

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

МАРКОВА  
КСЕНИЯ ВИТАЛЬевна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ  
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

3.1.22 – инфекционные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Скрипченко Елена Юрьевна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Генерализованные формы менингококковой инфекции в современных условиях: этиологические, эпидемиологические и клинические особенности в зависимости от серогруппы менингококка .....	13
1.2 Патогенетические и патоморфологические аспекты генерализованных форм менингококковой инфекции .....	18
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
2.1 Материалы исследования.....	22
2.2 Методы исследования.....	26
2.2.1 Клинический мониторинг .....	26
2.2.2 Этиологические методы .....	29
2.2.3 Клиническая лабораторная диагностика .....	30
2.2.3.1 Методы исследования плазменного звена гемостаза.....	30
2.2.3.2 Методы исследования эндотелиальной дисфункции.....	31
2.2.4 Патоморфологические и иммуногистохимические методы.....	31
2.2.5 Инструментальные методы диагностики .....	32
2.2.6 Математико-статистические методы исследования.....	33
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	35
3.1 Клиническая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей различных серогрупп менингококка .....	35
3.2 Лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции.....	62
3.2.1 Клиническое и биохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости в зависимости от серогруппы менингококка.....	62

3.2.2 Микробиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости в зависимости от серогруппы менингококка..... 67

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И СЕРОГРУППЫ МЕНИНГОКОККА ..... 75

4.1 Состояние плазменного звена гемостаза у детей с генерализованными формами менингококковой инфекцией ..... 75

4.2 Характеристика эндотелиальной дисфункции у детей с генерализованной формой менингококковой инфекции ..... 78

4.3 Патоморфологические особенности органных поражений при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей в зависимости от серогруппы менингококка..... 85

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 105

ВЫВОДЫ..... 110

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 112

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..... 113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 116

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 появлений 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 [18, 40 и др.].

Общепризнано, что эпидемиологические особенности и клинические проявления менингококковой инфекции у взрослых имеют различия в зависимости от серогруппы менингококков, которые отличаются вирулентностью и иммуногенностью [25, 58, 111, 132 и др.]. В этой связи очевидно, что генерализованные формы менингококковой инфекции, 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 [29, 58, 80, 91, 103 и др.]. Однако, недостаточно изученным остается вопрос о взаимосвязи генотических и фенотипических особенностей менингококка с клиническими и лабораторными проявлениями, хотя обсуждается вопрос об участии в этом процессе механизмов на уровне транскрипции, функционирования аллельных генов, пилеобразования и метаболических реакций [138].

Известно, что в патогенезе менингококковой инфекции особое значение придается тромбогеморрагическому синдрому, степень выраженности которого является определяющей в формировании течения заболевания [3, 6]. 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 [9]. 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 БГМ у детей раннего возраста [14]. 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 органных 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) [28, 40]. Непрерывно меняющийся пейзаж менингококков, вызывающих ГФМИ, появление в циркуляции менингококков серогруппы W и Y, изменение клинической картины, увеличение частоты атипичного течения, являются основанием для углубленного изучения клинических и морфологических проявлений в зависимости от серогруппы менингококка, 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 [6, 28, 32, 40, 50, 123, 133 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 многом 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 менингококка.

### Научная новизна исследования

Установлено, что клинические особенности ГФМИ у детей зависят от серогруппы Nm, 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 менингококковой инфекции является NmB (57,1%, n=20) и NmW (25,7%, n=9), у детей до 3 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 десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (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 подтверждает выраженное повреждение эндотелия кровеносных сосудов интракраниального русла, что приводит к негладкому течению болезни.

Выявлено, что органые изменения у детей с ГФМИ, вызванные различными серогруппами менингококка, имеют как общие черты, так и различия. У всех пациентов с ГФМИ с летальным исходом в месте «входных ворот» имело место полнокрое 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 и 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 менингококка различных серогрупп. Выявлено, что при менингококковой инфекции вне зависимости от серогруппы Nm имеет место нарушение плазменного звена системы гемостаза и изменения сосудов головного мозга, степень выраженности которых коррелирует со степенью тяжести болезни. Выявлены морфологические различия органических повреждений при менингококковой инфекции, вызванных различными серогруппами менингококка, 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 наблюдательным.



## 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 менингококка, 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 менингококка, имеет как общие черты, так и различия. У всех пациентов с летальным исходом в месте «входных ворот» имеет место полнокрое 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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Генерализованные формы менингококковой инфекции в современных условиях: этиологические, эпидемиологические и клинические особенности в зависимости от серогруппы менингококка

Одной из актуальных проблем являются ГФМИ, для которых характерно повсеместное распространение, разнообразие клинических проявлений, высокая летальность (при септическом шоке до 80%) и инвалидизация (10-20%) после перенесенного заболевания [5, 15, 18, 19, 23, 40 - 46, 55, 58, 59, 101, 112, 114, 119, 127, 130, 135, 137, 146, 157].

В настоящее время идентифицируют 12 серогрупп Nm, и классификация основана на принципе различия в строении капсулы полисахаридов [39, 40, 50, 58, 59, 93, 112, 114, 132, 135, 147, 157]. Для штаммов Nm характерна непрерывная изменчивость вследствие межвидового и внутривидового горизонтального генетического обмена, способствующего появлению новых вирулентных и/или эпидемически опасных клонов Nm с разнообразными клиническими проявлениями и исходами МИ [8, 84]. Согласно литературным данным в более чем 90% случаев ГФМИ у человека вызывает менингококк серогруппы A, B, C, W, Y, X [38, 40, 93, 112]. Известно, что с помощью метода мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) штаммы Nm в зависимости от антигенной и генетической характеристик объединяют в сиквенс-типы (ST) и клональные комплексы (cc) [21, 106, 164]. Согласно данным литературы Nm с клональным комплексом cc11 являются гиперинвазивными, и для них характерны высокие показатели заболеваемости и смертности, а также возможность вызывать вспышки и эпидемии. К настоящему времени установлено, что менингококки, принадлежащие к cc11 могут экспрессировать Nm серогруппы C (NmC), NmW, реже NmB или NmY [112]. Тем не менее обращает внимание, что NmW (ST11, cc11) сформировала отдельную гетерогенную филогенетическую ветвь [112, 121]. В частности, линия 11.1 ассоциирована с паломничеством Хаджа (начало 2000-х годов), линия 11.2 - с южноамериканским штаммом (появился на юге Бразилии в 2003г., а затем

распространился в Аргентину и Чили) и оригинальным британским штаммом (появился в Великобритании в 2009г.), и еще один новый вариант, который был обнаружен в Великобритании в 2013г. [103, 112, 121]. Учитывая скорость миграционных процессов и повсеместность распространения МИ происходит появление новых случаев заболевания в различных частях мира, но в настоящее время возможно отслеживать тенденции в популяции Nm в связи с хранением индивидуальных сведений о каждом штамме менингококка в стандартизированной форме в общедоступной базе данных PubMLST [21, 41, 112].

На сегодняшний день заболеваемость МИ носит спорадический характер, но она варьирует в широких пределах в зависимости от региона, и традиционно высокая заболеваемость МИ отмечается в странах субэкваториальной Африки, которая достигает в период эпидемий 1000 на 100 тысяч населения [93]. В Российской Федерации за последние три года, несмотря на увеличение в 1,6 раз количества иммунизированных против МИ, показатель заболеваемости увеличился на 33,3 % (в 2016 году составила 0,5 на 100 тыс. населения, в 2019 году – 0,75 на 100 тыс. населения). Обращает на себя внимание, высокий уровень летальности в Российской Федерации, который в 2019 составил 21%, однако показатель летальности детей до 4 лет составил 25 %, а подростков 15–19 лет – 20 % [34]. По данным авторов [20] неорганизованные дети чаще (21,1%) погибают от ГФМИ, нежели организованные (12,9%). Также авторы [20] обращают внимание, что летальный исход у пациентов, проживающих за городом, в 1,3 раза выше (21,5%), нежели у пациентов, проживающих в городе (17,6%). При оценке летального исхода в зависимости от клинической формы МИ, авторы [20] отмечают, что показатель летальности при менингококцемии (МКЦ) выше (29,5%), нежели при бактериальном гнойном менингите (БГМ) (9,4%). При оценке летальности от ГФМИ в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами менингококка, наиболее низкий показатель летальности авторы [20] отмечают у детей с ГФМИ, вызванными NmA (10,9%), тогда как при заболеваниях, вызванных NmB, NmC, NmW и NmY, - одинаково высокий [20]. Тем не менее учитывая, что для эпидемического процесса МИ свойственна периодичность спадов и подъемов

заболеваемости в среднем в 20-30 лет, можно предположить о начале очередного периодического подъема заболеваемости МИ [17, 25, 34, 40, 77].

Известно, что серогрупповой пейзаж МИ постоянно меняется как географически, так и во временном распределении, и на частоту распространения различных серогрупп Nm влияет специфическая вакцинопрофилактика [40, 50, 156, 168]. В настоящее время ГФМИ, вызванные NmB, являются одной из основной причины заболевания в Северной Америке, Австрии, Северной Африки и Европы, хотя в последние годы наблюдается тенденция снижения заболеваемости данной серогруппой Nm [50, 96, 115, 136, 142, 147], тогда как NmC наиболее распространена в Бразилии, Китае и Нигерии [78, 85, 105, 111]. Также прослеживаются тенденции к увеличению частоты встречаемости NmW, например, в некоторых частях Европы NmW является третьей по распространенности после NmB и NmC [134]. По данным литературы распределение серогрупп менингококка варьирует в зависимости от возраста. Например, NmC и NmB наиболее характерны для детей до 4-х лет [134], а NmW – для лиц среднего и старшего возраста. По данным государственного доклада [34] в Российской Федерации в серогрупповой характеристике инвазивных штаммов выявлено преобладание NmC. В возрастном аспекте установлено, что у детей до 4 лет чаще встречается NmB, у лиц от 15 до 19 лет – NmC, у лиц от 25 до 44 лет – NmA. И необходимо отметить, что в Российской Федерации в 2019 году продолжился рост числа случаев ГФМИ, вызванных NmW [34].

Обращает внимание, что по данным ряда авторов NmC может вызывать заболевание у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [108, 112], однако патогенез требует изучения. Тем не менее на настоящий момент выделяют две гипотезы. Первая обусловлена тем, что у менингококка появился новый механизм передачи, так как иногда возбудитель обнаруживается в прямой кишке и уретре, и при оральном или анальном сексе происходит раздражение слизистой оболочки, что может являться фактором риска. Вторая причина связана с тем, что мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, имеют более высокие показатели ВИЧ-инфекции, чем население в целом, что может служить

дополнительным фактором риска [108, 112]. Так же обращает на себя внимание тот факт, что по данным литературы бывают случаи ГФМИ, вызванные неинкапсулированными менингококками [83, 99, 161, 166]. Хотя общепризнанно, что неинкапсулированные менингококки обычно не вызывают инвазивного заболевания, так как капсула является определяющим фактором вирулентности менингококка [1, 69, 80, 114].

По данным авторов отсутствие у Nm капсулы может быть обусловлена делецией гена, кодирующего капсулу, и временным или постоянным подавлением экспрессии капсулы с помощью генетических механизмов. Тем не менее по данным Claus H. et al. [71], отсутствие капсулы у Nm связано с изменением фазы генов капсулосинтеза, состоящего из 5 областей: область А содержит гены, необходимые для синтеза полисахарида; область В - гены, ответственные за модификацию липидов; область С - гены *ctr*, необходимые для транспорта полисахаридов; область D участвует в синтезе липополисахаридов; область E (функция гомолога гена *tex*, присутствующая в регионе E, в настоящее время неизвестна). И по данным Claus H. et al. [71], высокая доля ( $16 \pm 4\%$ ) инкапсулированных менингококков является следствием отсутствия областей А и С. И ряд авторов отмечают, что потеря капсулы усиливает способность менингококка колонизировать носоглотку человека и избегать механизмов системы защиты человека [1, 69, 166]. Тем не менее в литературе описано, что ГФМИ, вызванные неинкапсулированным менингококками, наиболее часто имеют благоприятное клиническое течение и быстрый, адекватный ответ на проводимую антибактериальную терапию, а механизм возникновения заболевания требует изучения [161]. Следует отметить, что в последние годы в литературе появляются данные о клинических особенностях менингококковой инфекции в зависимости от серогруппы менингококка. По данным ряда авторов [31, 53, 56, 58, 62, 67, 91, 103, 118, 122] наибольший полиморфизм клинических проявлений свойственен NmW в виде энтерита, фасциита, эпиглотита, пневмонии и других проявлений, а также характерно тяжелое течение и высокая летальность (50-57%). Например, одни авторы [31, 53, 67, 91, 118, 143] отмечают, что в дебюте заболевания МИ,



вызванной NmW, возникает диарея, боли в животе, рвота, может быть тошнота, однако геморрагическая сыпь отсутствует. По данным Campbell H. et. al. [67] в Великобритании из 15 подростков с подтвержденной ГФМИ, вызванной NmW, у половины (n=7) в дебюте заболевания отмечались вышеописанные симптомы, однако типичная геморрагическая сыпь была выявлена только у двоих. Учитывая такие атипичные проявления менингококковой инфекции 4 подросткам был выставлен неправильный диагноз (острый гастроэнтерит), и рекомендовано лечение в амбулаторных условиях. Необходимо отметить, что из 7 пациентов с атипичными проявлениями летальный исход отмечался у 5 человек [67]. По данным Moreno G. et. al. [63] в Чили у пациентов с ГФМИ, вызванной NmW, в 55,6% случаев заболевание манифестировало с диареей без типичной геморрагической сыпи и в более чем в половине случаев закончилось летальным исходом. Moreno G. et. al. [118] аналогично Campbell H. et. al. [67] указывают, что в связи с атипичными клиническими проявлениями в дебюте заболевания МИ трактовка диагноза в 24% случаев была неправильная, и даже повлекла за собой проведение хирургической операции (в 12% случаев) в связи с клиникой острого живота. И обращает на себя внимание, что коэффициент летальности составил 31,7%, а при неправильной первоначальной трактовке диагноза - 57% [118]. На сегодняшний день причина возникновения острых болей в животе при NmW не ясна, однако существуют различные предположения. Например, боли в животе могут быть обусловлены брыжеечной гипоперфузией, септическими салниковыми микроинфарктами в связи с гематогенным распространением менингококка или отложением иммунного комплекса, что аналогичным образом может встречаться при ГФМИ, вызванными другими серогруппами Nm [53, 145]. Другие авторы [91, 118] данные проявления связывают с южноамериканским / британским штаммом NmW, входящим в cc11. Также ряд авторов [58, 62, 152, 167] сообщают о поражении сердца при NmW, том числе и осложнение в виде перикардита и полиартрита на 31 день от начала заболевания несмотря на проводимую этиопатогенетическую терапию [29, 87, 109, 167]. Другие авторы сообщают о редкой форме ГФМИ, обусловленной NmW, в виде септического

артрита. По данным для Bethea J. и Stephens DS. et. al. для NmY более характерна первичная пневмония [62, 148, 150], особенно у лиц старше 50 лет (летальность достигает 16%) [150]. Тем не менее O'Rourke C. et. al. сообщают об изолированном артрите, вызванным NmY, у ребенка 3 лет [125]. Также Stephens D.S. указывает, что для подростков и молодых взрослых с ГФМИ, обусловленной NmW и NmC, наиболее характерно развитие септического артрита, как правило, моноартикулярного, затрагивающего в основном коленный и тазобедренный суставы [148]. Тем не менее, данные о клинических особенностях менингококковой инфекции у детей в зависимости от серогруппы Nm немногочисленны, что и явилось предметом научного изучения в данной работе.

## 1.2 Патогенетические и патоморфологические аспекты генерализованных форм менингококковой инфекции

Известно, что менингококк попадает на слизистую носоглотки воздушно-капельным путем (назофарингеальная стадия), где происходит его размножение. В связи с наличием местного гуморального иммунитета происходит гибель возбудителя без развития клинических проявлений, однако в некоторых случаях Nm может вегетировать не причиняя вреда хозяину [7, 30, 40]. Однако развитию ГФМИ может способствовать скученность населения (проживание в общежитии или военной казарме и другое) [40, 60, 70], сопутствующие острые респираторные инфекции [47, 52, 144], несостоятельность защитных резервов макроорганизма в виде врожденных дефектов системы комплемента и другое [65, 107].

Общепризнано, что менингококк и его облигатный компонент наружной клеточной мембраны (липополисахарид А или эндотоксин) активируют клетки крови и сосудистого эндотелия, провоцирует цитокиновый "взрыв" и тем самым индуцирует каскад провоспалительных цитокинов с последующим эндотелиальным повреждением, увеличением проницаемости сосудов, а также способствует развитию жизнеугрожающих состояний, включающих в себя рефрактерный септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН),

а также кровоизлияния в надпочечники на фоне ДВС-синдрома, что наблюдается при синдроме Уотерхауса–Фридериксена [40, 141]. По данным литературы, септический шок при МИ тесно связан с уровнем в крови липополисахаридов (ЛПС, эндотоксин) Nm [5, 37, 66, 72, 92, 126]. Высокий уровень эндотоксина в крови усугубляет септический процесс в связи с тем, что вызывает изменение в экспрессии более 300 генов, активацию макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, вызывает активацию системы свертывания крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с последующими органными и полиорганными дисфункциями [37, 66, 92, 126, 140]. По данным авторов рефрактерный септический шок и СПОН – это основная причина смерти девяти из десяти пациентов с ГФМИ, реже пациенты погибают от других причин: внутричерепной гипертензии с отеком головного мозга (ОГМ) с развитием дислокационного синдрома, остановки мозгового кровообращения и другое [64]. Необходимо отметить, что при дефектах костей черепа возбудитель также может проникнуть в оболочки мозга через решетчатую кость по лимфатическим путям и периневрально [5, 76, 97, 102, 104, 163].

По данным авторов [7, 10, 40] дисфункция сосудистого эндотелия практически всегда сопровождается изменениями в системе гемостаза с выраженным тромбогеморрагическим синдромом, и общепризнано, что Д-димер является высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования [10]. Ряд авторов сообщают, что течение заболевания и прогноз определяется глубиной повреждения сосудов микроциркуляторного русла и мозговой ткани, проявляющихся основными типовыми патологическими изменениями (спазм или парез сосудов, наличие тромбоза сосудов, диапедезных периваскулярных кровоизлияний и другое) [16]. Известно, что одним из прямых маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЦЭЦ) в крови по методике Hladovec (1978) в модификации Петрищева и другими [10, 35, 36, 82, 98].

Ряд авторов сообщают, что определение в ЦСЖ у детей с БГМ иммуноцитохимическим методом CD31 и S100 позитивных клеток в 1-2 день болезни позволяет прогнозировать течение и исход болезни. При содержании CD31 более 0,5% и наличии S100 позитивных клеток прогнозируют неблагоприятное течение БГМ, тогда как при содержании CD31 менее 0,5% и отсутствии S100 позитивных клеток прогнозируют благоприятное течение заболевания [16]. Также ряд авторов указывают, что между количеством Nm в крови и тяжестью течения заболевания существует прямая зависимость. При ГФМИ обычно количество микробных клеток в крови находится в диапазоне от  $10^4$  до  $10^8$  КОЕ/мл, а при фульминантной форме МИ может достигать более  $10^9$  КОЕ/мл. Авторы указывают, что более высокая бактериальная нагрузка у выживших пациентов влияет на развитие осложнений (нарушение зрения и/или слуха, потеря пальцев и/или конечностей, развитие СПОН), что обуславливает более длительное пребывание пациентов в стационаре и снижение качества жизни в последующем [5, 72].

В последние годы появляются данные о различных клинических проявлениях ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка, существуют определенные патоморфологические проявления свойственные той или иной серогруппе Nm. Например, по данным авторов [28] для заболеваний, вызванных NmW, характерен экссудативно-некротический характер изменения стенок кровеносных сосудов микроциркуляторного русла паренхиматозных органов с формированием в них фокусов преимущественно некротического и гнойно-некротического воспаления, тогда как для заболеваний, вызванных NmB и NmC, характерно альтеративно-геморрагическое воспаление [28]. Однако данные немногочисленны, и указывают на необходимость продолжения изучения данной проблемы.

В связи с полиморфизмом клинических проявлений, а также высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизирующих последствий перенесенной инфекции актуальным является оптимизация тактики ведения пациентов на всех этапах развития заболевания. В настоящее время комплексная терапия септического шока и СПОН включает в себя инфузионную и антибактериальную терапию, кортикостероиды, вазопрессорные препараты,

ингибиторы протонной помпы, респираторную поддержку, гемодинамический мониторинг [40, 116, 139, 163]. С 1980-х годов начали активно использовать различные методы экстракорпоральной терапии, однако большая их часть оказалась недостаточно эффективной. Например, применение неселективного метода гемокоррекции (плазмаферез / плазмообмен) оказалось недостаточно эффективными при развитии СПОН. Применение полуселективных методик (гемодиафильтрация / гемофильтрация), основанных на удалении из периферической крови цитокинов и других биологически активных молекул, участвующие в системном воспалении, [28, 37, 68, 89, 129, 154] не позволяют удалить эндотоксин (липополисахарид) в связи с его большой молекулярной массой [28, 68, 89, 129, 154], но он является важным этиологическим триггером, запускающим каскад патологических реакций, обуславливающих развитие танатогенеза. В Японии с 1994 года стали активно применять сорбционные технологии с использованием картриджей с иммобилизованным на волокнах полимиксином-В (Toraymixin™, Япония) [49, 100, 124, 153, 158, 159, 168]. К настоящему времени многие экспериментальные и клинические исследования подтвердили положительное влияние селективной гемоперфузии при лечении рефрактерного септического шока, а также показали повышение процента выживаемости пациентов [57, 94, 117, 124, 145, 153, 158, 168]. Одни авторы [153] отмечают, что применение полимиксиновой гемоперфузии улучшает гемодинамический статус у пациентов с сепсисом, другие [168] - о снижении концентрации цитокинов, уровня лактата, а также положительного влияния на функцию легких и сердечно-сосудистую систему [168]. Тем не менее литературные данные, касающиеся терапии МИ немногочисленные. Данный метод лечения является патогенетическим, что оправдывает необходимость его применения в комплексной терапии сепсиса и септического шока, и требует дальнейшего анализа.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Материалы исследования

Под наблюдением находилось 136 пациентов с ГФМИ в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (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 менингококка, 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 Российской Федерации от 19.06.2003 года № 266.

