервной системы у детей с БГМ сотрудниками отделения функциональных методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России проводилось исследование зрительных вызванных потенциалов и акустических коротколатентных стволовых вызванных потенциалов на 4-х канальном электромиографе «Нейро-МВП-4» фирмы «Нейрософт».

#### **Математико-статистические методы исследования.**

Математико-статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). При анализе качественных признаков вычисляли относительную частоту признака (распространенность) в процентах. При нормальном распределении совокупности для описания групп вычислялось среднее значение, стандартная ошибка средней, стандартное отклонение. В выборках, не подчиняющихся закону

нормального распределения, вычислялась медиана и интерквартильный размах ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Для сравнения количественных признаков применялись t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью  $\chi^2$ -Пирсона и точного метода Фишера. Сравнение трех и более групп количественных признаков проводилось с применением параметрических (дисперсионный анализ ANOVA) и непараметрических (Kruskall-Wallis ANOVA тест) критериев. Данные считались статистически достоверными при величине  $p < 0,05$ , высоко достоверными при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , недостоверными при  $p > 0,05$ . Также применялся корреляционный анализ (критерии Спирмена и Пирсона). Связь между явлениями расценивали как сильную при значении  $r \geq 0,7$ ; умеренную при  $r = 0,69 - 0,31$ ; слабую при  $r \leq 0,3$ . Таким образом, для всех выводов, сделанных в работе, применялись современные вычислительные средства и программное обеспечение.

### Результаты собственных исследований

#### Клиническая характеристика ГФМИ в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей различных серогрупп Nm

В ходе проведенного исследования установлено, что в возрастной структуре преобладали (71,5%,  $n=82$ ) дети первых 3-х лет жизни. Выявлено, что между возрастом пациента и серогруппой Nm, вызвавшей заболевание, существует связь ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 23,6;  $p < 0,05$ ;  $r=0,36$ ). Так, у детей до 1 года причинно-значимым фактором МИ является NmB (57,1%,  $n=20$ ) и NmW (25,7%,  $n=9$ ), у детей до 3-х лет - NmB (55,6%,  $n=25$ ), NmC (20,0%,  $n=9$ ) и NmW (39,1%,  $n=9$ ), тогда как у детей до 12 лет - NmW (8,0%,  $n=9$ ) (Таблица 2).

Таблица 2. – Структура пациентов с ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm ( $n=112$ )

Возраст	Пол		NmA	NmB	NmC	NmW	NmY	Итого (n/%)
	м (n/%)	ж (n/%)						
До 1 года	19/16,9	16/14,3	4	20	1	9	1	35/31,3
До 3 лет	28/25,0	17/15,2	2	25	9	9	-	45/40,2
До 12 лет	15/13,4	8/7,1	4	4	5	9	-	23/20,5
До 18 лет	4/3,6	5/15,2	-	3	2	4	1	9/8,0
Итого (n/%)	66/58,9	46/41,7	10/100,0	52/100,0	17/100,0	31/100,0	2/100,0	112/100

В ходе исследования установлено, что клинические проявления ГФМИ у детей различались в зависимости от генотипических и фенотипических особенностей причинно-значимой серогруппы Nm. Заболевания, вызванные NmW, характеризовались подострым началом в 29% случаев ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 15,7;  $p < 0,01$ ) и симптоматическими судорогами в 22,6% случаев ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 14,3;  $p < 0,01$ ;  $r=0,31$ ), тогда как при NmB в 65,3% случаев имели место множественные геморрагические элементы сыпи с формированием некрозов мягких тканей в 46,2% случаев ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 22,4;  $p < 0,0001$ ;  $r=0,42$  и  $\chi^2$ -критерий Пирсона 9,5;  $p < 0,05$ ;  $r=0,3$  соответственно), а при NmC в 23,5% случаев отмечалась очаговая неврологическая симптоматика (Таблица 3). Полученные результаты позволяют усовершенствовать клиническую диагностику ГФМИ у детей.