Медиана возраста детей с ГФМИ, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 2014 по 2020 гг., составила 2 года ( $Q_{25} - Q_{75}$  – дети до года – 4 года) с преобладанием младенцев и детей раннего возраста (71,3%, n=97) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. – Возрастная структура детей с ГФМИ, госпитализированных за период 2014 – 2020гг. (n=136)

Возраст детей с ГФМИ									
До 1 года		1 – 3 года		4 – 6 лет		7 – 12 лет		13 – 17 лет	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
43	31,6	54	39,7	16	11,8	14	10,3	9	6,6

Среди больных с ГФМИ мальчики составили 61,8% (n=84), в серогрупповом пейзаже преобладала NmB (38,2%, n=52) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Серогрупповой пейзаж Nm за период 2014 – 2020гг. (n=136)

Год	Всего (n)	Пол				NmA		NmB		NmC		NmW		NmY		H/yr	
		М		Д		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		n	%	n	%												
2014	28	18	64,3	10	35,7	4	14,4	10	35,7	2	7,1	2	7,1	-	-	10	35,7
2015	22	16	72,7	6	27,3	2	9,1	4	18,2	1	4,5	1	4,5	-	-	14	63,7
2016	17	14	82,4	3	17,6	-	-	6	35,3	2	11,8	4	23,5	-	-	5	29,4
2017	22	12	54,5	10	45,5	-	-	10	45,5	2	9,1	4	18,2	1	4,5	5	22,7
2018	20	10	50	10	50	-	-	10	50	5	25	3	15	-	-	2	20
2019	20	11	55	9	45	2	10	9	45	3	15	2	10	1	5	3	15
2020	7	3	42,9	4	57,1	2	28,6	3	42,8	2	28,6	-	-	-	-	-	-
Итого	136	84	61,8	52	38,2	10	7,4	52	38,2	17	12,5	16	11,7	2	1,5	39	28,7

В ходе исследования установлено, что в 61,8% (n=84) случаев при поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России у пациентов была тяжелая степень тяжести. Преобладала (58,1%, n=79) смешанная форма (СФ) ГФМИ: МКЦ + БГМ (Таблица 2.3).

Таблица 2.3. – Структура клинических форм и степеней тяжести ГФМИ у пациентов, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период 2014 – 2020гг. (n=136)

Степень тяжести	Форма ГФМИ			Итого (n/%)
	Смешанная форма (МКЦ + БГМ)	БГМ	МКЦ	
Средняя	5	4	5	14/10,3
Тяжелая	45	18	21	84/61,8
Крайне тяжелая	29	2	7	31/27,9
Итого (n/%)	79/58,1	24/17,6	33/24,3	136/100

Всем пациентам с ГФМИ проводилось обследование согласно регламентирующим документам: приказ Минздрава Российской Федерации от 23.12.1998 № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики МИ и БГМ», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 №804н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ГФМИ тяжелой степени тяжести», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.12 №1368н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при МИ средней степени тяжести», СП 3.1.3542-18 «Профилактика МИ» от 20.12.2018, Федеральных клинических рекомендаций от 2015 года «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным МИ», утвержденных на заседании профильной комиссии в рамках Всероссийского ежегодного конгресса "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика" 8–9 октября 2013 года. Суммарный объем проведенных исследований у пациентов с ГФМИ показан в таблице 2.4.



Таблица 2.4. – Перечень и объем выполненных исследований у пациентов с ГФМИ

Перечень исследований	n
Клинико-неврологический мониторинг	136
Клинический и биохимический анализ крови / ЦСЖ, посев, ПЦР, экспресс-метод РЛА	136
Исследование фенотипа (определение антибиотикорезистентности путем определения минимальной ингибирующей концентрации) 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 ДЦЭЦ в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавторов (1999)	58
CD31+ клетки в ЦСЖ (ИЦХ методом)	57

С целью определения степени выраженности повреждения эндотелия сосудов интратекального русла у детей с ГФМИ (СФ – 30 человек, БГМ - 27) выполнено ИЦХ фенотипирование с определением десквамированных эндотелиальных клеток (CD31+) в ЦСЖ у 57 пациентов в дебюте заболевания (1-2 день болезни) и в периоде ранней реконвалесценции (7-9 день болезни). Структура ГФМИ в группе исследования в зависимости от серогруппы менингокока была представлена следующим образом: NmA была идентифицирована у 7 пациента, NmB – 14, NmC – 12, NmW – 4 и неустановленная серогруппа менингококка у 20 детей. ДЦЭЦ были исследованы у 58 пациентов с ГФМИ. Из них 26 пациентов были с крайне тяжелой степенью тяжести, 32 с тяжелой степенью тяжести.

Патоморфологические особенности ГФМИ у детей были изучены на основании анализа 25 историй болезни (форма №003/у) умерших детей и протоколов патологоанатомических исследований (n=20), а также на аутопсийном материале (n=20). Серогрупповой пейзаж ГФМИ у пациентов с летальным исходом был представлен NmB (n=17), NmC (n=5) и NmW (n=3). В группе исследования преобладали мальчики (соотношение мальчики : девочки = 2,6:1).

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинический мониторинг

Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов с ГФМИ проводилось с момента госпитализации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в течение всего периода стационарного лечения и катamnестическим наблюдением в течение 1–3-х после перенесенной инфекции.

Диагностика МИ основывалась на наличии общеинфекционного синдрома (острое или внезапное начало заболевания, повышение температуры тела в пределах фебрильных цифр (38,1 – 40 °С), апатичности, расстройства аппетита и сна, раздражительности, общей мышечной слабости, реже сильных болей в животе и ногах), общемозгового синдрома (диффузная головная боль распирающего характера, повторные рвоты, гиперестезия, нарушение поведения и сознания) и синдрома экзантемы (в дебюте заболевания как геморрагической сыпи, так и пятнисто-папулезной и/или розеолезной, которая в последующем сменялась геморрагическими элементами сыпи). Неврологический статус исследовался в объеме стандартного плана обследования для каждого больного по классической схеме с оценкой уровня сознания, состояния двигательной и чувствительной сфер, черепно-мозговой иннервации, координации движений, речевых и корковых функций, менингеальных симптомов. Степень нарушения сознания оценивали по шкале ком Глазго (1974 г. в модификации) в баллах (Рисунок 2.1 и Рисунок 2.2), 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.

Признак	Баллы
Открытие глаз	
Произвольное	4
Реакция на голос	3
Реакция на боль	2
Реакция отсутствует	1
Речевая реакция	
Ребенок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен	5
Ребенка при плаче можно успокоить, интерактивность неполноценная	4
При плаче успокаивается, но ненадолго, стонет	3
Не успокаивается при плаче, беспокоен	2
Плач и интерактивность отсутствуют	1
Двигательная реакция	
Выполнение движений по команде	6
Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
Отдергивание конечностей в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация)	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация)	2
Отсутствие движений	1

Рисунок 2.1. - Шкала комы Глазго для детей младше 4-х лет

Признак	Баллы
Открытие глаз	
Спонтанное	4
Реакция на голос	3
Реакция на боль	2
Реакция отсутствует	1
Вербальный ответ	
Не нарушена	5
Спутанная речь	4
Непонятные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
Двигательная реакция	
Выполнение движений по команде	6
Локализация раздражения (отталкивание)	5
Отдергивание конечностей в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация)	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация)	2
Отсутствие движений	1

Рисунок 2.2. - Шкала комы Глазго для взрослых и детей старше 4-х лет

Степень тяжести МИ 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, венитрикулит, субдуральный выпот, абсцесс, эмпиема и другое) и экстракраниальных (некроз мягких тканей, артриты, миокардит, миокардиодистрофия, септический шок, ДВС-синдром, СПОН). Средняя степень тяжести определялась 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 определялась при наличии осложнений, требующих интенсивной терапии в условиях отделения реанимации с применением ИВЛ (Таблица 2.3). Клинический диагноз МИ устанавливался с учетом классификации МИ, предложенной В.И. Покровским и соавторами (1965г.):

1. Локализованные формы:
  - Менингококконосительство;
  - Острый назофарингит.
2. Генерализованные формы:
  - Менингококцемия: типичная, молниеносная, хроническая;
  - Менингит;
  - Менингоэнцефалит;
  - Смешанная (менингит и менингококцемия).
3. Редкие формы:
  - Менингококковый эндокардит;
  - Менингококковый артрит (синовит), полиартрит;
  - Менингококковая пневмония;

- Менингококковый иридоциклит.

Характер течения МИ оценивали с учетом исходов заболевания. 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.

### 2.2.2 Этиологические методы

Этиологическая верификация заболевания проводилась в лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России путем выделения культуры Nm (кровь и/или ЦСЖ, и/или отделяемое носоглотки) и определения антибиотикорезистентности. Методом МЛСТ определяли ST и сс. Определение серогруппы Nm проводилось путем использования молекулярных (полимеразная цепная реакция) и серологических с использованием типоспецифических сывороток методов. В качестве экспресс метода использовалась реакция латекс-агглютинации (BIO-RAD).

Под термином «фенотипическая характеристика возбудителя» подразумевали культуральные свойства штаммов менингококка, 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 сс.

### 2.2.3 Клиническая лабораторная диагностика

Стандартное исследование крови и ЦСЖ осуществлялось в лаборатории научно-исследовательского 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, включающий в себя общий билирубин, альбумин, креатинкиназу, глюкозу, амилазу, мочевины, креатинин, общий белок, креатинкиназу МВ, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, кальций, натрий, калий, хлориды, С-реактивный белок (СРБ) определяли на биохимическом анализаторе TAURUS (Италия). Рутинные исследования ЦСЖ включали подсчет и дифференциацию клеток в камере Фукса-Розенталя, исследование уровня белка, глюкозы, калия, натрия, хлоридов. Синдром воспалительных изменений ЦСЖ подтверждался наличием нейтрофильного плеоцитоза, протеиноррахии, бактериоррахии, снижением уровня глюкозы. Сроки санации ЦСЖ (нормализацию плеоцитоза, отсутствие возбудителя) рассматривали в качестве одного из критериев характера течения БГМ.

#### 2.2.3.1 Методы исследования плазменного звена гемостаза

Исследование плазменного звена гемостаза осуществлялось в лаборатории научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Показатели плазменного звена гемостаза определяли на автоматическом гемокоагулометрическом анализаторе STAC compact (Франция) с использованием реагентов фирмы Stago (Франция). Исследовали протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, протеин С и S, плазминоген, альфа2-антиплазмин, Д-димер (норма

менее 550 мкг/мл, умеренная гиперкоагуляция - 550-3000 мкг/мл, выраженная гиперкоагуляция - выше 3000 мкг/мл).

Исследование плазменного звена системы гемостаза проводилось в остром периоде (при поступлении, на 1-2 сутки болезни).

#### 2.2.3.2 Методы исследования эндотелиальной дисфункции

Для оценки степени выраженности повреждения эндотелия сосудистой стенки в сыворотки крови определяли 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 сыворотки 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.

#### 2.2.4 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, обезвоживали 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 иммуоцитохимических и иммуногистохимических исследований. Использовались мышинные 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).

### 2.2.5 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). При показаниях (наличие очаговой неврологической симптоматики, подозрение на вторичную природу БГМ, образование субдурального выпота и другое) сотрудниками отделения лучевой диагностики 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».

#### 2.2.6 Математико-статистические методы исследования

Накопление, хранение и систематизация данных исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и программы Excel 15.0 (Microsoft Office 2016).

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 [48].

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

3.1 Клиническая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей различных серогрупп менингококка

На основании анализа 112 случаев ГФМИ и 25 историй болезни детей с летальным исходом с установленной серогруппой Nm изучены клинико-анамнестические, эпидемиологические данные и характер течения МИ. В результате исследования выявлено преобладание заболеваний, вызванных NmB (46,4%, n=52) и NmW (27,7%, n=31), реже NmC (15,2%, n=17), NmA (8,9%, n=10) и NmY (1,8%, n=2). У пациентов с ГФМИ с летальным исходом преобладали ГФМИ, вызванные NmB (68,0%, n=17), тогда как NmC была идентифицирована в 20% (n=5) случаев, а NmW – в 12% (n=3).

Проведенное исследование показало, что среди заболевших ГФМИ преобладали мальчики (соотношение мальчики:девочки - 1,4:1, а у пациентов с летальным исходом – 2,6:1). Тем не менее установлено, что у детей, в целом, в пубертатном периоде распределение по полу было, относительно, равное (0,8:1). При анализе гендерных особенностей у детей в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, достоверно значимых различий не выявлено.

В ходе исследования установлено, что среди пациентов с ГФМИ преобладали дети первых 3 лет жизни: в целом 71,5% (n=80), у пациентов с летальным исходом 68,0% (n=17). Тем не менее установлена связь между возрастом пациента и ГФМИ, вызванными различными серогруппами Nm ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 23,6;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,36$ ). Выявлено, что 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 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 3.1). У пациентов с ГФМИ с летальным исходом связь между возрастом детей и заболеванием, вызванным различными серогруппами Nm, не установлены в связи с малой выборкой пациентов. Тем не менее выявлены следующие тенденции: при ГФМИ, вызванных NmB, преобладали дети до 1 года (n=9), при NmC – дети в возрасте от 7 до 13 лет (n=2), при NmW – подростки в возрасте 14-17 лет (n=2) (Таблица 3.2).

Таблица 3.1. – 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

Таблица 3.2. - Структура пациентов с ГФМИ с летальным исходом в зависимости от серогруппы Nm (n=25)

Возраст	NmB	NmC	NmW	Итого (n/%)
До 1 года	9	1	-	10/40
1 – 6 лет	5	1	1	7/28
7 – 13 лет	1	2	-	3/12
14 – 17 лет	2	1	2	5/20
Итого (n/%)	17/68	5/20	3/12	25/100

В результате исследования установлено, что сезонность ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm варьирует: при заболевании, вызванном NmW, дети госпитализировались преимущественно весной, тогда как при NmC – зимой и летом, при NmB - весной и осенью (Рисунок 3.1).

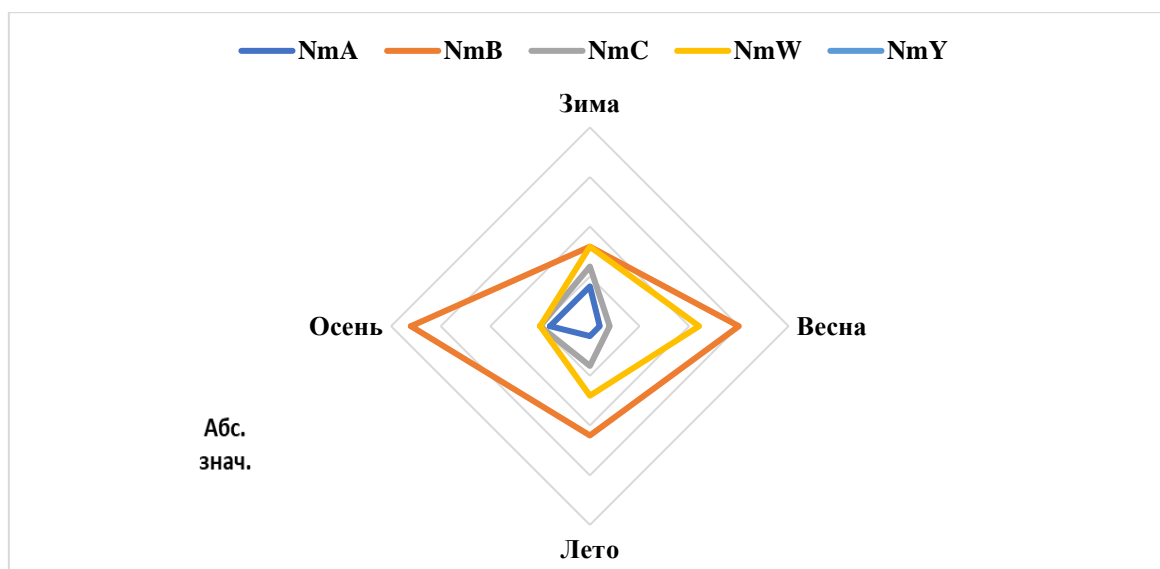


Рисунок 3.1. – Сезонность ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm

При анализе анамнеза жизни неблагоприятные факторы антенатального, интранатального периодов выявлены в 30,4% (n=34) случаев, а у пациентов с летальным исходом – 36,0% (n=9). В ходе исследования установлено, что у детей с ГФМИ, вызванными NmW, наиболее часто (52,9%, n=18) выявлялся отягощенный преморбидный фон. Тогда как у пациентов с ГФМИ с летальным исходом наиболее часто (33,3%, n=3) отягощенный преморбидный фон выявлялся у детей с заболеваниями, вызванными NmC. Тем не менее связь между заболеванием, вызванным различными серогруппами Nm, и отягощенным преморбидным фоном не выявлена ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 0,32;  $p>0,05$ ) (Таблица 3.3). Установлено, что все дети не были привиты против менингококковой инфекции.

Таблица 3.3. – Характеристика отягощенного преморбидного фона у детей с ГФМИ в целом (n=34) и летальным исходом (n=9) в зависимости от серогруппы Nm

Факторы	NmA	NmB		NmC		NmW		Итого (n/%)	
		Всего	Exitus exitiale	В целом	Exitus exitiale	Всего	Exitus exitiale	Всего	Exitus exitiale
Угроза прерывания	1	5	2	-	1	5	1	11/32,4	4/44,4
Выкидыши/аборты	-	2	-	1	-	-	-	3/8,8	-
Гестоз	-	6	1	-	-	3	-	9/26,5	1/11,1
Кесарево сечение	-	4	-	2	1	5	-	11/32,4	1/11,1
Экстракорпоральное оплодотворение	1	-	-	-	-	2	-	3/8,8	-
Вакуум-экстракция плода	-	1	1	-	-	-	-	1/2,9	1/11,1
Задержка внутриутробного развития	-	1	-	-	-	-	-	1/2,9	-
Течение беременности на фоне ВИЧ-инфекции / токсоплазмоза / микоплазменной инфекции / сахарного диабета / гипотиреоза / анемии / острой почечной недостаточности	1	4	2	3	1	3	-	11/32,4	3/33,3
Итого (n/%)	3/8,8	23/67,6	5/55,6	6/17,6	3/33,3	18/52,9	1/11,1		

При анализе данных установлено, что отягощенный эпидемиологический анамнез, включающий в себя накануне перенесенную острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), острую кишечную инфекцию (ОКИ), контакт с членом семьи с катаральным синдромом (затрудненное носовое дыхание, боль в горле) или посещения мест с большим скоплением людей (торговый центр, миграционная служба), был выявлен у 29,5% (n=33) детей, однако достоверных различий между заболеваниями, вызванными различными серогруппами Nm, не установлено. Тем не менее на основании анализа 112 случаев ГФМИ выявлено, 6 очагов МИ (Таблица 3.4). Распространение МИ, вызванной NmC, в детском саду было предотвращено путем проведения вакцинопрофилактики (Менактра) по эпидемическим показаниям.

Таблица 3.4. – Характеристика очагов МИ в зависимости от серогруппы Nm

NmB	NmC	NmW
Мальчик 1 год МКЦ + Девочка (сестра) 3 года локализованная форма МИ (назофарингит)	Мальчик 2 года смешанная форма (МКЦ+БГМ) + Отец локализованная форма МИ (назофарингит)	Два мальчика (близнецы) 7 лет БГМ
Мальчик 9 мес. смешанная форма (МКЦ+БГМ) + Бабушка 50 лет смешанная форма (МКЦ+БГМ) ex. letalis	Мальчик 4 года СФ (МКЦ+БГМ) + Девочка 2 года СФ (МКЦ+БГМ)	Мальчик и девочка (близнецы) 3 года БГМ

В ходе исследования установлено, что в большинстве случаев (89,3%, n=100) заболевание ГФМИ начиналось с резкого подъема температуры тела в пределах фебрильных цифр (38,1°C и выше), однако в 10,7% случаев (n=12) отмечалась субфебрильная лихорадка (с 37,1°C до 38,0°C), тем не менее достоверных различий между заболеваниями, вызванными различными серогруппами менингококка, не установлено. В дебюте заболевания в 21,4% случаев (n=24) первоначально появлялась розеолезная или папулезная сыпь, в последующем ставшей геморрагической, однако достоверных различий между заболеванием, вызванным различными серогруппами Nm, не установлено ( $\chi^2$ -критерий Пирсона;  $p > 0,05$ ). Наибольший период времени между появлением лихорадки и в последующем присоединением геморрагическими элементами сыпи было характерно для ГФМИ, вызванных NmW (13,6±2,71 часов), тогда как наименьший - для NmB (7,7±4,17 часов) ( $p < 0,01$ ). Тем не менее для заболеваний, вызванных NmW, в 29% случаев (n=9) отмечалось подострое начало болезни с повышением температуры тела до 38,5°C, неярко выраженного катарального синдрома. Пациенты лечились в амбулаторных условиях, получали симптоматическую терапию. Ухудшение состояния отмечалось на 4-7 сутки болезни (5,1±0,4 дней), когда резко повышалась температура тела до 40°C с плохим эффектом на антипиретики, нарастала вялость, появлялась рвота, и через 5,2±0,3 дней от начала болезни присоединялась

необильная геморрагическая сыпь, расположенная преимущественно на дистальных отделах конечностей ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 15,7;  $p < 0,01$ ).

При анализе данных установлено, что диагностические ошибки на догоспитальном этапе при ГФМИ отмечались в 50% случаев ( $n=56$ ). Установлено, что существует связь между частотой ошибочной трактовки диагноза ГФМИ на догоспитальном этапе и заболеванием, вызванным различными серогруппами Nm ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 23,7;  $p < 0,001$ ;  $r=0,39$ ). Наибольшая доля (48,2%) ошибочных диагнозов отмечалась при заболеваниях, вызванных NmW, тогда как при NmB в 62,5% случаев диагноз был выставлен правильно. Наиболее часто пациентам с NmW трактовали диагноз как ОРВИ, ОКИ по типу острого гастроэнтерита, двум детям был заподозрен острый живот (один ребенок из двух был прооперирован) (Таблица 3.5). Тогда как у пациентов с ГФМИ с летальным исходом диагностические ошибки на догоспитальном этапе выявлялись в 24% ( $n=6$ ) случаев. Наиболее «типичные» проявления ГФМИ (геморрагическая сыпь, фебрильная лихорадка, менингеальные симптомы) диагностировались у пациентов с ГФМИ, вызванной NmB, что позволило в 88,2% ( $n=15$ ) случаев правильно установить диагноз на догоспитальном этапе. Тем не менее в 11,8% ( $n=2$ ) случаев заболевания, вызванного NmB, отмечалась ошибочная трактовка диагноза в виде ОРВИ с синдромом экзантемы по типу капилляротоксикоза. При заболеваниях, вызванных NmC, двое из пяти пациентов поступили в стационар с направительным диагнозом ОРВИ в связи с отсутствием типичной геморрагической сыпи, однако учитывая малое количество наблюдений ( $n=5$ ) нельзя считать это особенностью данной серогруппы. Наибольшее количество атипичных проявлений МИ (у двоих из трех пациентов) отмечалось при заболеваниях, вызванных NmW. Один ребенок был госпитализирован с направительным диагнозом менингоэнцефалит в связи с нарушением сознания, впервые возникшим судорожным приступом и поздним появлением геморрагической сыпи (3 сутки болезни). Другой ребенок в связи с черепно-мозговой травмой в дебюте заболевания, рвотой и болями в животе был первоначально госпитализирован в стационар с хирургическим профилем с последующим переводом в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России при появлении и



прогрессировании геморрагических элементов сыпи (через 2 часа от начала болезни).

Таблица 3.5. – Характеристика ошибочных диагнозов на догоспитальном этапе в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами менингококка (n=56)

Диагноз	NmA	NmB	NmC	NmW	NmY	Итого (n/%)
ОРВИ	2	-	-	1	1	4/7,1
ОРВИ с менингеальными явлениями	1	6	3	8	-	18/32,
ОРВИ с геморрагическим синдромом	-	5	-	-	-	5/8,9
Двухсторонняя пневмония	-	-	-	1	-	1/1,8
Менингит	-	5	1	8	1	15/26,8
Гастроэнтерит	2	1	1	7	-	11/19,6
Острый живот	-	-	-	2	-	2/3,6
Итого (n/%)	5/8,9	17/30,4	5/8,9	27/48,2	2/3,6	56/100,0

В ходе исследования установлено, что у преобладающего числа детей (62,5%, n=70) с ГФМИ при поступлении в стационар была тяжелая степень тяжести заболевания (Таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Характеристика степеней тяжести ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm (n=112).

Степень тяжести	NmA (n=10)	NmB (n=52)	NmC (n=17)	NmW (n=31)	NmY (n=2)	Итог (n/%)
Средняя степень (n)	1	3	-	6	2	12/10,7
Тяжелая степень (n)	8	30	14	18	-	70/62,5
Крайняя степень (n/%)	1	19	3	7	-	30/26,8

Благодаря исследованию установлено, что клинические проявления ГФМИ у детей различались в зависимости от генотипических и фенотипических особенностей причинно-значимой серогруппы Nm. У большинства пациентов (73,2%, n=82) с ГФМИ, вызванными различными серогруппами Nm, визуализировалась геморрагическая сыпь. Тем не менее установлена связь между

ГФМИ, вызванным различными серогруппами Nm, и наличием геморрагических элементов сыпи (Таблица 3.7).

Таблица 3.7. - 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

При ГФМИ, вызванных NmB, в 65,3% случаев (n=34) визуализировались множественные элементы геморрагической сыпи и отмечалось формирование

некрозов мягких тканей (46,2%, n=24), однако при NmA, NmC и NmW - единичные элементы геморрагической сыпи без формирования некрозов ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 22,4;  $p < 0,0001$ ;  $r = 0,42$  и  $\chi^2$ -критерий Пирсона 9,5;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,3$  соответственно). Установлено, что при ГФМИ, вызванных NmW, наиболее часто (22,6%, n=7) развивались судороги, чем при заболеваниях, вызванных другими серогруппами Nm ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 14,3;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,31$ ). Очаговая неврологическая симптоматика в виде анизокории и анизорефлексии была выявлена 9,8% случаев (n=11) с преобладанием ГФМИ, вызванных NmC (23,5%, n=4) и NmW (13,3%, n=4). Среди редких проявлений МИ у детей выявлено, что при заболеваниях, вызванных NmW, отмечались диарея, боли в животе и суставах, миалгии, при NmC – конъюнктивит (Таблица 3.7). Полученные результаты позволяют усовершенствовать клиническую диагностику ГФМИ у детей.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что пациенты с ГФМИ с летальным исходом поступили в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) минуя приемное отделение (ПО) в крайне тяжелой степени тяжести заболевания. Нарушение сознания (оглушение, сопор, кома) диагностировано в 84% (n=21) случаев. У всех пациентов отмечалось быстрое нарастание интоксикации и в 92% случаев (n=23) геморрагической сыпи. У пациентов с ГФМИ с летальным исходом время от первого подъема температуры тела до появления сыпи было различным в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm: наибольший период отмечался при NmW (от 2 до 33,5ч.), тогда как при NmB - от 4,5 до 17,0ч. (Me - 8,65ч., Q25–Q75 – 7,5 – 10,4ч.) и при NmC – от 6 до 17ч. (Me - 8ч., Q25–Q75 – 8,0 – 11,8ч.). В ходе исследования установлено, что у пациентов с ГФМИ, вызванными NmW, преобладали симптомы с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, жидкого стула, рвоты. При ГФМИ, вызванных NmB и NmC, среди редких клинических проявлений выявлялся гнойный конъюнктивит. В неврологическом статусе менингеальная симптоматика была выявлена в 88% (n=2) случаев, очаговая неврологическая симптоматика в виде анизокории - в 8% (n=2) случаев, у одного пациента был судорожный синдром (Таблица 3.8). Однако

учитывая небольшое количество наблюдений, достоверных различий в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, не установлено.

Таблица 3.8. - Характеристика клинических проявлений ГФМИ у детей с летальным исходом (n=25)

Клинические симптомы	NmB (n=17)		NmC (n=5)		NmW (n=3)		Итого n/%
	n	%	n	%	n	%	
Общеинфекционный синдром:							
- Т выше 38,1°С	17	100	5	100	3	100	25/100
- бледность кожных покровов	17	100	5	100	3	100	25/100
- отказ от еды	17	100	5	100	3	100	25/100
Общемозговой синдром:							
- рвота / срыгивания	7	41,2	3	63	2	66,7	10/48
- вялость	17	100	5	100	3	100	25/100
- головная боль	4	23,5	3	60	1	33,3	8/32
- нарушение сознания	14	82,4	4	80	3	100	21/84
Менингеальный синдром	13	76,5	5	100	3	100	21/84
- Геморрагическая сыпь	17	100	4	80	2	66,7	23/92
Очаговая неврологическая симптоматика	1	5,9	-	-	1	33,3	2/8
Судорожный синдром	-	-	-	-	1	33,3	1/4
Прочие симптомы:							
- диарея	2	11,8	2	40	1	33,3	5/20
- конъюнктивит	1	5,9	1	20	-	-	2/8
- боли в животе	-	-	-	-	1	33,3	1/4

При анализе данных установлено, 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 NmA в значительной степени характерна СФ (МКЦ + БГМ), для NmB – СФ и МКЦ, для NmW – БГМ (Таблица 3.9). Благодаря исследованию установлено, что у пациентов с ГФМИ с летальным исходом вне зависимости от причинно-значимой серогруппы Nm преобладала (96%, n=24) СФ (МКЦ + менингит), в одном случае заболевания, вызванного NmB, был выявлен БГМ.

Таблица 3.9. – 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

В ходе проведенного исследования установлено, что у детей с ГФМИ в 67,9% случаев (n=76) развивались осложнения. Тем не менее достоверных различий между заболеванием, вызванным различными серогруппами Nm, и осложнениями не установлено ( $\chi^2$ -критерий Пирсона;  $p > 0,05$ ). Обращает внимание, что интракраниальные осложнения (отек головного мозга, дислокационный синдром, субдуральный выпот) отмечались преимущественно у детей с ГФМИ, вызванными NmB (36,0%, n=9) и NmC (24%, n=6), экстракраниальные (некроз мягких тканей, артриты, миокардит, миокардиодистрофия, септический шок, ДВС-синдром, СПОН) – при NmB (50%, n=5), а интракраниальные + экстракраниальные – при NmW (26,8%, n=11) и NmB (51,2%, n=21) (Таблица 3.10). Благодаря исследованию установлено, что у всех пациентов с ГФМИ с летальным исходом диагностировались как экстракраниальные осложнения в виде рефрактерного септического шока, СПОН, ДВС-синдрома и в 96% (n=24) случаев недостаточность надпочечников, так и интракраниальные осложнения (ОГМ, дислокационный синдром, некроз головного мозга и другое). 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.

Таблица 3.10. – Характеристика осложнений ГФМИ у детей в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm (n=76)

Серогруппа Nm	Интракраниальные осложнения	Экстракраниальные осложнения	Интракраниальные + экстракраниальные	Итого (n/%)
NmA	4	-	2	6/7,8
NmB	9	5	21	35/46,1
NmC	6	3	7	16/21,1
NmW	5	2	11	18/23,7
NmY	1	-	-	1/1,3
Итого (n/%)	25/32,9	10/13,2	41/53,9	76/100

Благодаря исследованию установлено, что в 75,9% случаев (n=85) отмечалось благоприятное течение болезни, включающее в себя выздоровление или легкий неврологический дефицит в виде астено-невротического синдрома в исходе заболевания. В 24,1% случаев (n=27) отмечалась неблагоприятное течение ГФМИ у детей. В исходе болезни у данных пациентов отмечался глубокий некроз мягких тканей, требующий проведения хирургического вмешательства (ампутация конечностей, пальцев), наличие грубой или умеренно выраженной энцефалопатии, сенсоневральной тугоухости, перикардита (Таблица 3.11). Тем не менее связи между ГФМИ, вызванным различными серогруппами Nm, и течением болезни не установлено ( $\chi^2$ -критерий Пирсона 2,5;  $p>0,05$ ). Посмертное патологоанатомическое исследование проведено в 20 случаях из 25, и установлено клинико-анатомическое совпадение диагнозов.

Таблица 3.11. - Характеристика течения ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы менингококка (n=112)

Серогруппа Nm	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
NmA (n=10)	9	1
NmB (n=52)	38	14
NmC (n=17)	14	3
NmW (n=31)	23	8
NmY (n=2)	1	1
Итого (n/%)	85/75,9	27/24,1

Приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №1.

Ребенок А. 4 лет поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 2 день болезни с направительным диагнозом: бактериальный менингит?

Из анамнеза болезни известно, что в 9 утра внезапно появилась слабость, капризность (1-й день болезни). К вечеру к 20:00 на фоне вялости, отсутствия аппетита появилась лихорадка до  $39,5^{\circ}\text{C}$  с положительным эффектом на антипиретики. На следующий день, утром в 08:00, отмечалась стойкая фебрильная лихорадка до  $39,8^{\circ}\text{C}$  с непродолжительным эффектом на антипиретики, нарастание вялости, сонливости, ребенок в контакт не вступал (2-й день болезни). Родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП), и ребенок доставлен в непрофильный стационар в 18:00 с диагнозом ОРВИ. На догоспитальном этапе терапия не проводилась. При поступлении отмечалось нарушение сознания в виде оглушения, фебрильная лихорадка ( $39,0^{\circ}\text{C}$ ). Кожный покров чистый, сыпи нет, выраженные менингеальные симптомы. При обследовании в момент поступления в клиническом анализе крови (КАК) выявлен лейкоцитоз до  $19 \times 10^9/\text{л}$ . Проведена компьютерная томография головного мозга, рентгенография грудной клетки, ребенок осмотрен оториноларингологом, нейрохирургом: патологии не выявлено. Рабочий диагноз: менингит? В условиях городского стационара проведена терапия: дексаметазон  $0,6 \text{ мг/кг/сут}$  внутривенно, лендацин  $100 \text{ мг/кг/сут}$ , дегидратационная и симптоматическая терапия. Инфузионная терапия не проводилась. В 22:44 (2 день болезни) ребенок переведен в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА в ОРИТ минуя ПО с направительным диагнозом БГМ?

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние ребенка тяжелое, сознание нарушено вплоть до оглушения. По шкале ком Глазго 13-14 баллов, температура тела  $36,8^{\circ}\text{C}$ . Кожный покров бледно розового цвета, чистый, микроциркуляция удовлетворительная. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы без патологии. Печень, селезенка не увеличены. Стула на момент поступления не было, диурез сохранен. Определялась выраженная менингеальная симптоматика (ригидность затылочных мышц (РЗМ) +++), симптом Кернига ++, симптомы Брудзинского +), очаговой неврологической симптоматики, судорог не было. Таким образом, выставлен рабочий диагноз: БГМ, тяжелое

течение, начальная стадия ОГМ. От проведения люмбальной пункции временно решено было воздержаться до стабилизации состояния в связи с наличием ОГМ. Начата инфузионная терапия в объеме 75% от физиологической потребности, соотношение коллоиды: кристаллоиды – 1:2, антибактериальная терапия (лендацин 100 мг/кг/сут в 2 введения), дегидратационная, глюкокортикостероидная терапия, однократное введение внутривенных иммуноглобулинов.

При обследовании в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (3 день болезни): в КАК выявлен лейкоцитоз до  $18,1 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я нейтрофилы 39%, с/я нейтрофилы 57%), лимфопения до 1%, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 564,1 мг/л, повышение креатинина до 51,7 мкмоль/л и глюкозы до 9,1 ммоль/л. Остальные показатели (АЛТ, АСТ) электролиты (калий, кальций, натрий, хлориды), мочевины, ЛДГ, креатинфосфокиназа) в пределах нормы. В коагулограмме признаки гипокоагуляции (повышение МНО до 2,03, повышение АЧТВ до 45,0 сек., повышение фибриногена до 8,1 г/л, тромбиновое время 16,0 сек., протромбиновое время 25,6 сек). Повышение прокальцитонина до 27,47 нг/мл. На УЗИ зрительных нервов выявлены признаки ВЧГ: зрительные нервы с оболочками расширены, справа до 6,2 мм, слева до 6,6 мм. На НСГ на момент исследования в визуализируемых областях мозга без патологии. По УЗИ почек и мочевыводящих путей выявлены диффузные изменения почек, кровотоков не нарушен. Ребенок осмотрен офтальмологом: патологии не выявлено. По УЗИ органов брюшной полости выявлены реактивные изменения печени, деформация желчного пузыря. На ЭКГ на 3 день болезни синусовая тахикардия с ЧСС 150 уд. в мин. По данным поликлинической карты, предоставленной матерью, у ребенка ранее при проведении ЭКГ на фоне беспокойства и плача отмечалась тахикардия в таком же диапазоне.

Учитывая данные объективного осмотра, нейровизуализации (НСГ, УЗИ зрительных нервов), данных осмотра офтальмолога противопоказаний для проведения люмбальной пункции не было, в связи с чем проведена люмбальная пункция (4-й день болезни). В ликворограмме цитоз  $17066,5 \times 10^9/\text{л}$  с



нейтрофильным плеоцитозом (89,5%), белок 2,21 г/л. Методом ПЦР (ликвор, кровь) выявлена NmW. Таким образом, выставлен диагноз клинический основной: ГФМИ, БГМ, вызванный NmW, тяжелое течение. Осложнение: ВЧГ I-II ст., ОГМ.

В динамике на 4 день болезни восстановилось ясное сознание, нормализовалась температура тела. На 6 день болезни ребенок стал активнее, соматически здорова, гемодинамика стабильная. В неврологическом статусе отмечалось постепенное угасание менингеальной симптоматики, очаговой неврологической симптоматики не было. В КАК нормализовались лабораторные показатели, однако сохранялось повышение СОЭ до 46 мм/ч, в б/х анализе крови снизился уровень СРБ до 80,5 мг/л. На 9 день болезни проведена контрольная люмбальная пункция, отмечалось снижение цитоза до  $115,3 \times 10^6$ /л лимфоцитарного характера (до 75% лимфоциты), снижение белка до 0,359 г/л, что свидетельствовало о санации ликвора. В б/х анализе крови нормализовался уровень СРБ (4,2 мг/л). В связи с чем закончен курс антибактериальной терапии.

На 12 день болезни отмечалось повторное повышение температуры до  $38,7^{\circ}\text{C}$ , появилась боль в горле, что было расценено как развитие у ребенка с МИ интеркуррентной острой респираторной инфекции, острого фарингита. Назначена противовирусная терапия (интерферон альфа-2b 150 тыс МЕ x 2p/d per rectum). Однако при обследовании на 13-й день болезни в КАК выявлено нарастание лейкоцитоза до  $16,3 \times 10^9$ /л без бактериального сдвига в гемограмме (п/я нейтрофилы 4%, с/я нейтрофилы 71%), ускорение СОЭ до 56 мм/ч. Нарастание СРБ до 124,9 мг/л на фоне нормального уровня прокальцитонина (0,1 нг/мл), что было расценено как наличие текущего воспалительного процесса, возможно за счет развития осложнений ГФМИ.

В этой связи больному сделана ЭКГ (13-й день болезни), на которой отмечалась выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 180 уд/в мин. (исследование проведено на фоне плача ребенка), электрическая ось сердца не отклонена. На ЭЭГ очаговых нарушений и генерализованной эпилептиформной активности не выявлено. На УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, реактивные

изменения печени, деформация желчного пузыря. Эмпирически планоно была назначена нестероидная противовоспалительная терапия.

На 18 день болезни температура тела нормализовалась, жалоб пациент не предъявлял, в соматическом статусе без патологии, ЧД 24 в мин., ЧСС 102 в мин., АД 100/59 мм.рт.ст., патологические шумы при аускультации сердца не определялись. На фоне проводимой терапии в КАК выявлено снижение лейкоцитоза до  $10,5 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ до 41 мм/ч, в б/х анализе крови снижение СРБ до 50,2 мг/л.

На 25 день болезни на фоне нормального самочувствия, отсутствия жалоб, нормализации КАК (лейкоциты  $10,6 \times 10^9/\text{л}$ , п/я нейтрофилы 2%, с/я нейтрофилы 56%), сохранялось повышенным СОЭ до 28 мм/ч и выявлено нарастание СРБ до 65,0 мг/л. Для исключения рецидива БГМ повторно проведена люмбальная пункция. В ликворограмме подтверждена санация БГМ менингококковой этиологии (плеоцитоз  $16,3 \times 10^6/\text{л}$ , лимфоцитарного характера), белок 0,248 г/л (норма).

На 26 день болезни вновь повышение температуры до  $37,7^\circ\text{C}$ . С целью поиска поздних осложнений проведена повторно ЭКГ. На ЭКГ выявлена синусовая тахикардия с ЧСС 142 уд. в мин. (плач), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки повышения электрической активности миокарда левого желудочка ( $\text{RV6} > \text{RV5} > \text{RV4}$ ), изменение реполяризации (Рисунок 3.2). В связи с чем проведена ЭхоКГ, где выявлено расхождение листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 8-12 мм, сократительная способность миокарда была в норме, размеры полостей и толщина стенок не увеличены. Морфология и кинетика клапанов не изменены. Дефекты перегородок не выявлены. (Рисунок 3.3).

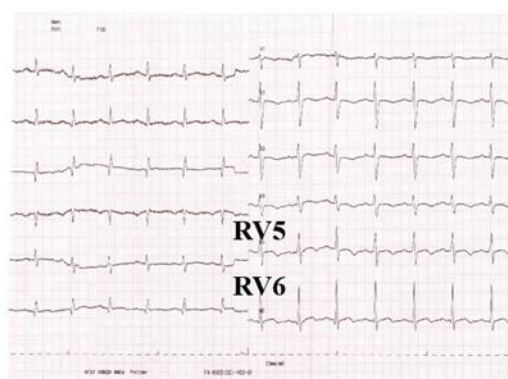


Рисунок 3.2. - ЭКГ, выполненная на 26 день болезни, у пациента А., 4 лет с ГФМИ, БГМ, вызванным NmW



Рисунок 3.3. - ЭхоКГ, выполненная на 26 день болезни, у пациента А., 4 лет с ГФМИ, БГМ, вызванным NmW

На основании полученных результатов заподозрено поражение сердца. Ребенок проконсультирован кардиологом, которым выставлен диагноз: острый экссудативный перикардит. Недостаточность кровообращения (НК) 1 ст.. Рекомендована противовоспалительная терапия (ибупрофен со стартовой дозы 30 мг/кг при постепенном снижении только после нормализации СРБ), контроль ЭхоКГ. Таким образом, на основании клиничко-лабораторного мониторинга выставлен диагноз основной: ГФМИ, БГМ, вызванный NmW, тяжелое течение, период ранней реконвалесценции. Раннее осложнение: ВЧГ I-II ст., ОГМ. Позднее осложнение (26 день болезни): Острый экссудативный перикардит. Недостаточность кровообращения 1 ст.

На 27 день болезни жалоб не было. В КАК без воспалительных изменений, однако в б/х анализе крови отмечалось нарастание СРБ до 132,8 мг/л. На

контрольном ЭхоКГ нарастания экссудата не было, но появились нити фибрина по правому желудочку (Рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. - ЭхоКГ, выполненная на 27 день болезни, у пациентки А., 4 лет с ГФМИ, БГМ, вызванным NmW

Ребенок был переведен для продолжения терапии в профильный соматический стационар на 28 день болезни. На момент перевода состояние ребенка было стабильное, средней степени тяжести, не лихорадил, аппетит был избирательный, сон сохранен. ЧД 24 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 120 уд. в мин. АД 98/56 мм. рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шум не определялся. В неврологическом статусе без особенностей.

При наблюдении в катамнезе на 32 день болезни отмечалось снижение СРБ до 119,6 мг/л. На компьютерной томографии органов грудной клетки и ангиографии визуализировались минимальные проявления перикардита. На ЭхоКГ (33 день болезни) данных за выпот и рестрикцию со стороны перикарда не выявлено. На 36 день болезни нормализовался уровень СРБ (2,3 мг/л). На 42 день болезни на ЭхоКГ данных за выпот в перикарде не получено. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога по месту жительства с рекомендациями: соблюдение режима труда-отдыха, эмоционально щадящий режим, сон (не менее 8 часов в сутки), домашний режим 1 месяц, диета по возрасту, нестероидная противовоспалительная терапия с постепенным уменьшением дозировки и метаболическая терапия, проведение ЭКГ 2 раза в год, ЭхоКГ 2 раза в год в течение 3 лет.