Таблица 3. - Характеристика клинических проявлений ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm (n=112)

Клинические симптомы	NmA (n=10)		NmB (n=52)		NmC (n=17)		NmW (n=31)		NmY (n=2)		Итого n/%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Общеинфекционный синдром:											
- Т 37,1 – 38°C	1	10	5	9,6	3	17,7	2	6,5	1	50	12/10,7
- Т выше 38,1°C	9	90	47	90,4	14	82,3	29	93,5	1	50	100/89,3
- бледность кожных покровов	9	90	45	86,5	11	64,7	23	74,2	1	50	89/79,5
- отказ от еды	10	100	52	100	17	100	31	100	2	100	112/100
Общемозговой синдром:											
- рвота / срыгивания	7	70	27	51,9	12	70,6	22	70,9	2	100	70/62,5
- выбухание большого родничка	2	20	13	25	-	-	3	9,7	1	50	19/16,9
- беспокойство ребенка	2	20	21	40,4	4	23,5	12	38,7	1	50	40/35,7
- вялость	4	40	31	59,6	8	47,1	16	51,6	1	50	60/53,6
- головная боль	3	30	12	23,1	7	41,2	13	41,9	1	50	36/32,1
- нарушение сознания	2	20	29	55,8	10	58,8	20	64,5	-	-	61/54,5
Менингеальный синдром	7	70	33	63,5	16	94,1	27	97,1	2	100	83/74,1
- Наличие сыпи	9	90	45	86,5	15	88,2	12	38,7	1	50	82/73,2
- Единичные элементы сыпи	7	70	11	21,2	13	76,5	9	29,0	1	50	41/36,6
- Множественные элементы сыпи	2	20	34	65,3	2	11,7	3	9,7	-	-	41/36,6
- Формирование некрозов	2	20	24	46,2	1	5,9	3	9,7	-	-	30/26,8
Очаговая неврологическая симптоматика	-	-	2	3,8	4	23,5	4	13,3	1	50	11/9,8
Судорожный синдром	-	-	1	1,9	1	5,9	7	22,6	-	-	9/8,0
Прочие симптомы:											
- диарея	1	10	4	7,7	1	5,9	5	16,1	-	-	11/9,8
- конъюнктивит	-	-	1	1,9	2	11,8	-	-	-	-	3/2,7
- боли в животе	-	-	-	-	1	5,9	3	9,7	-	-	4/3,6
- боли в конечностях / суставах	-	-	1	1,9	1	5,9	6	19,4	-	-	8/7,1

В ходе проведенного исследования выявлено, что структура клинических форм ГФМИ имеет различия в зависимости от серогруппы Nm ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 36,9;  $p \leq 0,001$ ;  $r=0,7$ ). Так для ГФМИ, вызванных NmA, характерным было преобладание СФ (МКЦ + БГМ), для NmB – СФ (МКЦ + БГМ) и МКЦ, для NmW – БГМ (Таблица 4).

Таблица 4. – Клинические формы ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm (n=112)

Серогруппа	СФ (n/%)	МКЦ (n/%)	БГМ (n/%)
NmA (n=10)	6/10,9	3/11,5	1/3,5
NmB (n=52)	25/45,4	20/76,9	7/24,1
NmC (n=17)	14/25,5	1/3,9	2/6,9
NmW (n=31)	10/18,2	2/7,7	19/65,5
NmY (n=2)	1/50,0	-	1/50,0

Благодаря проведенному исследованию установлено, что у 67,9% пациентов с ГФМИ развивались осложнения. Интракраниальные осложнения наиболее часто диагностировались у детей с ГФМИ, вызванными NmB (36,0%) и NmC (24%), однако экстракраниальные при NmB (50%), а интракраниальные + экстракраниальные – при NmW (26,8%) и NmB (51,2%). В связи с чем своевременная диагностика МИ, в том числе, основанная на учете клинических особенностей ГФМИ, имеющих различия в зависимости от серогруппы Nm, позволяет прогнозировать характер течения заболевания.

В ходе анализа клинических и биохимических показателей крови и ЦСЖ у детей с ГФМИ в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, установлено, что для NmA (18,5±2,17 109/л) и NmC (17,9±1,71 109/л) свойственен более высокий лейкоцитоз, однако для NmB - лимфоцитоз (28,1±2,92%). Установлено, что в биохимическом анализе крови при NmW достоверно выше уровень кальция (1,39±0,09 ммоль/л; p<0,05) и СРБ (211,5±27,1 мг/л). В клиническом анализе ЦСЖ выявлен достоверно более высокий уровень плеоцитоза (8235,5±2803,4 106/л) и белка при БГМ и СФ (БГМ + МКЦ), вызванных NmW.