Представленный случай свидетельствует, что для МИ, вызванной в том числе редкими серогруппами Nm (NmW), свойственно развитие как интракраниальных, так и экстракраниальных осложнений, а также неблагоприятного течения болезни. Обращает внимание, что осложнения, обусловленные NmW, могут появляться отсрочено, тогда как лабораторные данные, такие как КАК, белки острой фазы воспаления и прокальцитониновый тест являются высокочувствительными и их отклонение от нормы требуют мониторингового анализа. У данного пациента стойкое увеличение СОЭ, несмотря на улучшение состояния и санацию ЦСЖ, повышение СРБ, на фоне нормального прокальцитонинового теста, послужило основанием для углубленного обследования больного. Несмотря на адекватно проводимую этиопатогенетическую терапию, способствующую санации ликвора, не исключалось поражение других органов и систем. Благодаря клинико-нейрофункциональному мониторингу диагностировано поражение сердца на поздних сроках заболевания (26 день болезни). Однако, следует отметить, что уже при подозрении на развитие поздних осложнений, даже при отсутствии клинических проявлений, больному эмпирически была начата противовоспалительная терапия с применением нестероидных противовоспалительных средств, что, вероятно, и послужило фактором, оптимизирующим течение заболевания в дальнейшем.

Анализ данного клинического наблюдения обосновывает пересмотр сроков диспансерного мониторинга у ряда специалистов специалистов (невролога, кардиолога, пульмонолога, офтальмолога, травматолога и др.) в зависимости от органной патологии, выявленной в течении заболевания, с необходимостью наблюдения не менее 3 лет с обязательным комплексным мониторинговым обследованием больного и обязательным наблюдением педиатра и инфекциониста по месту жительства.

#### Клиническое наблюдение №2.

Пациент А. 6 лет на 19 час болезни был переведен со стационара Ленинградской области в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, где находился с клиническим диагнозом основным: ГФМИ: СФ (МКЦ + БГМ), вызванная NmC,

тяжелой степени тяжести. Осложнение: Сепсис, рефрактерный септический шок, СПОН, подкапсульное кровоизлияние в селезенке, множественные поверхностные некрозы мягких тканей.

Анамнез жизни. Ребенок от первой, нормально протекающей беременности, физиологических родов на 39 неделе. Масса тела при рождении 3600г, длина тела 55 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, до настоящего заболевания ничем не болел. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что вечером в 20:00 появилась лихорадка до 38,5С с положительным эффектом на антипиретик, отмечался жидкий стул и рвота один раз. В 02:00 повторный подъем температуры до 39С с плохим эффектом на введение антипиретиков, повторная рвота, появилась болезненность в нижних конечностях. В 06:30 родители заметили на животе геморрагические элементы сыпи, которые в динамике распространялись по всему телу. Вызвана СМП, и пациент доставлен в стационар в Ленинградской области. Ребенок был госпитализирован в ОРИТ в состоянии тяжелой степени тяжести. На момент поступления сознание было сохранено, отмечалась вялость, геморрагическая сыпь с тенденцией к слиянию визуализировались на шее, груди, спине, нижних конечностях. Была начата терапия: антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут), инфузионная и противошоковая. Налажена респираторная поддержка. Ребенок был переведен бригадой реанимационно-консультативного центра в профильный стационар (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России).

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние ребенка крайней степени тяжести, поверхностная кома на фоне седации, лихорадка до 39,1°С. По шкале SOFA 15 баллов, по шкале PRISM 23 балла. Менингеальные симптомы не выявлены. Зрачки D = S, узкие, фотореакция симметричная. Очаговая неврологическая симптоматика не выявлена. По всему телу отмечалась геморрагическая звездчатая сыпь с формирующимися некрозами в центре. Микроциркуляция была удовлетворительная, однако отмечалась умеренная кровоточивость из мест инъекций. Пульс удовлетворительных характеристик.

Ритм по монитору синусовый с ЧСС 135 уд. в мин., АД 128/97 мм.рт.ст. При аускультации сердца тоны звучные, ритмичные. Пульсация на артериях стоп сохранена. Вазопрессорная поддержка адреналином, на этом фоне гемодинамика была относительно стабильная. Живот в размерах не увеличен, не вздут. При пальпации мягкий во всех отделах. Перинеальные симптомы отрицательны, перистальтика не выслушивалась. Стула не было, диурез сохранен.

При обследовании рН 7,34, рСО<sub>2</sub> 47, ВЕ 0 ммоль/л. В КАК лейкоцитоз до 35 10Е<sup>9</sup>/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я нейтрофилы 55%, с/я нейтрофилы 37%), лимфопения до 3%, тромбоцитопения до 59 10Е<sup>9</sup>/л, гемоглобин 115г/л, ускорение СОЭ до 35мм/ч. В б/х анализе крови повышение АСТ до 103 ед/л, креатинина до 101 мкмоль/л, гипоальбуминемия до 30 г/л, гипергликемия до 10 ммоль/л, гипокалиемия (3,1 ммоль/л), повышение СРБ до 219 мг/л. Прокальцитонин >200нг/мл. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции: МНО 1,75, АЧТВ 42 сек, фибриноген 3,8 г/л). Показатели ЕАА<sup>TM</sup> составили 0,8 у.е. Методом ПЦР (кровь) выявлена NmС.

На фоне комплексной терапии, включая полимиксиновую гемоперфузию в комплексе с продленные методы экстракорпоральной гемокоррекции, через 5 часов от момента госпитализации в стационар ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России у ребенка с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН была отмечена стабилизация показателей гемодинамики, что способствовало снижению дозы вазопрессорных препаратов и параметров вазопрессорной поддержки. Отмечалось уменьшение клинико-лабораторной воспалительной реакции, ДВС — синдром и СПОН был коррегирован. На 7 сутки пациент был экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание, на 30 сутки выписан домой с выздоровлением. По данным катамнестического наблюдения соматических и неврологических нарушений у данного пациента выявлено не было.

Клиническое наблюдение №3.

Клиническое наблюдение гипертоксической формы МИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванной NmВ, тяжелой степени тяжести.

Анамнез жизни. Ребенок был от 6 беременности (первые три беременности - медицинский аборт, 4-ая - роды (здоровая девочка 11 лет), 5-ая беременность - медицинский аборт), протекающей на фоне сахарного диабета беременных, угрозы прерывания в 3 триместре. Плановое кесарево сечение на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 4000 г, длина тела 50 см., по шкале Алгар 7/8 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, до настоящего заболевания ребенок ничем не болел. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что в 16:00 ребенок стал резко вялым, сонливым, в 19:00 появилась лихорадка до 39,5°C. Родители вызвали СМП. К моменту прибытия СМП температура нормализовалась (после приема препарата «нурофен»), при объективном осмотре выявлена гиперемия зева. Установлен диагноз ОРВИ. Рекомендована симптоматическая терапия и динамическое наблюдение. В полночь отмечался повторный подъем температуры до 39°C, однократная рвота после приема антипиретика. Мальчик капризничал, плакал, но уснул. В 05:00 мама заметила геморрагическую сыпь на ногах, стремительно нарастающую в динамике и распространяющуюся по всему телу. Повторно была вызвана бригада СМП. На догоспитальном этапе проводилась оксигенация, в/м введение преднизолона 30мг. В 6:30 минуя ПО ребенок был доставлен в ОРИТ в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении (11,5 часов от начала болезни) состояние крайней степени тяжести, поверхностное оглушение, по шкале комы Глазго 12 баллов, плач монотонный. Кожный покров бледный с многочисленными «звездчатыми» элементами сыпи на голове, туловище, конечностях со склонностью к слиянию. Гемодинамика декомпенсирована: температура дистальных отделов конечностей снижена до уровня предплечий, голеней. Время капиллярного наполнения более 5сек. ЧСС 190/мин, АД 70/30 мм.рт.ст. Дыхание самостоятельное, стонущее, симметрично проводилось во все отделы легких, жесткое, хрипов не было. ЧД 50/мин, SPO2 92% без дополнительной дотации кислорода. Живот обычной формы, безболезненный при пальпации. В неврологическом статусе зрачки D=S, средней величины, положение центральное, ФТР снижена. Очаговой неврологической



симптоматики нет, менингеальные симптомы сомнительные, большой родничок нормотоничный.

При обследовании рН 7,34, рСО<sub>2</sub> 47, ВЕ 0 ммоль/л. В КАК лейкоциты 6,1 x 10<sup>9</sup>/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 23%, сегментоядерные нейтрофилы 27%, нейтрофильные метамиелоциты 6%, миелоциты 4,0%), тромбоцитопения до 78 x 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин 99г/л. В б/х анализе крови повышение креатинкиназы до 435 ед/л, глюкозы до 8,23 ммоль/л, ЛДГ до 1667 ммоль/л, повышение СРБ до 93,7 мг/л. Прокальцитонин – 177,22 нг/мл. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции: МНО 2,71, АЧТВ 72,2 сек, фибриноген 1,5 г/л. Показатели ЕАА<sup>TM</sup> составили 0,74 у.е. Методом ПЦР (кровь) выявлена NmV.

На основании клинико-anamnestический данных и результатов обследования выставлен диагноз клинический основной: гипертоксическая форма ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванная NmV, тяжелой степени тяжести. Осложнение: Сепсис, декомпенсированный рефрактерный септический шок, СПОН, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции.

Ребенок был переведен на ИВЛ, проводилась инфузионная терапия кристаллоидами в ограничительной стратегии, антибактериальная терапия (лендацин 100мг/кг/сут), заместительная минерало- и глюкокортикоидная терапия, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), гемодинамическая поддержка, реанимационная поддержка и операции экстракорпоральной гемокоррекции. Через 24 часа после окончания полимиксиновой гемоперфузии был выполнен повторно экспресс-тест ЕАА<sup>TM</sup> и показатели составили 0,64 у.е., что потребовала повторного проведения полимиксиновой гемоперфузии.

В динамике на 2 сутки, несмотря на проводимую комплексную терапию, сохранялась декомпенсированная недостаточность ЦНС смешанного генеза, декомпенсированная недостаточность кровообращения преимущественно сосудистая и кардиогенная, требующая вазопрессорной и инотропной поддержки. Был высокий риск нарастания миокардиального повреждения с развитием острой кардиогенной недостаточности. Декомпенсированная дыхательная недостаточность смешанного генеза, в том числе обструктивно-рестриктивная.

ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. Выраженная системная воспалительная реакция. Формирующееся обширное ишемическое повреждение тканей. У ребенка имела место декомпенсированная недостаточность 4 жизненно важных систем, что определяет тяжелый прогноз. В терапию были добавлены кардиотрофики в связи с появлением признаков миокардиального повреждения, и с целью предотвращения перегрузки по малому кругу кровообращения в терапию также был добавлен спиронолактон 3,3 мг/кг/сут.

На 3 сутки отмечалась умеренно выраженная пастозность лица и дистальных отделов конечностей. На коже туловища, конечностей визуализировались обширные геморрагические высыпания с тенденцией к слиянию и с формированием некрозов в центре элементов сыпи. Обширная геморрагическая пурпура, ишемическое поражение тканей левой ноги до уровня верхней трети бедра (Рисунок 3.5). При повторном экспресс-тесте ЕАА™ показатели составили 0,07 у.е., в связи с чем повторное проведение полимиксиновой гемоперфузии не требовалось. На фоне комплексной терапии отмечалась стабилизация гемодинамики, дыхание было ИВЛ, однако на этом фоне газообмен компенсирован, ДВС-синдром купирован. Сохранялась тромбоцитопения ( $18 \times 10^9/\text{л}$ ), поддающаяся коррекции посредством трансфузии тромбоцитарной взвеси.



А

Б

Рисунок 3.5. – Пациент Г., 2г. 10 мес. с ГФМИ, рефрактерным септическим шоком и СПОН. А – 1 сутки болезни, Б – 3 сутки болезни

На 4 сутки кожный покров был бледным, сухим, с некротическими элементами на туловище, конечностях. Отмечался некроз концевых фаланг пальцев конечностей, левая нижняя конечность была некротизирована до уровня бедра, холодная на ощупь. Артериальная пульсация была сохранена на плечевых, локтевых, бедренных артериях. Отмечалась пастозность мягких тканей по всему телу (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6. – Некроз концевых фаланг пальцев конечностей и левой нижней конечности у пациента Г., 2 лет 10 мес. с ГФМИ



Рисунок 3.7. - Пациент Г., 2г. 10 мес. с ГФМИ на 9 сутки болезни. Б - левая подколенная артерия хорошо визуализируется, включая ее деление на артерии голени, далее артерии голени не контрастируются

На 5 сутки состояние оставалось тяжелым. Ребенок периодически просыпался, восстанавливал двигательную активность. Температура тела нормализовалась на фоне дополнительного согревания. Гемодинамика характеризовалась стойкой централизацией кровообращения, что позволило уменьшить вазопрессорную и инотропную поддержку, уменьшить заместительную минералокортикоидную терапию. АД поддерживается в пределах 100-110-105/60-65 мм.рт.ст. Отмечалось обширное ишемическое повреждение тканей конечностей. Некроз тканей. Влажная гангрена левой конечности, некрозы концевых фаланг пальцев. Эндотоксемия, обусловленная реабсорбцией продуктов распада тканей. В связи с чем ребенок был проконсультирован хирургом, и для продолжения терапии и проведения ампутации конечности мальчик был переведен в профильный стационар с диагнозом клиническим основной: гипертоксическая форма ГФМИ, СФ (МКЦ, БГМ), вызванная NmV, тяжелой степени тяжести. Осложнение: Рефрактерный септический шок, СПОН. Влажная гангрена левой голени и стопы. Некроз концевых фаланг пальцев конечностей. При катамнестическом наблюдении установлено, что помимо двигательных проблем, связанных с утратой конечности, когнитивных нарушений у ребенка не было.

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют тяжелое течение ГФМИ у детей с рефрактерным септическим шоком и СПОН. У всех пациентов заболевание началось остро с лихорадки в пределах фебрильных цифр. Госпитализация в стационар во всех случаях была только после появления геморрагической сыпи. Тем не менее отсутствие адекватной реакции на жаропонижающую терапию должно было насторожить врачей СМП в связи с возможным развитием генерализованной бактериальной инфекции, однако этого не произошло и в двух случаях детям был выставлен диагноз ОРВИ, что привело к отсроченной госпитализации. В клинических случаях №2 и №3 отмечалось течение гипертоксической формы МИ, однако включение методов экстракорпоральной терапии позволило обеспечить стабилизацию центральной гемодинамики, уменьшить клинико-лабораторные воспалительные реакции,

снизить дозы вазопрессорных препаратов и параметров респираторной поддержки. Удаление основного патогенетического звена ГФМИ – липополисахарида, высокий уровень которого в крови предопределяет септический процесс, вызывает активацию системы свертывания крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с последующими органными и полиорганными дисфункциями, позволяет снизить риск летального исхода. Применение полимиксиновой гемоперфузии в комплексе заместительной почечной терапией в максимально ранние сроки от начала болезни способствует уменьшению выраженности патологических реакций и улучшению исходов у пациентов ранее считавшимися инкурабельными. Тем не менее хирургическое лечение у данной когорты пациентов является необходимым в связи с невозможностью восстановления кровообращения в дистальных отделах конечностей.

Таким образом, 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. Полученные результаты позволяют усовершенствовать клиническую диагностику ГФМИ у детей.

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, вызванной NmA, характерным было преобладание СФ (МКЦ + БГМ), для NmB – СФ и МКЦ, для NmW – БГМ.

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 менингококковой инфекции, в том числе, основанная на учете клинических особенностей ГФМИ, имеющих различия в зависимости от серогруппы менингококка, позволяет прогнозировать характер течения заболевания.

### 3.2 Лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции

#### 3.2.1 Клиническое и биохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости в зависимости от серогруппы менингококка

При анализе показателей стандартного КАК у детей с ГФМИ в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппы Nm, установлено, что уровень лейкоцитов при NmA ( $18,5 \pm 2,17 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) и NmC ( $17,9 \pm 1,71 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) достоверно выше, чем при NmB ( $13,0 \pm 1,14 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Тем не менее при NmB достоверно выше уровень лимфоцитов -  $28,1 \pm 2,92\%$  (при NmA -  $12,3 \pm 2,47\%$ ;  $p < 0,05$ , при NmC -  $7,9 \pm 1,12\%$ ;  $p < 0,001$  и при NmW -  $16,6 \pm 2,08\%$ ;  $p < 0,05$  соответственно) (Таблица 3.12). У пациентов с ГФМИ с летальным исходом показатели стандартного КАК различаются, однако учитывая небольшую выборку достоверных различий в зависимости от серогруппы Nm, вызвавшего заболевания, не выявлено. Тем не менее для пациентов с заболеваниями, вызванными NmW, наиболее характерна была лимфопения ( $n=2$ ) в пределах  $7,5 \pm 4,5\%$ , тогда как при NmC - лейкопения ( $n=4$ ) в пределах  $4,2 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , а при NmB – тромбоцитопения ( $n=15$ ) в диапазоне от  $18,0$  до  $85,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и преобладание палочкоядерных нейтрофилов ( $n=9$ ) в пределах  $17,22 \pm 4,96\%$  (Таблица 3.13).

Таблица 3.12. – Лабораторные показатели КАК у детей с ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm (n=112)

Признак	NmA (n=10)	NmB (n=52)	NmC (n=17)	NmW (n=31)	NmY (n=2)	p
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты (норма: 5,5 – 15,5 x 10 <sup>9</sup> /л)	18,5±2,17	13,0±1,14	17,9±1,71	15,0±1,53	29,4 (n=1) 15,1 (n=1)	p <sup>3</sup> - p <sup>4</sup> < 0,05 p <sup>2</sup> - p <sup>3</sup> < 0,05
Гемоглобин (норма: 110 – 135 г/л)	112,3±4,01	104,2±2,11	105,9±6,83	110,4±5,78	148 (n=1) 82 (n=1)	p ≥ 0,05
Тромбоциты (норма: 160 – 390 x 10 <sup>9</sup> /л)	289,1±23,7 4	215,4±18,9 6	189,0±22,0 1	233,8±19,7 1	158,0 (n=1) 907,0 (n=1)	p <sup>2</sup> - p <sup>4</sup> < 0,05
Эритроциты (норма: 3,5 – 4,5 x 10 <sup>12</sup> /л)	4,1±0,11	3,9±0,08	4,1±0,12	4,3±0,09	4,8 (n=1) 2,6 (n=1)	p <sup>2</sup> -p <sup>5</sup> < 0,001
Палочкоядерные нейтрофилы (норма: 0 – 6,0%)	16,0±4,11	15,0±1,54	27,5±3,43	21,1±2,45	12 (n=1) 13 (n=1)	p <sup>3</sup> -p <sup>4</sup> < 0,001 p <sup>3</sup> - p <sup>5</sup> < 0,05 p <sup>2</sup> - p <sup>4</sup> < 0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (норма: 25,5 – 65,0%)	67,0± 5,40	46,2±2,94	57,7±4,16	55,8±3,39	79 (n=1) 40 (n=1)	p <sup>3</sup> - p <sup>4</sup> < 0,05 p <sup>3</sup> - p <sup>5</sup> < 0,05 p <sup>2</sup> - p <sup>3</sup> < 0,05
Лимфоциты (норма: 26,0 – 60,0%)	12,3±2,47	28,1±2,92	7,9±1,12	16,6±2,08	3 (n=1) 30 (n=1)	p <sup>3</sup> -p <sup>4</sup> < 0,001 p <sup>3</sup> -p <sup>5</sup> < 0,05 p <sup>2</sup> - p <sup>3</sup> < 0,05
СОЭ (норма: 2,0 – 10,0 мм/ч)	29,7±3,55	22,8±2,49	29,4±4,28	18,9±2,39	40 (n=1) 64 (n=1)	p <sup>4</sup> - p <sup>5</sup> < 0,05

Таблица 3.13. - Лабораторные показатели клинического и биохимического анализа крови у детей с ГФМИ с летальным исходом в зависимости от серогруппы Nm (n=25)

Показатели	NmB (n=17)	NmC (n=5)	NmW (n=3)
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	$\uparrow 19,77 \pm 4,09$ (n=3) Норма: 5,5 – 15,5 (n=8) $\downarrow 2,75 \pm 0,63$ (n=6)	Норма: 5,5 – 15,5 (n=1) $\downarrow 4,2 \pm 0,8$ (n=4)	$\uparrow 31,4$ (n=1) Норма: 5,5 – 15,5 (n=1) $\downarrow 2,5$ (n=1)
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	Норма: 160 – 390 (n=2) $\downarrow$ в диапазоне от 18,0 до 85,0 (n=15)	Норма: 160 – 390 (n=3) $\downarrow$ В диапазоне от 48,0 до 65,0 (n=2)	Норма: 160 – 390 (n=2) $\downarrow 12,0$ (n=1)
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	$\uparrow 17,22 \pm 4,96$ (n=9) Норма: 0 – 6 (n=8)	$\uparrow 23,5 \pm 1,5$ (n=2) Норма: 0 – 6 (n=3)	$\uparrow 26,0 \pm 7,0$ (n=2) Норма: 0 – 6 (n=1)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	$\uparrow 73,0$ (n=1) Норма: 25,5 – 65 (n=10) $\downarrow 14,92 \pm 5,44$ (n=6)	Норма: 25,5 – 65 (n=4) $\downarrow 16,0$ (n=1)	-
Моноциты (%)	$\uparrow 50,0$ (n=1) Норма: 2 – 12 (n=16)	$\uparrow 23,0$ (n=1) Норма: 2 – 12 (n=4)	-
Лимфоциты (%)	$\uparrow 71,4 \pm 6,24$ (n=5) Норма: 26 – 60 (n=8) $\downarrow 11,75 \pm 3,75$ (n=4)	$\uparrow 68,5 \pm 1,5$ (n=2) Норма: 26 – 60 (n=1) $\downarrow 8,5 \pm 1,5$ (n=2)	Норма: 26 – 60 (n=1) $\downarrow 7,5 \pm 4,5$ (n=2)
СОЭ (мм/ч)	$\uparrow$ В диапазоне от 16,0 до 35,0 (n=5) Норма: 2 – 10 (n=12)	$\uparrow 16,0$ (n=1) Норма: 2 – 10 (n=4)	$\uparrow 45,0$ (n=1) Норма: 2 – 10 (n=2)
С-реактивный белок (норма 0,0 – 5,0 мг/л)	$\uparrow$ В диапазоне от 5,8 до 107,8 (n=17)	$\uparrow$ В диапазоне от 16,0 до 115,4 (n=3)	$\uparrow$ В диапазоне от 108,0 до 277,5 (n=3)

При оценке показателей б/х анализа крови у детей с ГФМИ в зависимости заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, установлено, что уровень кальция при NmW был достоверно выше ( $1,39 \pm 0,09$  ммоль/л), нежели при NmA ( $1,29 \pm 0,03$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) и NmC ( $1,19 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Для ГФМИ, вызванными различными серогруппами Nm, характерно повышение уровня СРБ ( $160,0 \pm 12,0$  мг/л), однако при заболеваниях, вызванных NmB, уровень был достоверно ниже -  $117,4 \pm 15,6$  мг/л, чем у детей с ГФМИ, вызванными NmC и NmW ( $182,3 \pm 14,9$  мг/л;  $p < 0,01$  и  $211,5 \pm 27,1$  мг/л;  $p < 0,05$  соответственно). Аналогично у всех пациентов при поступлении отмечалось повышение глюкозы в крови, однако уровень был достоверно выше при NmA -  $8,6 \pm 1,85$  ммоль/л, чем при NmB ( $6,4 \pm 0,4$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), NmC ( $6,3 \pm 0,6$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и NmW ( $6,1 \pm 0,4$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) (Таблица 3.14). Установлено, что у детей с ГФМИ с летальным исходом при заболевании, вызванном NmW, отмечался наиболее высокий уровень СРБ (в диапазоне от 108,0 до 277,5, n=3), нежели чем при NmB и NmC (Таблица 3.13).



Необходимо отметить, что в половине случаев на догоспитальном этапе вводился преднизолон и антибактериальный препарат, однако достоверных различий в зависимости от заболеваний, вызвавших различными серогруппами Nm, не установлено.

Таблица 3.14 – Характеристика показателей биохимического анализа крови у детей с ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm (n=112)

Признак	NmA (n=10)	NmB (n=52)	NmC (n=17)	NmW (n=31)	NmY (n=2)	p
1	2	3	4	5	6	7
СРБ (норма: 0 – 5,0 мг/л)	171,2±44,0	117,4±15,6	182,3±14,9	211,5±27,1	274,6 (n=1) 61,3 (n=1)	$p^3 - p^5 < 0,01$ $p^3 - p^4 < 0,05$
АЛТ (норма: 0 – 40,0 ед/л)	13,8±1,74	22,04±2,41	21,9±3,97	21,38±2,16	9,8 (n=1) 8,0 (n=1)	$p \geq 0,05$
АСТ (норма: 0 – 40,0 ед/л)	29,3±6,58	49,9±9,03	37,1±5,4	34,1±5,31	12,0 (n=1) 16,0 (n=1)	$p \geq 0,05$
Креатинин (норма: 21,0 – 42,0 ед/л)	51,7±4,35	76,9±17,13	49,2±5,36	57,1±5,28	76,0 (n=1) 38,0 (n=1)	$p \geq 0,05$
Глюкоза (норма: 03,5– 5,8 ммоль/л)	8,6±1,85	6,4±0,4	6,3±0,6	6,1±0,4	2,8 (n=1) 6,44 (n=1)	$p^2 - p^3 < 0,05$ $p^2 - p^4 < 0,05$ $p^2 - p^5 < 0,05$
Альбумин (норма: 38,0 – 54,0 г/л)	31,0±3,23	33,6±1,08	34,9±1,2	34,2±1,1	40,4 (n=1) 33,9 (n=1)	$p \geq 0,05$
Мочевина (норма: 2,78 – 8,07 ммоль/л)	5,4±0,8	5,9±0,82	4,6±2,18	5,3±2,67	6,4 (n=1) 6,9 (n=1)	$p \geq 0,05$
Общий белок (норма: 60,0 – 83,0 г/л)	59,9±4,36	53,8±2,04	53,9±3,7	56,0±1,89	69,4 (n=1) 58,2 (n=1)	$p \geq 0,05$
ЛДГ (норма: 195,0 – 450,0 ед/л)	490,0±52,1 8	882,1±155, 62	502,2±43,4 5	440,3±58,1 6	381,0 (n=1) 442,0 (n=1)	$p^3 - p^5 < 0,01$
Калий (норма: 3,2 – 5,4 ммоль/л)	3,5±0,2	4,0±0,12	3,7±0,15	3,9±0,18	4,9 (n=1) 5,1 (n=1)	$p \geq 0,05$
Натрий (норма: 130,0 – 145,0 ммоль/л)	137,9±1,6	137,9±0,8	136,9±1,5	136,9±1,6	137,0 (n=1) 133,0 (n=1)	$p \geq 0,05$
Кальций (норма: 1,0 – 1,29 ммоль/л)	1,29±0,03	1,2±0,22	1,19±0,08	1,39±0,09	1,16 (n=1) 1,3 (n=1)	$P^5 - p^1 < 0,01$ $p^5 - p^4 < 0,05$

При стандартном клиническом исследовании ЦСЖ у детей с БГМ и СФ ГФМИ (БГМ + МКЦ) в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, установлено, что несмотря на большой разброс показателей для NmW уровень плеоцитоза был достоверно выше -  $8235,49 \pm 2803,38 \cdot 10^6/\text{л}$ , чем при ГФМИ, вызванными другими серогруппами Nm (при NmA –  $1546,8 \pm 532,43 \cdot 10^6/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ; при NmB –  $2383,8 \pm 583,8 \cdot 10^6/\text{л}$ ;  $p < 0,01$  и для NmC –  $2327,49 \pm 723,94 \cdot 10^6/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень белка в ЦСЖ был достоверно выше при NmW ( $1,56 \pm 0,21 \text{ г/л}$ ), чем при NmA ( $0,78 \pm 0,57 \text{ г/л}$ ;  $p < 0,01$ ), при NmB ( $0,84 \pm 0,15 \text{ г/л}$ ;  $p < 0,01$ ) и NmC ( $0,67 \pm 0,11 \text{ г/л}$ ;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.8).

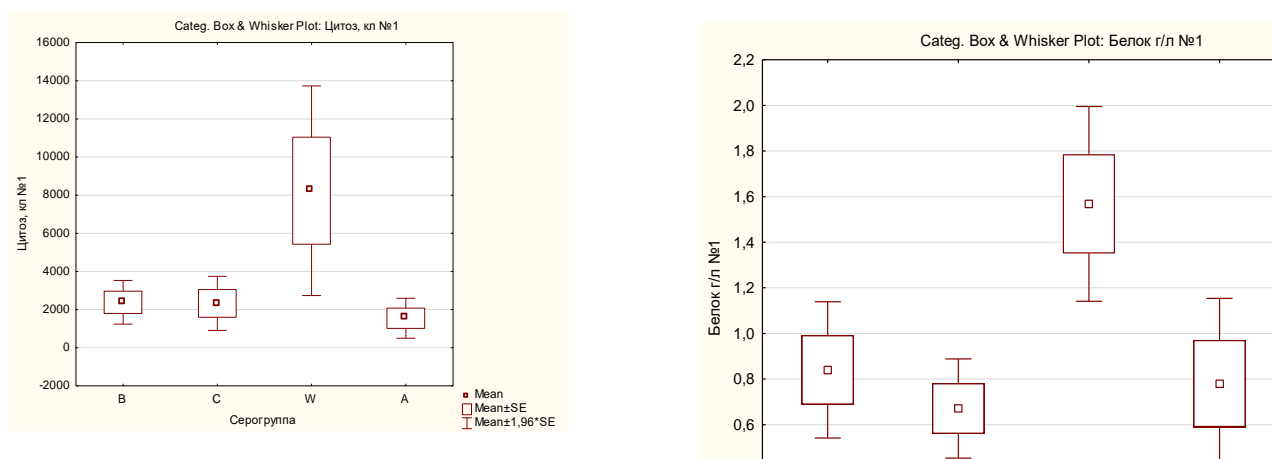


Рисунок 3.8. - Характеристика плеоцитоза и общего белка у детей с ГФМИ, вызванными различными серогруппами Nm

В ходе анализа биохимических показателей ЦСЖ у детей с ГФМИ в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами Nm, установлено, что уровень глюкозы был в пределах референтных значений, однако при NmW уровень был достоверно ниже -  $3,05 \pm 2,07 \text{ ммоль/л}$ , чем при NmA ( $4,57 \pm 1,57$ ;  $p < 0,05$ ) и NmB ( $4,05 \pm 1,34$ ;  $p < 0,05$ ). При оценке уровня калия, натрия и кальция в ЦСЖ в зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами менингококка, достоверных различий не выявлено (Таблица 3.15).

Таблица 3.15. – Лабораторные показатели биохимического анализа ЦСЖ у детей с ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка (n=103)

Признак	NmA (n=10)	NmB (n=52)	NmC (n=17)	NmW (n=31)	NmY (n=2)	p
1	2	3	4	5	6	7
Глюкоза (ммоль/л) Норма: 2,2 – 4,2	4,57±1,57	4,05±1,34	3,73±1,04	3,05±2,07	1,89 (n=1) 2,5 (n=1)	$P^1 - p^5 < 0,05$ $p^3 - p^5 < 0,05$
Калий (ммоль/л) Норма: 3,6 – 5,6	2,6±0,2	2,68±0,05	2,52±0,04	2,54±0,17	2,6 (n=1) 2,5 (n=1)	$p \geq 0,05$
Натрий (ммоль/л) Норма: 134 – 150	137,6±0,33	139,3±1,8	138,2±1,49	142,5±5,5	134 (n=1) 131 (n=1)	$p \geq 0,05$
Кальций (ммоль/л) Норма: 1,0 – 1,29	1,02±0,06	1,08±0,06	1,09±0,1	1,03±0,06	0,93 (n=1) 1,24 (n=1)	$p \geq 0,05$

Таким образом, 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 б/х 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 ГФМИ (БГМ + МКЦ), вызванных NmW.

### 3.2.2 Микробиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости в зависимости от серогруппы менингококка

В ходе исследования выявлено, что у детей с ГФМИ с установленной серогруппой Nm, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, культура Nm была выделена у 34 пациентов. Согласно полученным данным, в большинстве случаев (54,1%, n=20) отмечалось снижение чувствительности и/или резистентность штаммов Nm к антибактериальным препаратам. Установлено, что умеренная устойчивость по пенициллину отмечалась у 18 штаммов (NmB – 10 штаммов, NmW – 5, NmA – 1, NmC - 2), устойчивость к рифампицину - у 4 штаммов

(NmC – 2, NmB - 2), умеренная к ампициллину – у 2 штаммов (NmA – 1, NmW - 1), однако 4 штамма (NmA – 1, NmB – 2, NmW - 1) обладали резистентностью одновременно к нескольким антибактериальным препаратам. Благодаря проведенному исследованию установлено, что 7 штаммов (NmB – 6, NmW – 1) были выделены у пациентов с ГФМИ с летальным исходом. Из них в большинстве случаев (57,1%, n=4) штаммы Nm были чувствительны к антибактериальным препаратам, однако в 2 случаях (NmB) отмечалась умеренная чувствительность по пенициллину, в одном случае (NmB) – устойчивость к рифампицину и умеренная устойчивость по пенициллину. Тем не менее достоверно значимых отличий антибиотикорезистентности у штаммов менингококка в зависимости от серогруппы Nm не выявлено. Во всех случаях антибиотикорезистентность была подтверждена молекулярными методами.

В ходе исследования установлено, что 12 штаммов NmW (ST-11, cc 11), идентифицированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (5 пациентов с ГФМИ и 7 – с локализованной формой МИ, острым назофарингитом), наиболее близко были расположены к Англо-французской и шведской подгруппе Хадж-кластера (Рисунок 3.9). Обращает внимание, что в большинстве случаев у пациентов эпидемиологический анамнез был без особенностей, однако в одном случае родители ребенка накануне посещали миграционную службу, и в последующем был выявлен семейный очаг МИ (у детей ГФМИ, у матери – локализованная форма МИ, острый назофарингит).

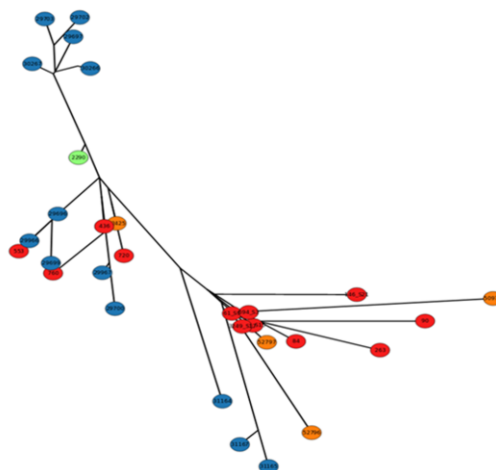


Рисунок 3.9. – Филогенетическая ветвь NmW у пациентов с МИ

- Англо-французская подгруппа Хадж-кластера
- Кластер «Хадж»
- NmW, выделенная в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
- Шведская подгруппа Хадж-кластера

Приводим клинические примеры семейных очагов ГФМИ, вызванных NmW (ST11, cc11).

Клинический пример №4.

Двое пациентов (близнецы) 7 лет (А. и Б) были госпитализированы в ПО ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 2 суток с направительным диагнозом ОРВИ, острый ринофарингит с менингеальными явлениями.

Анамнез жизни. Пациент А. и Б. от 2 беременности, 2 родов. Пациент А. здоров, на диспансерном учете не состоял. Пациент Б. после рождения более 3 недель находился на ИВЛ в связи с патологией органов дыхания. Пациент Б. состоял на диспансерном учете (в 2015г. перенес гломерулонефрит с нефротическим синдромом) и в плановом порядке получал глюкокортикостероидную терапию.

Из анамнеза болезни известно, что у пациентов был отягощен эпидемиологический анамнез (за несколько дней до болезни детей мать посещала миграционную службу, после чего у нее появилась выраженная заложенность носа, боль в горле и лихорадка до 38 °С). Дети заболели остро в течение одних суток с

интервалом в 10 часов. Отмечалась лихорадка до 38,5–39 °С с положительным эффектом на антипиретики, вялость, рвота 1 раз. На 2 день болезни сохранялась фебрильная лихорадка, вялость, сонливость, присоединилась головная боль, дети продуктивному контакту были не доступны. Родители вызвали СМП, и пациенты А. и Б. были госпитализированы в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении состояние пациентов было тяжелой степени тяжести за счет ОГМ. По шкале комы Глазго 8-9 баллов (сопор). Температура тела 35,8 °С. В соматическом статусе отмечалась артериальная гипотония, эпизоды брадикардии, снижение темпа диуреза и течение ДВС-синдрома. В неврологическом статусе была выявлена менингеальная симптоматика (РЗМ ++++), отмечалась диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия. У пациента А. отмечалась переходящая анизокория, и при поступлении в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России отмечались тонические судороги длительностью до 3 минут.

При обследовании у 2 пациентов отмечался синдром системного воспалительного ответа в виде лейкоцитоза ( $15,1 \times 10^9/\text{л}$  и  $18,3 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм, ускорения СОЭ. В б/х анализе крови отмечалось повышение уровня СРБ до 207 и 190 мг/л, и прокальцитонинный тест был положительный (45,48 и 47,73 нг/мл).

На основании клинико-anamnestических данных и результатов обследования у 2 детей имело место течение генерализованной бактериальной инфекции, БГМ, осложненного СПОН с доминированием симптомов церебральной недостаточности, ВЧГ, ОГМ. В связи с прогрессированием ОГМ пациенты были переведены на ИВЛ (продолжительность ИВЛ составила 7 и 5 суток соответственно). Начата комплексная этиопатогенетическая терапия: инфузионная – глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности и патологических потерь с дотацией по электролитам, антибактериальная (лендацин 100 мг/кг), глюкокортикоидная (дексазон 0,6 мг/кг/сут), нейрометаболическая, иммунозаместительная, дегидратационная терапия.

После стабилизации состояния (2 сутки) проведена диагностическая люмбальная пункция, в связи с чем диагноз БГМ был подтвержден (в

ликворограмме у пациента А. плеоцитоз  $3157 \cdot 10^6/\text{л}$ , белок  $0,85 \text{ г/л}$ ; у пациента Б. плеоцитоз  $13663 \cdot 10^6/\text{л}$ , белок  $0,67 \text{ г/л}$ , клеточный состав более чем на 95% представлен нейтрофильными лейкоцитами). Идентифицирована NmW (ST11, cc11). Выставлен окончательный диагноз: ГФМИ, БГМ, вызванный NmW (ST11, cc11). Осложнение: СПОН, ОГМ. Острый симптоматический судорожный приступ (пациент А.). Пациенту А. в связи с выявленной транзиторной очаговой неврологической симптоматикой на 7 сутки была проведена КТ головного мозга. Выявлены гиподенсные зоны в левых теменной и височной долях со снижением плотности до 18–22 ЕдХ, что было расценено как постишемические изменения.

В динамике у пациентов А. и Б. заболевание было осложнено присоединением вторичной инфекции, сопровождающейся лихорадкой в пределах фебрильных цифр. У пациента А. отмечалась активация грибковой флоры (высев *Candida albicans* в ротоглотке), у пациента Б. – герпесвирусной инфекции (методом ПЦР (кровь) идентифицирован вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа). В связи с этим в терапию были добавлены флуконазол  $10 \text{ мг/кг/сут}$  внутривенно (пациент А.) и противовирусная терапия (пациент Б.).

На фоне проводимой терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде купирования общеинфекционной, общемозговой и менингеальной симптоматики. На 13 (пациент А.) и 10 сутки (пациент Б.) была проведена контрольная люмбальная пункция, отмечалась санация ЦСЖ. Пациенты были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным выздоровлением на 22 сутки. Обращает внимание, что при бактериологическом обследовании у матери пациентов из носоглотки была выделена NmW. Таким образом, мать переносила локализованную форму МИ (назофарингит), и явилась источником Nm, вызвавшей ГФМИ у детей.

#### Клиническое наблюдение № 5.

Пациенты А. и Б. (брат и сестра) 3 лет поступили в ПО ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 5 день болезни с направительным диагнозом: ОРВИ с менингеальными явлениями, менингоэнцефалит?

Анамнез жизни. Пациент А. и Б. от 4 беременности, 2 родов на сроке 35 недель путем кесарева сечения с массой тела 2500 и 2300 г. Дети проживали в неудовлетворительных материально-бытовых условиях, воспитывались в социально неблагополучной семье.

Из анамнеза болезни известно, что пациенты заболели остро, когда отмечалось повышение температуры до 39–40°C, многократной рвоты без ярко выраженного катарального синдрома. На 2 день болезни у пациента А. на конечностях появилась сыпь, которая угасла в течение суток. На 3 день болезни отмечалось нарастание вялости, аппетит стал избирательным. На 4-й день болезни у пациента А. присоединилась боль в ногах, появилась очаговая неврологическая симптоматика (косоглазие, нарушение походки). В связи с чем родители вызвали СМП, однако от госпитализации отказались. На 5 день болезни прогрессировала вялость, и пациенты были госпитализированы в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние пациентов было тяжелой степени тяжести, отмечалась лихорадка в пределах фебрильных цифр. По шкале комы Глазго у пациента А. было 12 баллов, у пациента Б. – 15 баллов. В соматическом статусе без особенностей. В неврологическом статусе у 2 детей была выявлена менингеальная симптоматика (РЗМ++) и очаговая неврологическая симптоматика (двустороннее сходящееся косоглазие).

В КАК у пациента А. была выявлена анемия легкой степени (гемоглобин 96 г/л), лейкоцитоз до  $17 \times 10^9/\text{л}$ , со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм (17%), увеличение СОЭ до 60 мм/ч. У пациента Б. отмечался выраженный лейкоцитоз до  $21,9 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофилезом (90%). В б/х анализе крови отмечалось повышение СРБ до 301 и 247 мг/л и прокальцитонина до 46,21 и 23,51 нг/мл.

По клинико-anamнестическим и лабораторным данным у пациентов имело место течение генерализованной бактериальной инфекции, БГМ. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом системного воспалительного ответа, субкомпенсированной церебральной недостаточностью, ВЧГ и ОГМ (пациент А.). Начата терапия: инфузионная, антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут,



ванкомицин 60 мг/кг/сут), гормональная (дексазон 0,8 (0,5) мг/кг/сут), иммунокорректирующая, нейрометаболическая.

На 2 сутки у пациента Б. отмечалось нарастание очаговой неврологической симптоматики в виде дизартрии, сходящегося косоглазия, левостороннего птоза. Регресс очаговой неврологической симптоматики у пациента Б. отмечался в течение последующих 2 суток, а у пациента А. – на 3 день стационарного лечения.

На 3 сутки после стабилизации состояния проведена диагностическая люмбальная пункция, выявлен смешанный плеоцитоз (у пациента А. –  $104 \cdot 10^6/\text{л}$ , у пациента Б. –  $307 \cdot 10^6/\text{л}$ ), повышенный уровень белка (0,53 и 0,75 г/л). Методом ПЦР (кровь, ликвор) идентифицирована Nm. При бактериологическом обследовании получен высеv из крови и ликвора NmW. Таким образом, сформулирован окончательный клинический диагноз: ГФМИ, БГМ, вызванный NmW. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Пациенты в удовлетворительном состоянии на 20 сутки были выписаны домой под наблюдение педиатра, инфекциониста и невролога по месту жительства. Источник МИ у данных пациентов установлен не был.

Приведенные клинические наблюдения иллюстрируют тяжелое течение МИ, вызванной NmW (ST11, cc11). ГФМИ могут начинаться как остро (клинический пример №4), так и подостро с нарастанием симптоматики в течение 4–5 дней (клинический пример №5). Обращает внимание, что в данных клинических примерах типичная геморрагическая сыпь отсутствовала или была скудной и исчезала в течение 1 суток. Во всех клинических наблюдениях имело место развитие БГМ. Отличительной особенностью явилось наличие очаговой неврологической симптоматики у 3-х из 4-х пациентов с ГФМИ, вызванных NmW, что в целом не является характерным для БГМ менингококковой этиологии. Данные особенности затрудняют диагностику ГФМИ, однако должны учитываться врачами скорой медицинской помощи, педиатрами и инфекционистами.

Таким образом, 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.

## ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И СЕРОГРУППЫ МЕНИНГОКОККА

### 4.1 Состояние плазменного звена гемостаза у детей с генерализованными формами менингококковой инфекцией

В результате проведенной работы исследованы показатели плазменного звена гемостаза у детей с ГФМИ в зависимости серогрупп Nm, вызвавших заболевания. В ходе исследования установлено, что у всех детей при поступлении в стационар отмечалось повышение фибриногена, однако достоверно более высокие показатели были выявлены при NmW –  $6,8 \pm 0,9$  г/л, тогда как самые низкие при NmB –  $4,2 \pm 0,3$  ( $p \leq 0,001$ ). При анализе протромбинового времени установлено, что для NmA показатели соответствовали норме –  $11,2 \pm 0,9$  сек, тогда как для NmW были достоверно выше –  $31,8 \pm 7,6$  сек ( $p \leq 0,05$ ). Установлено, что тромбиновое время и АЧТВ были достоверно выше при NmB – ( $23,8 \pm 2,7$  сек;  $p \leq 0,05$  и  $54,3 \pm 6,1$ ;  $p \leq 0,01$  соответственно), тогда как для заболеваний, вызванных другими серогруппами Nm, показатели находились в пределах референтных значений (Таблица 4.1).

Благодаря проведенному исследованию установлено, что у детей с ГФМИ в зависимости от клинической формы показатели плазменного звена гемостаза различались. Установлено, что у всех детей вне зависимости от клинической формы ГФМИ были повышены фибриноген ( $5,3 \pm 2,9$  г/л), МНО ( $1,7 \pm 0,9$ ) и АЧТВ ( $44,0 \pm 25,3$  сек.). Тем не менее при БГМ фибриноген был достоверно выше ( $7,2 \pm 1,1$  г/л), тогда как при МКЦ достоверно ниже –  $4,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). При СФ ГФМИ (МКЦ + БГМ) МНО было достоверно выше –  $1,9 \pm 0,2$  ( $p < 0,005$ ), чем при БГМ ( $1,9 \pm 0,2$ ) и МКЦ ( $1,5 \pm 0,4$ ). Уровень АЧТВ при смешанной форме ГФМИ был достоверно выше

–  $50,1 \pm 4,8$  сек., тогда как при БГМ достоверно ниже –  $34,7 \pm 2,1$  сек. ( $p < 0,05$ ) (Таблица 4.2).

Таблица 4.1. – Характеристика состояния плазменного звена гемостаза в зависимости от ГФМИ, вызванной различными серогруппами Nm ( $n=70$ )

Показатель	Референтное значение	NmA	NmB	NmC	NmW	NmY	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Фибриноген	2,0 – 4,0 г/л	$5,5 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,7$	$6,8 \pm 0,9$	$5,6 \pm 3,8$	$p^4-p^6 < 0,001$
МНО	0,95 – 1,1	$1,2 \pm 0,08$	$1,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,07$	$p \geq 0,05$
АЧТВ	24,0 – 35 сек.	$25,4 \pm 2,3$	$54,3 \pm 6,1$	$32,6 \pm 3,4$	$41,2 \pm 3,4$	$34,0 \pm 5,5$	$p^4-p^5 < 0,05$ $p^3-p^4 < 0,01$
Тромбиновое время	14,0 – 21,0 сек	$17,4 \pm 0,8$	$23,8 \pm 2,7$	$14,7 \pm 0,5$	$19,6 \pm 3,0$	$17,6 \pm 0,9$	$p^4-p^5 < 0,05$
Протромбиновое время	12,0 – 16,0 сек	$11,2 \pm 0,9$	$24,1 \pm 2,8$	$21,2 \pm 2,3$	$31,8 \pm 7,6$	$17,0 \pm 0,6$	$p^3-p^6 < 0,05$

Таблица 4.2. – Характеристика состояния плазменного звена гемостаза у детей в зависимости от клинической формы ГФМИ ( $n=70$ )

Показатель	Референтное значение	Смешанная форма (МКЦ + БГМ)	БГМ	МКЦ	p
1	2	3	4	5	6
Фибриноген	2,0 – 4,0 г/л	$4,9 \pm 0,4$	$7,2 \pm 1,1$	$4,4 \pm 0,3$	$p^3-p^4 < 0,001$ $p^3-p^5 < 0,001$ $p^4-p^5 < 0,001$
МНО	0,95 – 1,1	$1,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$p^3-p^4 < 0,05$ $p^3-p^5 < 0,05$
ПТИ	70-120%	$58,3 \pm 10,1$	$61,4 \pm 6,9$	$68,8 \pm 6,7$	$p \geq 0,05$
АЧТВ	24,0 – 35 сек.	$50,1 \pm 4,8$	$34,7 \pm 2,1$	$39,6 \pm 6,3$	$p^3-p^4 < 0,05$
Тромбиновое время	14,0 – 21,0 сек	$21,9 \pm 2,4$	$17,8 \pm 4,7$	$20,3 \pm 3,3$	$p \geq 0,05$
Протромбиновое время	12,0 – 16,0 сек	$23,6 \pm 2,5$	$26,2 \pm 6,3$	$22,4 \pm 5,2$	$p \geq 0,05$

В ходе исследования установлено, что у детей с ГФМИ в зависимости от степени тяжести выявлены изменения показателей плазменного звена гемостаза. Установлено, что тромбиновое время было достоверно выше при крайне тяжелой степени тяжести ( $22,8 \pm 2,2$  сек.), тогда как при тяжелой степени тяжести – в

пределах нормы ( $16,1 \pm 0,8$  сек.;  $p < 0,05$ ). Уровень протеина С у детей с крайне тяжелой степенью тяжести был достоверно ниже –  $49,1 \pm 5,5\%$ , чем при тяжелой степени тяжести –  $78,8 \pm 10,3\%$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов с крайне тяжелой степенью тяжести Д-димер был достоверно выше –  $2440,0 \pm 826,4$  мкг/мл, чем при тяжелой степени тяжести –  $1411,1 \pm 146,7$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ). Тем не менее у всех детей с ГФМИ независимо от степени тяжести отмечалось повышение фибриногена до  $5,3 \pm 0,3$  г/л, МНО до  $1,7 \pm 0,1$  и протромбинового времени до  $23,8 \pm 2,2$  сек., однако уровень антитромбина III ( $91,0 \pm 6,8\%$ ) был в пределах референтного значения, а уровень ПТИ был снижен до  $62,9 \pm 4,6\%$  (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Характеристика состояния плазменного звена гемостаза у детей в зависимости от степени тяжести ГФМИ (n=70)

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

При анализе данных установлено, что у выживших пациентов при поступлении в стационар уровень фибриногена был достоверно выше  $5,6 \pm 0,4$  г/л, тогда как при летальном исходе – в пределах нормы  $3,1 \pm 0,6$  г/л ( $p < 0,01$ ). МНО, АЧТВ и протромбиновое время были повышены у всех детей с ГФМИ, однако у пациентов с летальным исходом показатели были достоверно выше ( $2,9 \pm 0,5$ ;  $p < 0,00001$ ;  $87,4 \pm 11,4$  сек.;  $p < 0,000000$  и  $32,3 \pm 5,5$  сек. соответственно). У пациентов с летальным исходом тромбиновое время было достоверно выше –  $39,5 \pm 6,1$  сек., тогда как у выживших пациентов в пределах нормы –  $16,9 \pm 0,6$  сек. ( $p < 0,000000$ ) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Характеристика состояния плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ в зависимости от исхода болезни (n=70)

Показатель	Референтное значение	Выжившие	Летальный исход	p
Фибриноген	2,0 – 4,0 г/л	5,6±0,4	3,1±0,6	p < 0,01
МНО	0,95 – 1,1	1,5±0,07	2,9±0,5	p < 0,00001
АЧТВ	24,0 – 35 сек.	36,7±1,7	87,4±11,4	p < 0,000000
Тромбиновое время	14,0 – 21,0 сек	16,9±0,6	39,5±6,1	p < 0,000000
Протромбиновое время	12,0 – 16,0 сек	21,5±2,2	32,3±5,5	p < 0,05

Таким образом, 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  $5,3 \pm 2,9$  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 выраженный дисбаланс плазменного звена гемостаза. Полученные результаты являются научным обоснованием для раннего включения в комплексную терапию препаратов, улучшающих реологические свойства крови.

#### 4.2 Характеристика эндотелиальной дисфункции у детей с генерализованной формой менингококковой инфекции

В ходе проведенного исследования установлено, что у всех пациентов с ГФМИ (n=58) вне зависимости от серогруппы Nm, вызвавшего заболевание, в остром периоде (на 1-2 день болезни) было диагностировано повреждение эндотелия сосудистой стенки. Причем у пациентов с заболеванием тяжелой степени тяжести отмечалось умеренное повреждение стенок сосудов, тогда как при крайне тяжелой степени тяжести – выраженное (содержание ДЦЭЦ в сыворотки крови  $6,8 \pm 0,6$  и  $12,4 \pm 1,3$  клеток в 100 мкл соответственно;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 4.1).

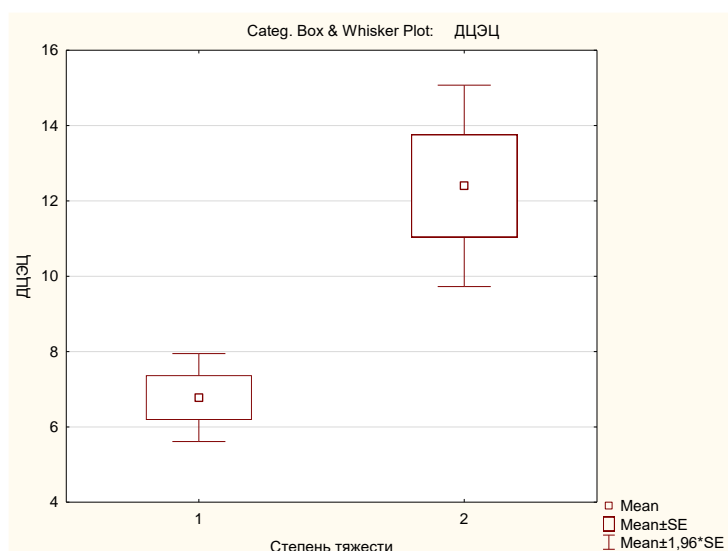


Рисунок 4.1. – Характеристика содержания ДЦЭЦ у пациентов с ГФМИ в зависимости от степени тяжести МИ (n=58). 1 – тяжелая степень тяжести, 2 – крайне тяжелая степень тяжести

Благодаря проведенному исследованию установлено, что у пациентов с ГФМИ (n=57) со средней и тяжелой степенью тяжести вне зависимости от причинно-значимой серогруппы Nm, вызвавшей заболевание, в большинстве случаев (98,2%, n=56) CD31+ клетки в ЦСЖ в остром периоде (1-2 день болезни) не были обнаружены. У данных пациентов отмечалось благоприятное течение болезни с нормализацией клеточного состава ЦСЖ на 5-7 сутки стационарного лечения и выздоровления. 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. Приводим клинический пример.

#### Клинический пример №6.

Пациент Л. 2 лет 1 месяца поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 18:30 в ОРИТ с направительным диагнозом ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ)?

Анамнез жизни. Ребенок от 1 беременности, 1 срочных родов на 38 неделе с массой тела 2997г., длиной тела 49см. По шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок выписан из роддома на 5 сутки, психомоторное развитие по возрасту, на диспансерном учете не состоял. Аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что ребенок заболел остро, когда ночью около 02:00 повысилась температура до  $39,5^{\circ}\text{C}$ , появилась выраженная вялость и гнойный конъюнктивит. В течение дня проводилась симптоматическая (жаропонижающая) терапия. На 2 день болезни ребенок продолжал лихорадить в пределах  $37,7 - 39,9^{\circ}\text{C}$ , в связи с чем был вызван педиатр по месту жительства. Выставлен диагноз ОРВИ, рекомендована противовирусная и симптоматическая (жаропонижающая) терапия. На 3 день болезни сохранялась фебрильная лихорадка (максимально до  $39,7^{\circ}\text{C}$ ). На 4 день болезни отмечалось повышение температуры тела до  $37,7^{\circ}\text{C}$ , выраженная вялость, сонливость, отказ от еды. Вечером около 17:00 появилась геморрагическая сыпь (мелко точечные элементы сыпи) на нижних конечностях, в динамике распространяющиеся на туловище. В связи с чем родители вызвали СМП, и ребенок в 18:30 госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с направительным диагнозом ГФМИ, СФ (МКЦ+БГМ)?

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (4 сутки) состояние тяжелое, выраженная вялость, сонливость, по шкале комы Глазго 14 баллов (умеренное оглушение). Кожный покров бледно розового цвета, на нижних конечностях и туловище необильная геморрагическая сыпь до 0,2 – 0,4 см. Склеры, конъюнктивы гиперемированы, гнойного отделяемого на момент осмотра не было. Зев гиперемирован. ЧД 40 в мин., при аускультации легких дыхание пуэрильное, равномерно проводилось во все отделы легких, симметрично, хрипов не было. При перкуссии легких ясный легочный звук, без притупления. ЧСС 90 уд./мин., АД 86/54 мм. рт.ст. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул оформлен, регулярный. Диурез снижен. В неврологическом статусе выявлена менингеальная симптоматика (РЗМ +++++, симптом Кернига +), очаговой неврологической симптоматики не было. Таким образом, выставлен рабочий диагноз: ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), тяжелое течение, начальная стадия ОГМ. От проведения люмбальной пункции временно решено было воздержаться до стабилизации состояния в связи с наличием ОГМ. Начата терапия: инфузионная в объеме 75% от физиологической потребности, соотношение коллоиды: кристаллоиды – 1:2, антибактериальная терапия (лендацин



100 мг/кг/сут), дегидратационная и глюкокортикостероидная терапия (дексазон 0,6 мг/кг/сут на 4 введения).

При обследовании в КАК выявлен лейкоцитоз до  $20,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,01 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $349 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 104 г/л, отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я нейтрофилы 16%, с/я нейтрофилы 71%, метамиелоциты 2%), лимфопения до 8%, ускорение СОЭ до 55 мм/ч. В б/х анализе крови повышение СРБ до 30,8 мг/л, остальные показатели (АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, глюкоза, электролиты (калий, кальций, натрий, хлориды), креатинин, амилаза, щелочная фосфатаза,) были в пределах референтных значений. В коагулограмме небольшое повышение фибриногена до 6,53 г/л, остальные показатели в пределах нормы. На НСГ на момент исследования в визуализируемых областях мозга патологических изменений не выявлено. На УЗИ зрительных нервов признаки ВЧГ: зрительные нервы с оболочками расширены, справа до 6,4мм, слева до 6,8 мм. Зрительные нервы без оболочек не расширены справа до 4,5 мм, слева до 4,2 мм. ЭКГ в пределах нормы.

Ребенок осмотрен офтальмологом: острый бактериальный конъюнктив, косвенные признаки ВЧГ. Рекомендована антибактериальная терапия для местного применения в офтальмологии (тобрекс по 1к x 3р/д). Таким образом, выставлен рабочий диагноз: ГФМИ: СФ (МКЦ+БГМ), тяжелое течение. Осложнение: начальная стадия ОГМ. От проведения люмбальной пункции временно решено было воздержаться.

На 5 день болезни отмечалась положительная динамика: лихорадка снизилась до субфебрильных цифр (максимальный подъем температуры до  $37,8^\circ\text{C}$ ), геморрагическая сыпь без нарастания. В соматическом и неврологическом статусе данные были прежние, без ухудшения.

На 8 день болезни отмечалась стабилизация состояния, однако ребенок продолжает субфебрильно лихорадит с максимальным подъёмом до  $37,9^\circ\text{C}$ . По данным объективного осмотра, нейровизуализации (НСГ, УЗИ зрительных нервов), данных осмотра офтальмолога противопоказаний для проведения люмбальной пункции не было, в связи с чем процедура была проведена в 13:00.

Был получен мутный ликвор в количестве 3 мл со скоростью 35-40 капель в минуту. В ликворограмме цитоз  $956,3 \times 10^6/\text{л}$ , с нейтрофильным плеоцитозом (94,8%), белок 4,5г/л. Содержание CD31+ в ЦСЖ составило 11,9%. Методом ПЦР (кровь, ликвор) идентифицирована Nm. Таким образом, выставлен диагноз клинический основной: ГФМИ: СФ (БГМ + МКЦ), тяжелой степени тяжести. Осложнение: ВЧГ I-II степени, ОГМ. В 13:30 у ребенка появились клонические судороги, которые были купированы введением противосудорожных препаратов. По данным НСГ и осмотру офтальмолога данных за ОГМ, дислокационный синдром на момент осмотра не было. Учитывая впервые развившийся судорожный синдром, ребенок был переведен на ИВЛ, в остальном терапия была продолжена в прежнем объеме.

На 9 день болезни в 17:30 отмечался повторный эпизод клонических судорог, купированный введением препарата реланиум. В течение дня отмечалась субфебрильная лихорадка. Ухудшение состояние ребенка, с появлением судорожного синдрома, расценивали как связанное с утяжелением септического процесса. В терапию был добавлены ВВИГ, инфузионная терапия в соотношении коллоиды: кристаллоиды – 1:2.

На 10 – 11 день болезни состояние ребенка было стабильным, в течение дня сохранялась субфебрильная лихорадка с максимальным подъемом температуры тела до  $37,6 - 37,9^\circ\text{C}$ , судорог и эквивалентов судорог не было.

На 12 день болезни нормализовалась температура тела.

На 13 день болезни ребенок был экстубирован.

На 16 день болезни ребенок был переведен для продолжения обследования и лечения в профильное отделение. В течение дня периодически отмечалось повышение температуры тела до  $37,1 - 37,2^\circ\text{C}$ . Явления конъюнктивита были купированы, в соматическом и неврологическом статусе без особенностей. На отделении проводилась антибактериальная терапия (лендацин 100 мг/кг/сут), дегидратационная и метаболическая терапия.

На 18 день болезни состояние ребенка было стабильным, продолжалась субфебрильная лихорадка с максимальным подъемом температуры до  $37,4^\circ\text{C}$ . В КАК и б/х анализе крови и мочи без воспалительных изменений, уровень СРБ

нормализовался. Была проведена контрольная люмбальная пункция, в ликворограмме снижение цитоза до  $161,3 \times 10^6/\text{л}$  лимфоцитарного характера (69,4% лимфоцитов), снижение белок 0,293г/л. В связи с чем закончен курс антибактериальной терапии.

На 19 день болезни появилась лихорадка до  $39,5^\circ\text{C}$ . В связи с сохраняющейся лихорадкой был назначен сульфасин 150 мг/кг/сут.

На 20 - 21 день болезни лихорадка в пределах фебрильных цифр (максимально до  $38,6^\circ\text{C}$ ) сохранялась, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в связи с чем был добавлен противогрибковый препарат (флуконазол)

На 22 день болезни учитывая сохраняющуюся фебрильную лихорадку, решено было провести контрольную люмбальную пункцию. В ликворограмме цитоз  $23,3 \times 10^6/\text{л}$  лимфоцитарного характера (72,9% лимфоцитов), белок 0,23 г/л. На рентгенограмме органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ без патологии. Ребенок осмотре ЛОР-врачом: острый фарингит. Было расценено, что фебрильная лихорадка у ребенка была связана с присоединением интеркуррентной острой респираторной инфекцией. Назначена противовирусная терапия (интерферон альфа-2b 150 тыс МЕ x 2p/д per rectum).

На 25 день болезни нормализовалась температура тела, ребенок стал активнее, однако появилась атаксия.

На 27 день болезни отмечалось вновь повышение температуры тела до  $38,0^\circ\text{C}$ , в связи с чем ребенку было проведено МРТ головного мозга: МР-картина постгипоксических глиальных изменений. МР-томография головного мозга после внутривенного контрастирования: МР-картина менингита и арахноидита. В связи с чем была проведена контрольная люмбальная пункция: отмечалось нарастание цитоза до  $209 \times 10^6/\text{л}$ , белок 0,37 г/л. Таким образом, учитывая фебрильную лихорадку, нарастание цитоза до  $209 \times 10^6/\text{л}$ , накопление контраста в оболочках мозга по данным МРТ, по-видимому, связаны с волнообразным течением менингита. В связи с этим ребенку был назначен повторно курс антибактериальной терапии (левомецетин из расчета 80 мг/кг/сут).

На 29 день болезни нормализовалась температура тела, проявления лобно-мозжечковой атаксии стали в динамике меньше.

На 35 день болезни мама ребенка отказалась от проведения контрольной люмбальной пункции и лечения в стационаре, в связи с чем ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии и с нормализацией температуры тела под наблюдением педиатра, невролога, инфекциониста по месту жительства с рекомендациями. Был выставлен диагноз заключительный основной: ГФМИ: СФ (МКЦ + БГМ), волнообразное течение. Осложнение: ВЧГ I-II степени, ОГМ, судорожный синдром, лобно-мозжечковая атаксия. В дальнейшем ребенок повторно не госпитализировался.

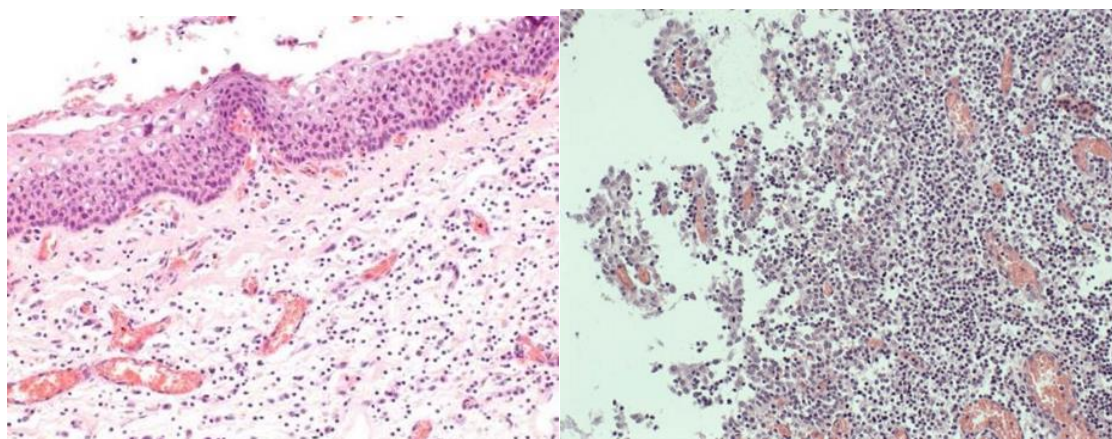
Данный клинический пример иллюстрирует осложненное, волнообразное течение ГФМИ у пациента Л. Выявленные CD31+ клетки (11,9%) в ЦСЖ у данного ребенка свидетельствовали о тяжелом, волнообразном течении болезни в связи с значительным повреждением сосудов микроциркуляторного русла. Несмотря на адекватную этиопатогенетическую терапию в условиях стационара течение заболевания осложнилось судорожным синдромом, длительным периодом лихорадка, а также нарастанием цитоза в динамике, что требовало коррекции терапевтической тактики в виде повторных курсов антибактериальной терапии и применением ВВИГ. В итоге на фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, самочувствия, купирования лобно-мозжечковой атаксии. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии по требованию родителей под наблюдением ряда специалистов по месту жительства.