Благодаря изучению фенотипической и генотипической характеристики возбудителя установлено, что в настоящее время среди циркулирующих Nm появились гипервирулентные штаммы NmW (ST-11, cc11) близко расположенные к Англо-французской и шведской подгруппе Хадж-кластера (5 штаммов из 9), а также штаммы со сниженной чувствительностью и/или резистентностью к антибактериальным препаратам (54,1%, n=20). Так, преобладала в 52,9% случаев (18 штаммов из 34) умеренная устойчивость по пенициллину (NmB – 10 штаммов, NmW – 5, NmA – 1, NmC – 2), устойчивость к рифампицину выявлена у 4 штаммов (NmC – 2, NmB - 2), умеренная к ампициллину – у 2 штаммов (NmA – 1, NmW - 1), 4 штамма (NmA – 1, NmB – 2, NmW - 1) обладали резистентностью одновременно к нескольким антибактериальным препаратам. Полученные результаты являются научным обоснованием для совершенствования антибактериальной терапии при ГФМИ у детей, вызванных менингококками различных серогрупп.

#### **Характеристика плазменного звена гемостаза и эндотелиальной дисфункции, патоморфологических особенностей при ГФМИ у детей в зависимости от степени тяжести и серогруппы Nm**

В ходе проведенного исследования выявлено, что у детей с ГФМИ в независимости от клинической формы заболевания и серогруппы причинно-значимого менингококка в острый период имело место достоверное повышение фибриногена до 5,3 ± 2,9 г/л и МНО до 1,7 ± 0,9, выраженная степень изменения которых отмечалась при крайне тяжелой степени тяжести по сравнению с тяжелой (5,3±0,5г/л и 1,8±0,2 соответственно), что подтверждает выраженный дисбаланс плазменного звена гемостаза (Таблица 5).

Установлено, что степень выраженности повреждения сосудистого эндотелия и наличие фенотипических маркеров CD31+ в ЦСЖ определяются тяжестью болезни. Так, у пациентов с крайне тяжелой степенью тяжести содержание ДЦЭЦ в сыворотке составило

12,4±1,3 кл/мкл, тогда как при тяжелой степени тяжести - 6,8±0,6 кл/мкл ( $p<0,001$ ). Наличие у детей с ГФМИ тяжелой степени тяжести CD31+ клеток (11,9%) в ЦСЖ подтверждают выраженное повреждение эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов интракраниального русла, что приводит к негладкому течению болезни (Таблица 5).

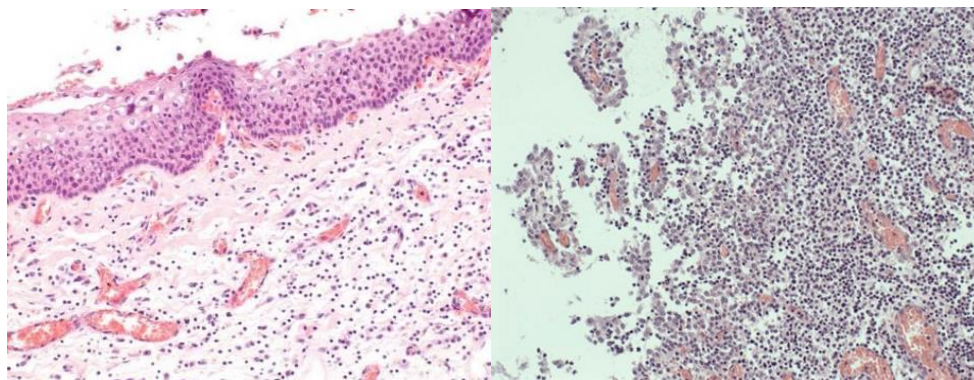
Таблица 5. – Характеристика состояния плазменного звена гемостаза и сосудистого эндотелия у детей в зависимости от степени тяжести ГФМИ (n=70)

Показатель	Референтное значение	Тяжелая	Крайне тяжелая	$P^{3-4}$
1	2	3	4	5
Фибриноген	2,0 – 4,0 г/л	5,3±0,4	5,3±0,5	$p<0,05$
МНО	0,95 – 1,1	1,4±0,1	1,8±0,2	$p<0,01$
ПТИ	70-120%	69,6±10,3	58,6±3,8	$p\geq 0,05$
АЧТВ	24,0 – 35 сек.	36,9±3,6	47,7±4,1	$p\geq 0,05$
Тромбиновое время	14,0 – 21,0 сек	16,1±0,8	22,8±2,2	$p<0,05$
Протромбиновое время	12,0 – 16,0 сек	21,5±15,9	24,8±15,9	$p\geq 0,05$
Антитромбин III	80 – 120%	85,9±9,5	99,5±8,5	$p\geq 0,05$
Плазминоген	80 – 120%	83,0±10,2	65,1±12,7	$p\geq 0,05$
Антиплазмин	80 – 120%	126,0±6,9	107,2±9,9	$p\geq 0,05$
Протеин С	70 – 130%	78,0±10,3	49,1±5,5	$p<0,05$
Д-димер	Менее 550 мкг/мл	1411,1±146,7	2440,0±826,4	$p<0,01$
ДЦЭЦ	2 – 4 кл/мкл	6,8±0,6	12,4±1,3	$p<0,001$

Полученные результаты являются научным обоснованием для раннего включения в комплексную терапию препаратов, улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия.

#### **Патоморфологические особенности органических поражений при ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm**

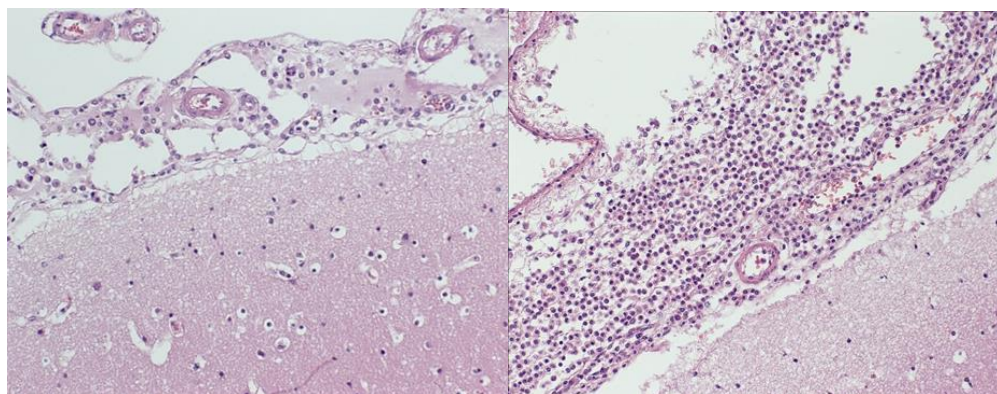
В ходе проведенного исследования установлено, что непосредственной причиной смерти у детей с ГФМИ, вызванной NmB и NmC, в 55,5% (n=10) случаев был синдром Уотерхауса-Фридериксена, тогда как при NmW – отек и набухание головного мозга с дислокационным синдромом (2 из 2-х случаев). Выявлено, что морфологические органические изменения при ГФМИ, вызванные различными серогруппами Nm, имеют как общие черты, так и различия. У всех пациентов с ГФМИ с летальным исходом в месте «входных ворот» определялись полнокровие и отек стромы, диффузная необильная полиморфноклеточная инфильтрация эпителиальной выстилки и подслизистых отделов (Рисунок 1 А, Б), а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни (Рисунок 2 А, Б).



А

Б

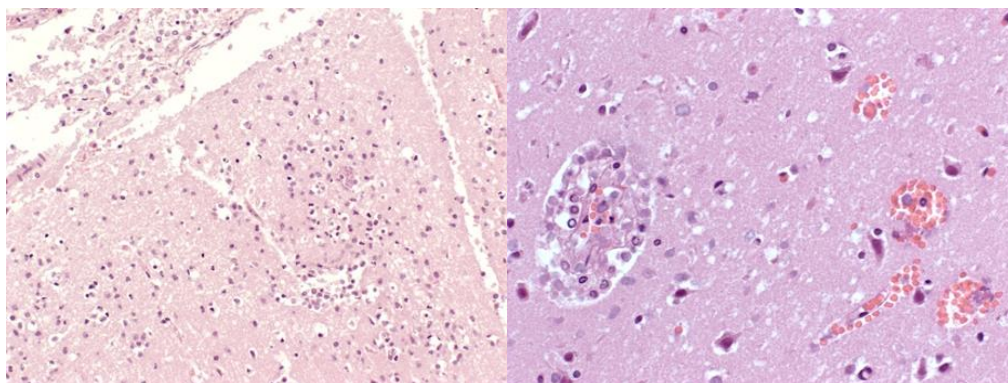
Рисунок 1. - Морфологические проявления острого экссудативного воспалительного процесса в области «входных ворот» у пациента Т., 2 лет: острый катаральный фарингит (А), острый катаральный тонзиллит (Б) – полнокровие и отек стромы, диффузная необильная полиморфноклеточная инфильтрация эпителиальной выстилки и подслизистых отделов. Окраска гематоксилином и эозином, х200 (А), х100 (Б).