Таким образом, 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. Полученные результаты являются научным обоснованием для раннего включения в комплексную терапию препаратов, улучшающих функциональное состояние сосудистого эндотелия.

#### 4.3 Патоморфологические особенности органных поражений при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей в зависимости от серогруппы менингококка

В ходе проведенного исследования установлено, что во всех наблюдениях неблагоприятного течения ГФМИ (n=20) на момент смерти сохранялись воспалительные изменения в области «входных ворот» в виде катарального фарингита, тонзиллита (Рисунок 4.2 А, Б), а в ряде случаев – ларингита, трахеита и бронхита.



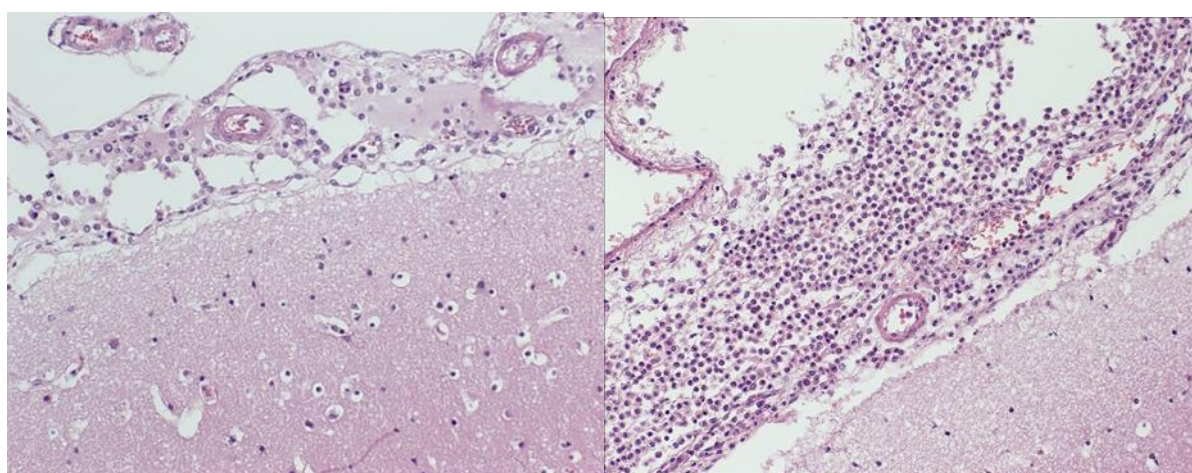
А

Б

Рисунок 4.2. - 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)

Благодаря исследованию установлено, что для детей с ГФМИ с летальным исходом вне зависимости от серогруппы Nm, вызвавшего заболевание, было

характерно наличие экссудативных воспалительных изменений мягких мозговых оболочек. Экссудативная клеточная реакция наиболее часто носила серозный характер, а клеточный экссудат при короткой продолжительности заболевания был представлен немногочисленными полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами (Рисунок 4.3 А). По мере увеличения длительности болезни, в клеточных инфильтратах мягких мозговых оболочек отмечалось преобладание полиморфноядерных лейкоцитов, а характер экссудативного воспаления приобретал серозно-гнойный или гнойный характер (Рисунок 4.3 Б).



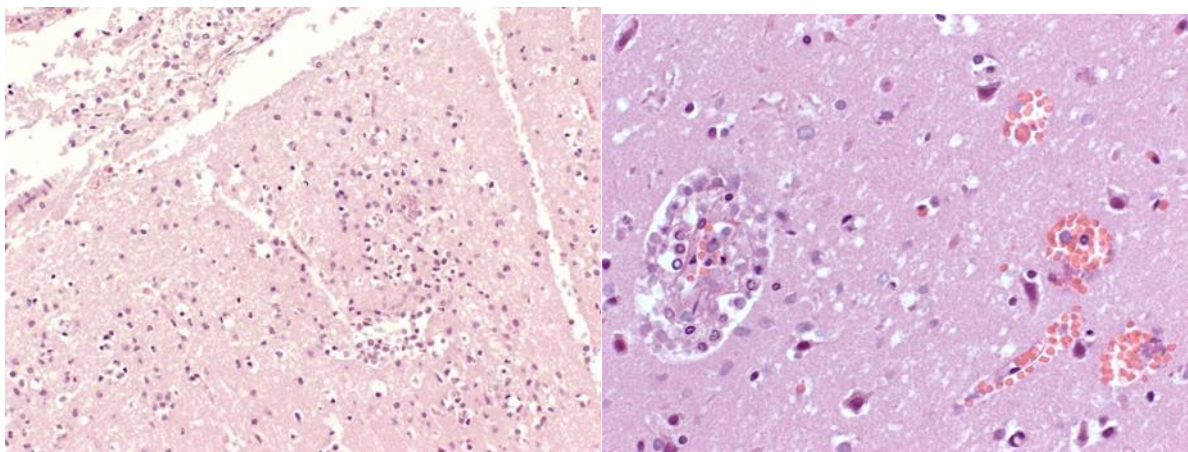
А

Б

Рисунок 4.3. - Морфологические проявления острого экссудативного воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках и веществе головного мозга – серозный менингит у пациента А., 1г. с ГФМИ, вызванной NmV, первые сутки заболевания (А), БГМ у больного ГФМИ, вызванной NmV, третьи сутки заболевания (Б). Окраска гематоксилином и эозином, х200.

Следует отметить, что в одном наблюдении неблагоприятного течения ГФМИ, вызванной NmW, отмечено вовлечение прилежащих к мягкой мозговой оболочке кортикальных отделов головного мозга в экссудативный гнойный воспалительный процесс (Рисунок 4.4 А, Б).





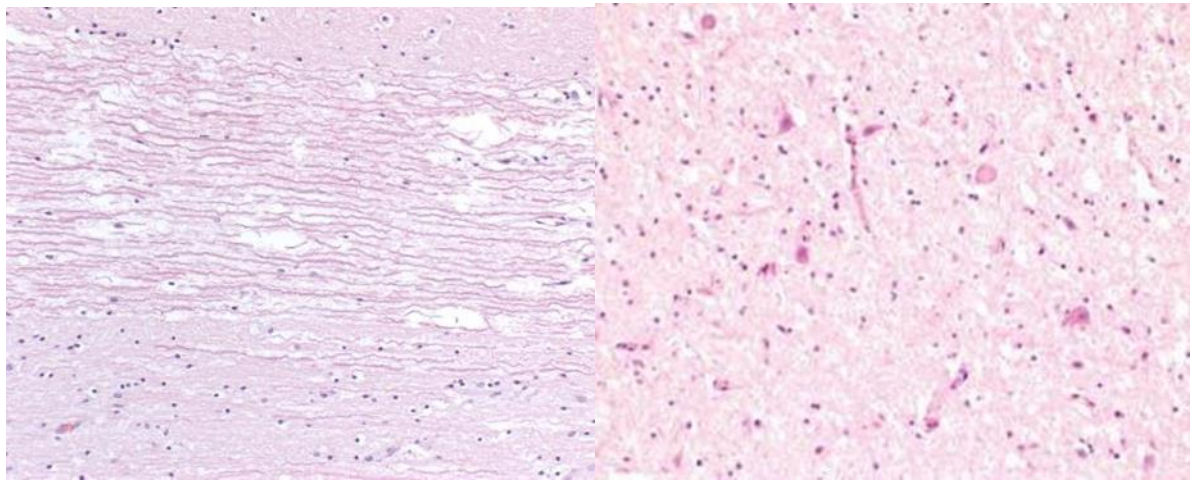
А

Б

Рисунок 4.4. - Гнойный менингоэнцефалит у пациента А., 16 лет с ГФМИ, вызванной NmW, на пятые сутки заболевания: диффузная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами мягкой мозговой оболочки и фокусы инфильтрации вещества кортикальных отделов полиморфноядерными лейкоцитами с формированием зон деструкции (А), эксудативный васкулит в кортикальных отделах головного мозга и очаговые периваскулярные кровоизлияния (Б). Окр.гематоксилином и эозином, х200 (А), х400 (Б)

В ходе исследования установлено, что острые эксудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек сопровождались во всех наблюдениях отеком головного мозга (Рис. 4.5А), в части наблюдений (35%, n=7) осложненного дислокацией и вклинением стволовой части в большое затылочное отверстие, с развитием и прогрессированием глубоких дистрофических изменений нейронов (Рисунок 4.5, Б). Значительно реже встречались внутричерепные геморрагические проявления, связанные с неблагоприятным течением ГФМИ в том числе в виде нетравматического субарахноидального кровоизлияния, сочетающегося с геморрагическим инфарктом сосудистых сплетений боковых желудочков (Рисунок 4.6 А) и их гемотампонадой (Рисунок 4.6 Б) у больного ГФМИ, вызванной NmW, или крупноочаговых нетравматических кровоизлияний в подкорковые ядра узлов основания головного мозга (Рисунок 4.6 В), осложненные гемотампонадой его желудочков у больного ГФМИ, вызванной NmB. Редким осложнением ГФМИ, вызванной NmB явился тромбоз поперечных синусов

(Рисунок 4.6 Г) с фатальными расстройствами кровообращения в головном мозге, повлекшими его некроз.

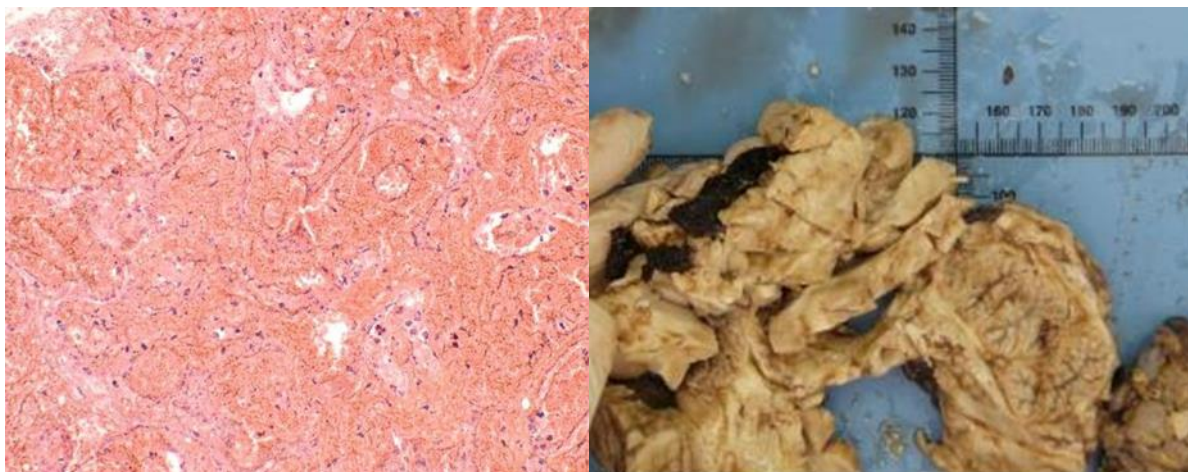


А

Б

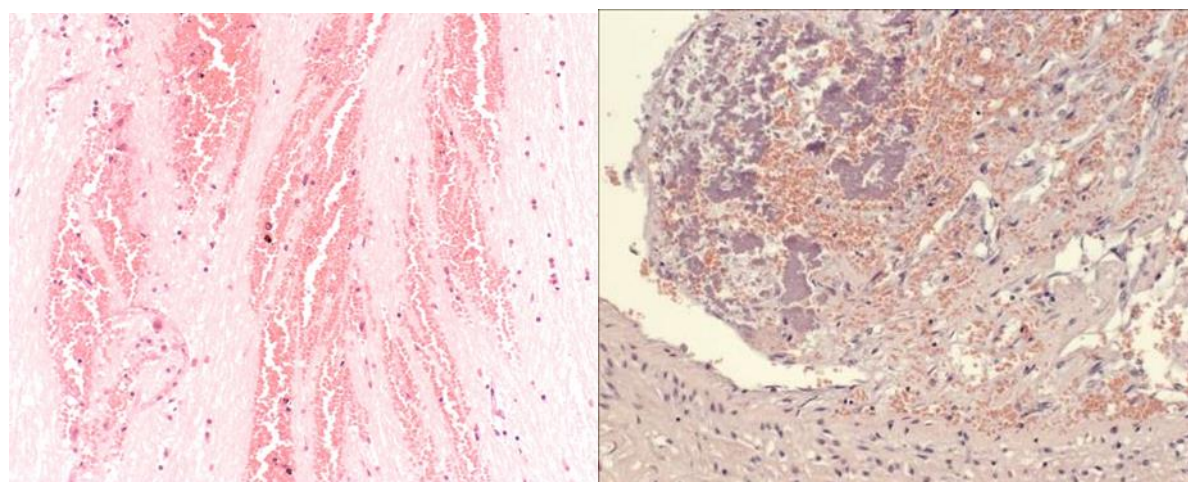
Рисунок 4.5. - Тяжелый отек вещества головного мозга у пациента А., 2 лет с ГФМИ, разобщение миелиновых волокон проводящих путей (А), глубокие дистрофические изменения нейронов (Б). Окраска гематоксилином и эозином, x200.





А

Б



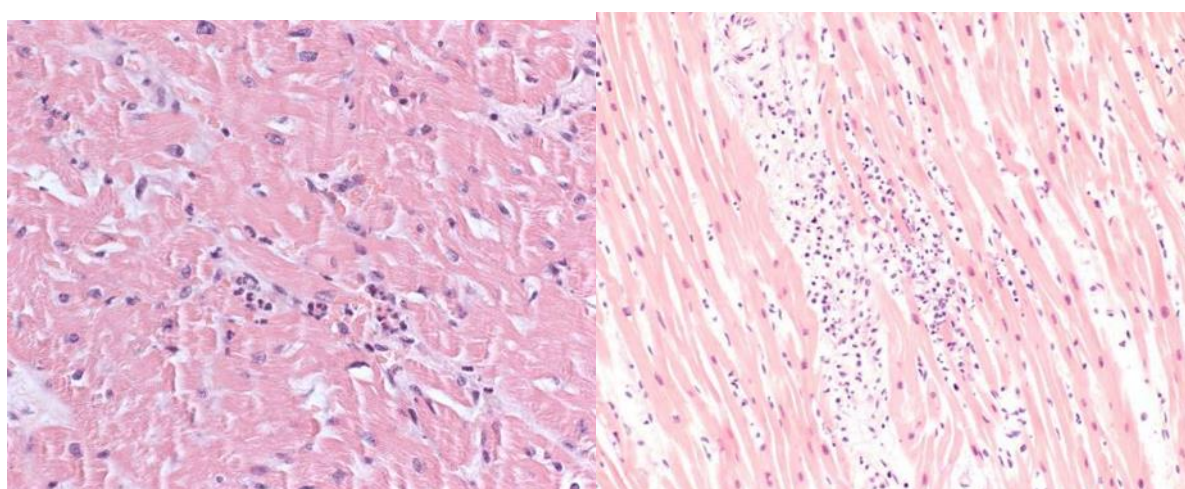
В

Г

Рисунок 4.6. - Внутрочерепные геморрагические осложнения ГФМИ: геморрагический инфаркт сосудистого сплетения бокового желудочка головного мозга (А), гемотампонада бокового желудочка головного мозга, макроскопический препарат (Б), нетравматическое кровоизлияние в вещество ствольного отдела головного мозга (В). Тромбоз поперечного синуса с явлениями организации и текущей реканализации (Г). Окраска гематоксилином и эозином, x200 (А,В,Г).

Преобладающим морфологическим вариантом сепсиса при неблагоприятном течении ГФМИ явилась септицемия с преобладанием альтеративного типа воспаления, реже – септикопиемия с преимущественно экссудативным характером воспаления, реализовавшиеся выраженными септическими поражениями кожных

покровов, слизистых и серозных оболочек, а также внутренних органов. Септические проявления ГФМИ, вызванной NmW, у одного из погибших детей в виде деструктивного гнойного воспалительного процесса в стволовой части головного мозга привели к острым дисциркуляторным расстройствам в стволе, дислокации и вклинению стволовой части мозга в большое затылочное отверстие. Тяжелые проявления септического экссудативного миокардита наблюдались у погибших больных вне зависимости от заболевания, вызванного различными серогруппами менингококка (Рисунок 4.7).



А

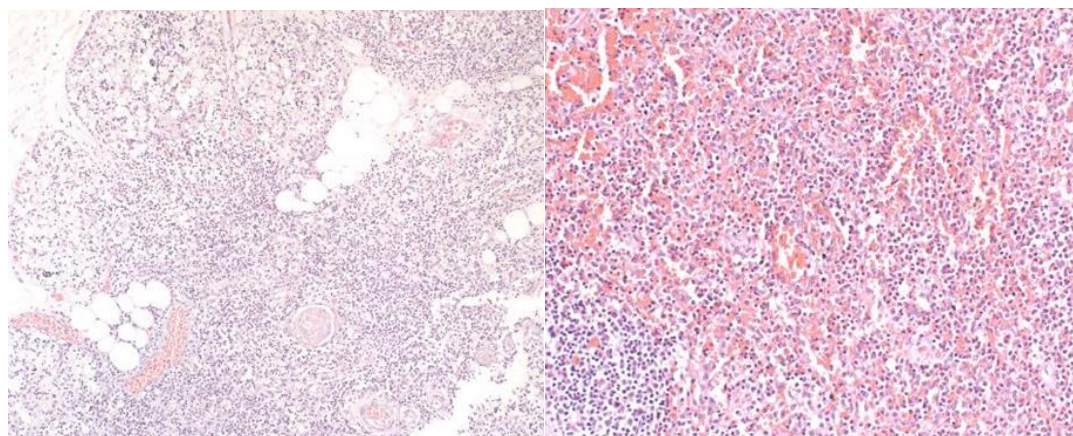
В

Рисунок 4.7. - Варианты септического поражения сердца при ГФМИ: А – при септицемии: скудная периваскулярная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами стромы миокарда и повреждение кардиомиоцитов; В – при септикопиемии: обильная периваскулярная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами стромы миокарда с деструкцией кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, x200 (А), x100 (В).

Благодаря исследованию установлено, что течение ГФМИ закономерно сопровождалось реактивными изменениями центрального и периферических органов иммуногенеза в виде акцидентальной трансформации тимуса (Рисунок 4.8 А), фолликулярной гиперплазии лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов (Рисунок 4.8 Б,Г), а также лимфоидной ткани, ассоциированной со

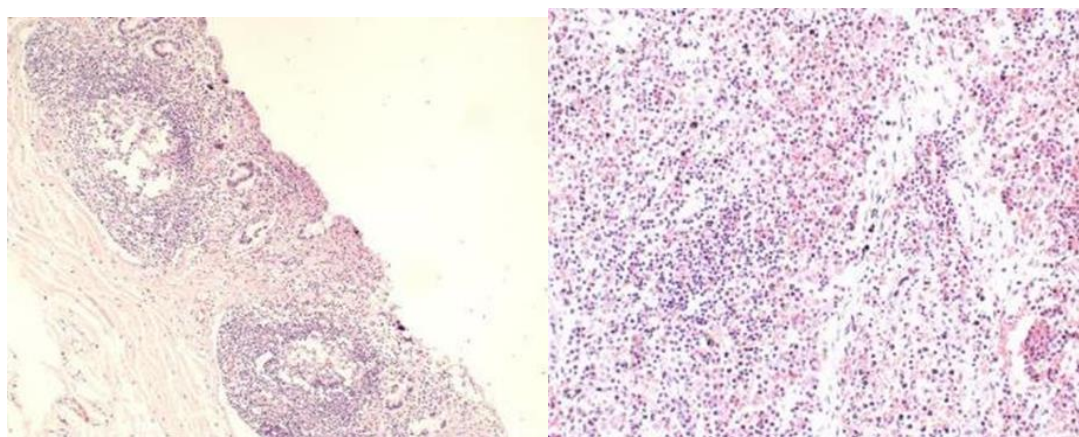


слизистыми оболочками органов дыхания и пищеварения (Рисунок 4.8 В). У части погибших детей акцидентальная трансформация тимуса реализовалась на фоне неуточненного иммунодефицитного состояния, проявляющегося тимомегалией или дисхронизмом и несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы (Таблица 4.5).



А

Б



В

Г

Рисунок 4.8. - Реактивные органы иммуногенеза у пациентов, погибших от ГФМИ: глубокая акцидентальная трансформация тимуса с выраженным лимфоидным опустошением, коллабированием долек и формированием крупных телец Гассалья (А); фолликулярная гиперплазия и миелоидная инфильтрация красной пульпы селезенки (Б); фолликулярная гиперплазия лимфоидных фолликулов кишечника с формированием крупных герминативных центров (В); лимфоидное опустошение лимфатического узла (Г). Окраска гематоксилином и эозином, x50 (А,В), x200 (Б, Г).