А

Б

Рисунок 2. - Морфологические проявления острого экссудативного воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках и веществе головного мозга – серозный менингит у пациента А., 1 г. с ГФМИ, вызванной NmB, первые сутки заболевания (А), БГМ у пациента А., 1 г. с ГФМИ, вызванной NmB, третьи сутки заболевания (Б). Окраска гематоксилином и эозином, х200.



А

Б

Рисунок 3. - Гнойный менингоэнцефалит у пациента А., 16 лет с ГФМИ, вызванной NmW, пятые сутки заболевания: диффузная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами мягкой мозговой оболочки и фокусы инфильтрации вещества кортикальных отделов полиморфноядерными лейкоцитами с формированием зон деструкции (А), экссудативный васкулит в кортикальных отделах головного мозга и очаговые периваскулярные кровоизлияния (Б). Окраска гематоксилином и эозином, х200 (А), х400 (Б).

Тогда как для заболеваний, вызванных NmW, был характерен экссудативный (альтеративно-экссудативный) тип воспаления и поражение центральной нервной системы с вовлечением кортикальных отделов головного мозга с развитием деструктивного менингоэнцефалита (Рисунок 3 А, Б), а при заболеваниях, вызванных NmB и NmC, - изменения по типу септицемии с альтеративным типом воспаления, при заболеваниях, вызванных NmB, развитие тромбоза поперечных синусов с фатальными расстройствами кровообращения с последующим некрозом вещества головного мозга.

Таким образом, благодаря проведенному исследованию научно обоснованы пути совершенствования тактики ведения ГФМИ у детей, предполагающие оптимизацию как клинической и лабораторной диагностики с обязательным молекулярно-генетическим анализом причинно-значимых менингококков, так и этиопатогенетической терапии с дифференцированным применением антибактериальных препаратов и обязательным ранним включением препаратов, улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия, а также целесообразность использования многокомпонентных вакцин для специфической вакцинопрофилактики. Внедрение данных предложений в практику будет иметь медико-социальный эффект.

### ВЫВОДЫ

1. ГФМИ в 71,5% случаев имеют место у детей первых 3-х лет жизни. Заболевания, вызванные NmW, имеют подострое начало в 29% случаев, симптоматические судороги в 22,6% случаях, протекают с осложнениями в 23,7% и в 80,6% случаев с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести соответственно, что коррелирует с наличием у NmW гипервирулентного ST-11, cc11 (5 из 9 штаммов) и умеренной устойчивостью по пенициллину (5 из 18 штаммов). Тогда как при МИ, вызванной NmB, в 65,3% случаев имеют место множественные геморрагические элементы сыпи с формированием некрозов мягких тканей в 46,1% случаев, наличием осложнений в 67,3% случаев с преобладанием умеренной устойчивости по пенициллину (10 из 18 штаммов) и рифампицину (2 из 4 штаммов), а при NmC - с наличием очаговых неврологических симптомов в 23,5% случаев, развитием осложнений в 21,1% случаев, умеренной устойчивостью к пенициллину (2 из 18 штаммов), а также к рифампицину (из 4 штаммов 2).

2. У детей с ГФМИ вне зависимости от клинической формы заболевания и серогруппы причинно-значимого Nm имеет место достоверное повышение фибриногена до  $5,3 \pm 2,9$  г/л и МНО до  $1,7 \pm 0,9$ , выраженная степень изменения которых отмечалась при крайне тяжелой степени тяжести по сравнению с тяжелой ( $5,3 \pm 0,5$  г/л и  $1,8 \pm 0,2$  соответственно), что подтверждает дисбаланс плазменного звена гемостаза.

3. Установлено, что у больных с ГФМИ имеет место повреждение сосудистого эндотелия, причем степень выраженности повреждения и наличие фенотипических маркеров CD31+ в ЦСЖ определяются тяжестью болезни. Достоверно значимые нарушения сосудистого эндотелия отмечались при крайне тяжелой степени тяжести в отличие от тяжелой ( $12,4 \pm 1,3$  кл/мкл и  $6,8 \pm 0,6$  кл/мкл ДЦЭЦ в сыворотке крови соответственно).

4. Выявлено, что морфологические органические изменения при ГФМИ, вызванные различными серогруппами Nm, имеют как общие черты, так и различия. У всех пациентов с ГФМИ с летальным исходом в месте «входных ворот» имело место полнокровие и отек стромы, диффузная необильная полиморфноклеточная инфильтрация эпителиальной выстилки и подслизистых отделов, а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни. В то же время, для ГФМИ, вызванных NmW, характерным было преобладание альтеративно-экссудативного типа воспаления, поражение центральной нервной системы с вовлечением кортикальных отделов головного мозга и развитием деструктивного менингоэнцефалита, тогда как для ГФМИ, вызванных NmC и NmB, - наличие изменений по типу септицемии с альтеративным типом воспаления, причем в последнем



случае с развитием тромбоза поперечных синусов и фатальными расстройствами кровообращения с последующим некрозом вещества головного мозга, что является научным обоснованием путей совершенствования тактики ведения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Принимая во внимание, что в формировании особенностей клинических проявлений ГФМИ имеет приоритетное значение инфекционный агент, рекомендуется при любых формах ГФМИ определять не только серогрупповую принадлежность актуальных менингококков, таких как А, В, С, W и Y, но и их генотип и фенотип, что позволяет прогнозировать характер течения заболевания, выявлять как гипервирулентные штаммы, так и штаммы со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам, тем самым оптимизировать этиотропную терапию.

2. Ввиду того, что при ГФМИ у детей имеет место выраженное повреждение сосудистого эндотелия и нарушение плазменного звена гемостаза, коррелирующих с тяжестью заболевания и характером течения, рекомендуется исследование в крови ДЦЭЦ и CD31+ клеток в ЦСЖ и раннее включение в комплексную терапию препаратов, улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия, что оптимизирует течение заболевания.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее изучение патоморфологических изменений у детей с ГФМИ в зависимости от причинно-значимой серогруппы Nm на больших выборках позволит расширить представления о патогенетической взаимосвязи серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание, и особенностей клинических проявлений ГФМИ у детей.

Необходимо проведение исследований, направленных на оптимизацию патогенетической терапии, в частности оценки эффективности экстракорпоральных методов терапии ГФМИ у детей с рефрактерным септическим шоком и СПОН.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ**

1. **Маркова К.В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Ю.В. Лобзин Ю.В., Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, Н.Ф. Пульман, С.В. Сидоренко, М.В. Иванова, Ю.Е. Константинова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. – Т. 98. - № 1. - С. 242-245.**
2. **Маркова К.В. Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Н.В. Скрипченко, В.Е. Карев, К.В. Маркова, А.А. Вильниц, Н.Ф. Пульман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. – Т. 64. - № 5. - С. 114-122.**
3. **Маркова К.В. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей за период 2014-2018 гг. (по данным ДНКЦИБ) / Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, А.А. Вильниц, Н.Ф. Пульман, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. 2019. – Т. 11. - № 1 S1. - С. 120.**
4. **Маркова К.В. Менингококковая инфекция в современных условиях: что ждать? / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, К.В. Маркова, А.А. Вильниц // В книге: XXI Давиденковские чтения. Сборник тезисов. - 2019. - С. 300-301.**
5. **Маркова К.В. Возможности оптимизации патогенетической терапии гнойных менингитов у детей / А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, Е.С. Егорова, К.В. Маркова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119. - № 12. - С. 46-50.**
6. **Маркова К.В. Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, К.В. Середняков, К.В. Маркова // Патент на изобретение RU 2712050 C1, 24.01.2020. Заявка № 2019123073 от 17.07.2019.**
7. **Маркова К.В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, К.В.Маркова // Поликлиника. - 2020. - № 3. - С. 43-46.**
8. **Маркова К.В. Менингококковая инфекция в современных условиях: клинические, микробиологические и профилактические аспекты / К.В. Маркова, Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Э.А. Мартенс, С.В. Сидоренко//Педиатр. - 2020. - Т. 11. - № 3. - С. 81-92.**
9. **Маркова К.В. Перикардит у ребенка с генерализованной формой менингококковой инфекции, гнойным менингитом, вызванным *N. meningitidis* серогруппы W - осложнение или проявление? (клиническое наблюдение) / К.В. Маркова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, С.Н. Чуправа // В книге: XXII Давиденковские чтения. Лобзин С.В. Конгресс с международным участием, посвящается 140-летию со дня рождения академика Сергея Николаевича Давиденкова и 115-летию со дня рождения первооткрывателя клещевого энцефалита заслуженного деятеля науки россии, профессора Александра Гавриловича Панова. Санкт-петербург. - 2020. - С. 451-453.**
10. **Маркова К.В. Сравнительный анализ динамики клинико-эпидемиологических особенностей генерализованной формы менингококковой инфекции у детей за период 2014—2019 гг. / К.В. Маркова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман, Е.Ю. Скрипченко // Материалы XVIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – 2019. – С. 117 – 118.**
11. **Маркова К.В. Стафилококковый менингит как осложнение гнойного эпидурита / Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, А.В. Астапова, Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Марченко// Российский неврологический журнал. - 2020. - Т. 25. - № 3. - С. 34-39.**
12. **Маркова К.В. Этиологическая структура и клиническая характеристика гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за период 1990-2018гг. / А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман // Материалы Российской научно-**

практической конференции «Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы». – 2020. – Приложение 1. – Т.12. - №1. – С. 8-9.

**13. Маркова К.В. Менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы W (наблюдение семейных случаев заболеваний у детей) / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, К.В. Маркова, С.В. Сидоренко // Материалы Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы». – 2020. – Приложение 1. – Т.12. - №1. – С. 10-11.**

14. Маркова К.В. Возрастные аспекты гнойных менингитов у детей / Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, А.В. Астапова, К.В. Маркова, Н.Ф. Пульман // Учебное пособие, СПб. - 2020.– 25 с.

15. Маркова К.В. Информативность показателей коагулограммы при менингококковой инфекции у детей / Е.В. Макаренкова, Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Ю.С. Харитоненко, К.В. Маркова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц // Материалы XIX Конгресса детских инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. – 2020. – С. 81 – 82.

**16. Маркова К.В. Клинико-микробиологические особенности менингококковой инфекции у детей /Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Л.Н. Мазанкова, С.В. Сидоренко, Э.А. Мартенс, Е.Ю. Горелик // Практическая медицина. – 2021. – Т. 21. - № 2. - С.61-69.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БГМ – бактериальный гнойный менингит  
ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции  
ДВС- синдром – диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ДЦЭЦ – десквамированные циркулирующие эндотелиоциты  
МИ – менингококковая инфекция  
МКЦ - менингококцемия  
МЛСТ – мультилокусное секвенирование-типирование  
МНО – международное нормализованное отношение  
Н/ут – неустановленная серогруппа менингококка  
ОГМ – отек головного мозга  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
п/я нейтрофилы – палочкоядерные нейтрофилы  
ПКТ – прокальцитонинный тест  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РЗМ – ригидность затылочных мышц  
с/я нейтрофилы – сегментоядерные нейтрофилы  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПб - Санкт-Петербург  
СПОН – синдром полиорганной недостаточности  
СРБ – С-реактивный белок  
СФ – смешанная форма (менингококцемия + бактериальный гнойный менингит)  
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федеральное медико-биологического агентства»  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость  
сс - клональный комплекс  
Hb – гемоглобин  
Nm – *Neisseria meningitidis*  
NmA, B, C, W, Y - *Neisseria meningitidis* серогруппы A, B, C, W, Y  
ST – сиквенс-тип

**Автор выражает благодарность заведующему научно-исследовательским отделом патоморфологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России доктору медицинских наук Вадиму Евгеньевичу Кареву за бесценную помощь при выполнении работы.**