Таблица 4.5. - Патоморфологическая характеристика пациентов с ГФМИ с неблагоприятным исходом с установленной серогруппой Nm (n=20)

Признак	NmB (n=15)	NmC (n=3)	NmW (n=2)	Итого (n/%)
Экссудативный (серозный) менингит	11	3	-	14/70
Экссудативный (серозно-гнойный или гнойный) менингит	4	-	2	6/30
Менингоэнцефалит	-	-	1	1/5
ОГМ	15	3	2	20/100
Проявления дислокационного синдрома	5	1	1	7/35
Некроз головного мозга	2	-	-	2/10
Крупноочаговое кровоизлияние в подкорковые отделы полушарий и стволовой части головного мозга	1	-	-	1/5
Субарахноидальное кровоизлияние	-	-	1	1/5
Субдуральное кровоизлияние	1	-	1	2/10
Геморрагический инфаркт сосудистых сплетений желудочков головного мозга	-	-	1	1/5
Гемотампонада желудочков головного мозга	1	-	1	2/10
Тромбоз поперечного синуса твердой мозговой оболочки с явлениями организации и реканализации	1	-	-	1/5
Поражение дыхательных путей (катаральный фарингит / тонзиллит / ларингит / трахеобронхит)	15	3	2	20/100
Форма сепсиса (септицемия/септикопиемия)	12/3	3/0	1/1	16/80 4/20
Очаговые кровоизлияния в надпочечники	6	1	1	8/40
Тотальный геморрагический некроз надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена)	8	2	1	11/55
Септические поражения внутренних органов	9	1	2	12/60
Экссудативный миокардит	5	1	2	8/40
Акцидентальная инволюция тимуса	13	1	1	15/75
Тимомегалия	6	2	-	8/40
Гиперплазия селезенки	13	1	1	15/75

Наиболее частой непосредственной причиной смерти являлись несовместимые с жизнью поражения надпочечников вследствие их

геморрагического инфаркта, а также дислокация головного мозга вследствие его отека (Таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Характеристика непосредственных причин смерти пациентов с ГФМИ с установленной серогруппой Nm (n=20)

Признак	NmB (n=15)	NmC (n=3)	NmW (n=2)	Итого (n/%)
Отек и набухание головного мозга с его дислокацией	4	1	2	7/35
Синдром Уотерхауса-Фридериксена	8	2	-	10/50
Нарастающая интоксикация с проявлениями СПОН	3	-	-	3/15

Приводит клинические примеры ГФМИ, вызванной NmW, у подростков.

Клиническое наблюдение №7.

Пациент А. 16 лет поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в ОРИТ минуя ПО в 15:30.

Анамнез жизни. Ребенок от 1 беременности, 1 родов на 39 неделе с массой тела при рождении 3700 г. и длиной тела 53 см. Психомоторное развитие по возрасту, не состоял на диспансерном, от МИ не привит.

Из анамнеза болезни известно, что в 22:00 лихорадка в пределах фебрильных цифр (максимальный подъем температуры до 39–40°C) с положительным эффектом на антипиретики. Утром после ночного сна, в 08:00, появилась слабость, в 12:00 - нарушения координации и речи, и дезориентация в пространстве и времени, судорожный синдром. Родители вызвали СМП. На догоспитальном этапе проводилась противосудорожная и инфузионная терапия.

При поступлении в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние пациента было крайне тяжелой степени тяжести. По шкале комы Глазго 3 балла. В соматическом статусе кожный покров был чистый без патологических элементов сыпи, дыхание самостоятельное, хрипящее, при аускультации легких отмечалось

равномерное ослабление дыхания над всей поверхностью легких. Микроциркуляция была нарушена, пульс слабого наполнения с ЧСС 78 уд/мин. Тоны сердца были глухие, артериальное давление не определялось. В неврологическом статусе выявлена менингеальная симптоматика (РЗМ++, симптома Кернига +) и очаговая неврологическая симптоматика (анизокория). По клинико-anamнестическим данным (острое начало болезни, общеинфекционный синдром) имело место течение генерализованной вирусно-бактериальной инфекции с преимущественным поражением ЦНС (менингоэнцефалит?). Осложнение: септический шок, ОГМ. Ребенок был переведен на ИВЛ. Начата терапия: антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут), стандартная провощоковая, противовирусная, дегидратационная.

На фоне проводимой протившоковой и этиопатогенетической терапии отмечалось улучшение микроциркуляции, однако в неврологическом статусе отмечался двусторонний мидриаз, атония и арефлексия, пациент не реагировал на болевые раздражители. На 3 день болезни в 01:23 на теле появилась геморрагическая сыпь, нарастающая в динамике, но без тенденции к слиянию и формированию некрозов мягких тканей. На фоне этиопатогенетической терапии, а также трансфузии донорской крови и ее компонентов с 09:00 геморрагическая сыпь перестала нарастать.

При обследовании в КАК отмечался лейкоцитоз до  $31,3 \times 10^9$  /л с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм, ускорение СОЭ до 67 мм/ч. В б/х анализе крови - повышение СРБ до 278 мг/л, прокальцитонина до 40 нг/мл, в коагулограмме – гипокоагуляция. С помощью молекулярных и серологических методов диагностики идентифицирована NmW. При проведении доплерографии установлено, что на средних мозговых артериях кровотоков ремитирующий, 3 желудочек выражено сужен. Пациент был осмотрен офтальмологом, выявлены признаки застойного диска зрительного нерва. При проведении электроэнцефалограммы выявлено выраженное угнетение биоэлектрической активности головного мозга.

На основании клинико-anamнестических данных, объективному осмотру, результатов лабораторного и инструментального методов исследования выставлен диагноз клинический основной: ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванная NmW, тяжелой степени тяжести. Осложнение: септический шок, СПОН, ОГМ, синдром ВЧГ, судорожный синдром, дислокационный синдром, височно-тенториальное вклинение, диэнцефально-катаболический синдром. Крайняя тяжесть состояния ребенка была обусловлена осложнениями. Была продолжена следующая терапия: антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут), ВВИГ, ноотропная и метаболическая терапия. Прогноз для жизни расценивался как неблагоприятный.

Таким образом, по клинико-лабораторным данным и результатам инструментального обследования выставлен диагноз клинический основной: ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванная NmW, тяжелая степень тяжести. Осложнения: декомпенсированный септический шок, ОГМ, синдром ВЧГ, судорожный статус, дислокационный синдром, височно-тенториальное вклинение, диэнцефально-катаболический синдром. СПОН. Крайняя тяжесть состояния ребенка была обусловлена осложнениями. Была продолжена следующая терапия: антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут), ВВИГ, ноотропная и метаболическая терапия. Прогноз для жизни расценивался как неблагоприятный.

На 4 день болезни констатирована смерть.

При патологоанатомическом исследовании установлено, что пациент А. 16 лет переносил ГФМИ, вызванную NmW. Обращает внимание, что в дебюте заболевания отмечалось преимущественное поражение стволовой части головного мозга и надпочечников, тогда как в последующий период болезни - формирование гнойного лептоменингита и очагового контактного гнойно-некротического энцефалита (Рисунок 4.9 а, б). Патологические изменения надпочечников были представлены преимущественно альтеративным характером поражения (Рисунок 4.9 в, г), тогда как патологические изменения в стволовой части головного мозга - фокусами гнойно-некротического повреждения, сопровождающиеся обширными расстройствами гемодинамики (Рисунок 4.9, д, е). Непосредственной причиной смерти явился ОГМ с дислокационным синдромом.



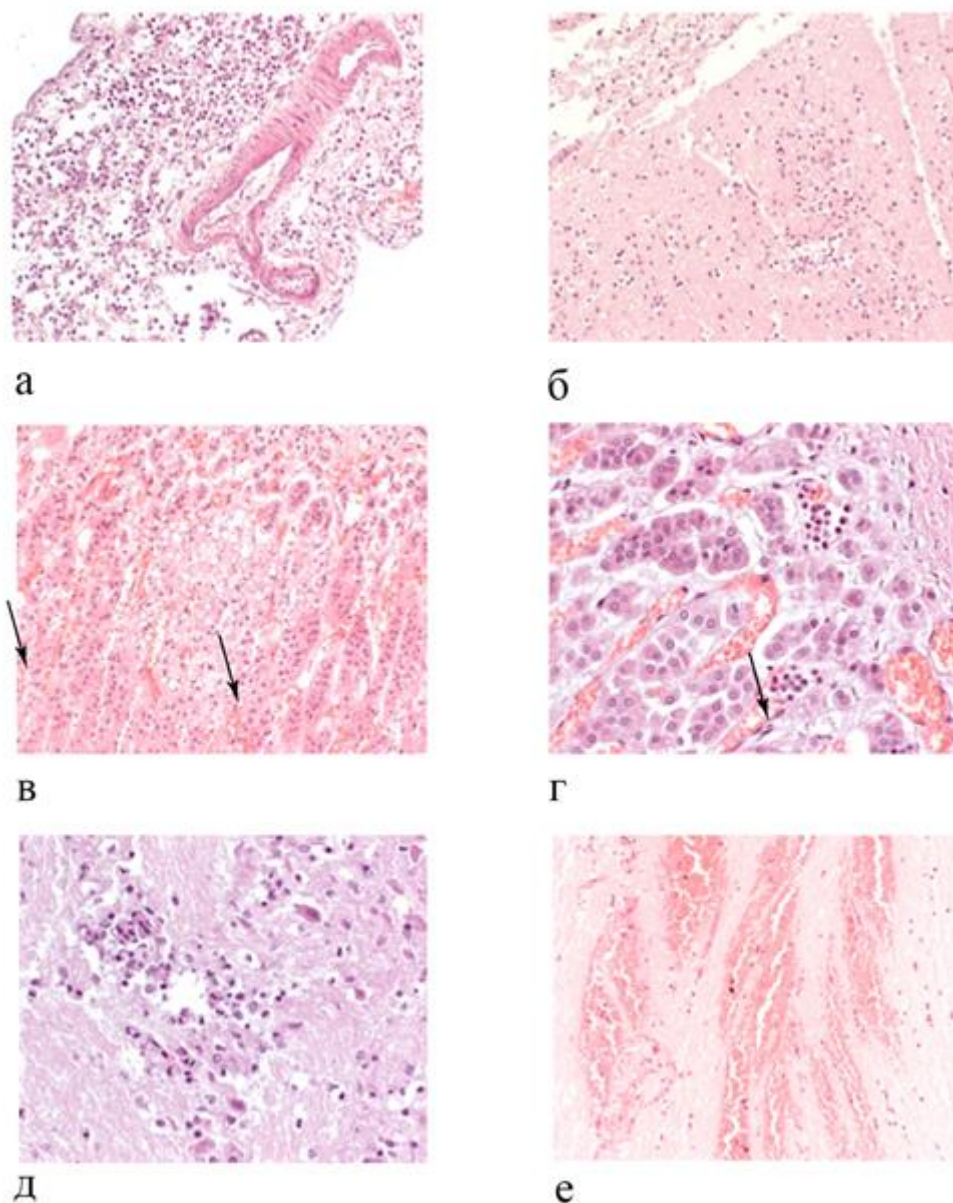


Рисунок 4.9. - Морфологические проявления ГФМИ, вызванной NmW с неблагоприятным исходом у пациента А. 16 лет. Окраска гематоксилином и эозином. а – БГМ, обширная полиморфноклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, х200; б – контактный гнойный деструктивный энцефалит, х100; в – очаг некроза (стрелки) в кортикальных отделах надпочечника, х200; г – лейкостазы в просвете кровеносных сосудов коркового слоя надпочечника, х400; д – Периваскулярный очаг гнойной деструкции в стволовой части головного мозга, х400; е – обширные паренхиматозные кровоизлияния в стволовой части головного мозга, х200.



Клиническое наблюдение №8.

Пациент Б. 17 лет поступил в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России минуя ПО в 20:40 с направительным диагнозом ГФМИ, МКЦ, септический шок, ушиб грудной клетки, передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти слева (за 3 дня до госпитализации).

Из анамнеза болезни известно, что за 3 дня до госпитализации пациент Б. 17 лет был избит, однако состояние было удовлетворительным в течение 2 дней. На 3 сутки в 18:00 появилась лихорадка до 39°C, боль в животе, рвота и головная боль. Вызвана СМП, пациент был госпитализирован в стационар с хирургическим профилем в 19:15. При поступлении, при объективном осмотре диагностирован ушиб грудной клетки, передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти, перенапряжение мышц шеи. В 20:00 на теле появилась геморрагическая сыпь в динамике с нарастанием, в связи с чем была начата инфузионная терапия, и пациент Б. был переведен в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении в ОРИТ в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние крайней степени тяжести. По шкале комы Глазго 4 балла. На болевые раздражители пациент не реагировал, зрачки узкие без фотореакции, фиксированы по центру, симметричные. На всей поверхности тела визуализировались множественные цианотичные гипостазы. Отмечалась централизация кровообращения (пульс на периферических артериях не определялся, капиллярное наполнение отсутствовало до верхней трети конечностей). Тахикардия до 185 уд/мин, АД 67/33 мм рт. ст., центральное венозное давление 0. Диурез отсутствовал. Ребенок находился на ИВЛ через оротрахеальную трубку, дыхание проводилось во все отделы легких. Перистальтика не выслушивалась.

При обследовании в КАК лейкопения с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В б/х анализе крови повышение СРБ до 108 мг/л, мочевины до 11,2 ммоль/л и креатинина до 218 мкмоль/л. В По данным коагулограммы признаки гипокоагуляции. С помощью молекулярных и серологических методов диагностики идентифицирована NmW. Церебральный кровоток по данным доплерографии неэффективный, асимметричный. На

рентгенографии легких определено среднеинтенсивное затемнение левого легочного поля. Пациент осмотрен хирургом: гемоторакс слева, произведена пункция левой плевральной полости.

По клинико-anamнестическим данным, объективному осмотру и результатам обследования выставлен клинический диагноз основной: ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванной NmW, тяжелой степени тяжести. Осложнение: септический шок, ОГМ, ВЧГ тяжелой степени, СПОН. Учитывая декомпенсацию пяти жизненно важных систем, определялся крайне неблагоприятный прогноз болезни.

Несмотря на проводимую противошоковую и этиопатогенетическую терапию состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. На 3 сутки болезни в 3:40 констатирована смерть.

Ребенок находился на лечении с клиническим диагнозом основным: ГФМИ, СФ (МКЦ + БГМ), вызванная NmW, тяжелой степени тяжести. Синдром Уотерхауса–Фридериксена. Осложнения: рефрактерный септический шок, СПОН. Сопутствующий диагноз: ушиб грудной клетки, ушиб передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти слева.

При патологоанатомическом исследовании установлено, что пациент Б. 17 лет переносил ГФМИ, вызванную NmW с формированием экссудативного менингита, приобретающего характер гнойного (Рисунок 4.10 а), с поражением кожи и паренхиматозных органов (Рисунок 4.10 б). Неблагоприятное течение МИ обусловлено геморрагическим инфарктом надпочечников (Рисунок 4.10 в, г). Обращает внимание, что в области базальных отделов мозжечка было выявлено выраженное нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, а также геморрагический инфаркт сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желудочков головного мозга (Рисунок 4.10 д, е), и компенсированный на момент смерти заместительными гемотрансфузиями гемоторакс.

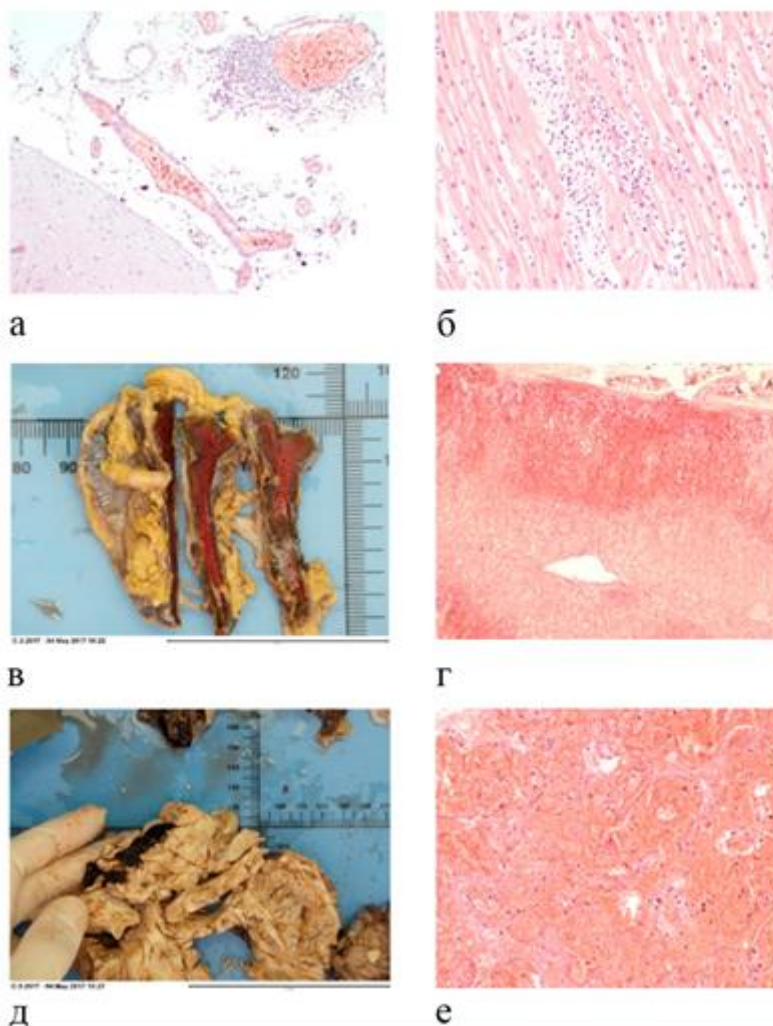


Рисунок 4.10. - Морфологические проявления ГФМИ, вызванной NmW с неблагоприятным исходом у пациента Б. 17 лет. а, б, г, е – окраска гематоксилином и эозином; в, д – макропрепараты. а – полнокровие, отек и инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами мягкой мозговой оболочки (гнойный менингит), x200; б – обширная периваскулярная инфильтрация миокарда полиморфноядерными лейкоцитами (очаговый гнойный септический миокардит), x200; в – геморрагическое инфарзирование надпочечника; г – обширные кровоизлияния в корковый слой надпочечника с его субтотальным геморрагическим инфарзированием, x100; д – гемотампонада бокового желудочка головного мозга; е – геморрагический инфаркт сосудистого сплетения бокового желудочка головного мозга, x200.

Данные клинические примеры иллюстрируют, что ГФМИ, вызванные NmW, в подростковом возрасте протекают тяжело. Особенностью клинических проявлений (клинический пример №7 и №8) являются атипичная клиническая симптоматика в начале болезни. Очаговая неврологическая симптоматика и возникший судорожный синдром в клиническом примере №7 послужил поводом для вызова СМП, тогда как в клиническом примере №8 в связи с предшествующей травмой (факт избиения пациента) и наличием общемозговой симптоматики был ошибочно выставлен диагноз черепно-мозговая травма. Обращает внимание, позднее появление (3 сутки болезни) геморрагической сыпи, а также выявленное при патоморфологическом исследовании поражение центральной нервной системы с вовлечением кортикальных отделов головного мозга с развитием деструктивного менингоэнцефалита (клинический пример №7). Данные примеры иллюстрируют, что для заболеваний, вызванных NmW, характерен экссудативный (альтеративно-экссудативный) тип воспаления, что свидетельствует об особенностях заболевания, вызванного NmW.

Клинический пример №9.

Пациент О. 9 мес. находился в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с клиническим диагнозом основным: ГФМИ, СФ (МКЦ, БГМ), вызванная NmW, тяжелой степени тяжести. Осложнение: рефрактерный септический шок, СПОН. Синдром Уотерхауса-Фридериксена. Двусторонняя бронхопневмония. Множественные некрозы мягких тканей (общая площадь до 50% поверхности тела).

Анамнез жизни. Ребенок от 1 беременности, срочных 1 родов на 39 неделе. Масса тела при рождении 3500г, длина тела 54 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что в 03:00 появилась лихорадка до 39°C. В 04:00 ребенок осмотрен врачом СМП, выставлен диагноз ОРВИ, рекомендована симптоматическая терапия. Продолжалась лихорадка в пределах фебрильных цифр с плохим эффектом на антипиретики, отмечалось беспокойство ребенка, гиперестезия. В 6:00 повторно вызвана СМП, в связи с лихорадкой до 39,7°C,

введена литическая смесь. Диагноз оставлен прежний: ОРВИ. В 10:00 мать заметила геморрагическую сыпь на нижних конечностях. В 11:00 повторно вызвана СМП. На догоспитальном этапе больной получил 60 мг преднизолона в/м. С направительным диагнозом ОРВИ, МКЦ ребенок госпитализирован в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России минуя ПО.

При поступлении в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России состояние крайней степени тяжести. По шкале ком Глазго 10 баллов. По шкале SOFA 15 баллов, по шкале PRISM 24 балла. Кожный покров и носогубный треугольник бледные, отмечалось нарушение микроциркуляции. По всему телу визуализировалась множественная геморрагическая сыпь с тенденцией к слиянию, нарастающая в динамике. ЧСС - 108 уд/мин, АД - 70/42 мм рт. ст. Пульс на лучевых артериях и подколенных ямках был нитевидным, а на артериях стоп не определялся. ЧД - 30 в мин., сатурация 97 - 98%. При аускультации легких дыхание пуэрильное, хрипов не было, при перкуссии – ясный легочный звук. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень: + 4 см из-под края реберной дуги, при пальпации эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпировалась. После постановки мочевого катетера получено 10 мл мочи. В неврологическом статусе выявлена менингеальная симптоматика (РЗМ+), очаговой неврологической симптоматики не было.

При обследовании в гемограмме лейкопения до  $3,0 \times 10^6/\text{л}$ , анемия – гемоглобин 86 г/л, тромбоцитопения до  $31 \times 10^6/\text{л}$ , гипопротеинемия – общий белок 39 г/л; смешанный ацидоз (рН=7,0;  $\text{PCO}_2=67$ ,  $\text{BE}=-11$  ммоль/л). По данным коагулограммы признаки гипокоагуляции. Методом ПЦР (кровь) выявлена NmB. По данным УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей выявлена гепатомегалия, признаки двустороннего некроза надпочечников.

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России ребенку осуществлен центральный венозный доступ, мальчик был переведен на ИВЛ. Проводилась комплексная противошоковая и антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут) терапия. Через 4 часа после госпитализации в стационар была начата заместительная почечная терапия (продлённая вено-венозная гемодиализация).

Через 36 часов на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения дозы вазопрессорных препаратов, уменьшения параметров респираторной поддержки, однако отмечалось распространение очагов некрозов на нижних конечностях (Рисунок 4.11). Несмотря на проводимые продленные методы экстракорпоральной гемокоррекции (вено-венозная гемодиализация) и медикаментозную терапию, на 4 сутки после госпитализации в стационар отмечалось ухудшение состояния ребенка за счет прогрессирования ДВС-синдрома, нарастания СПОН. Дополнительно в комплекс заместительной почечной терапии была включена полимиксиновая гемоперфузия, которая выполнялась дважды на 4 и 5 сутки госпитализации. Несмотря на проводимую терапию состояние ребенка прогрессивно за счет прогрессирования СПОН, ДВС-синдрома; на 10 сутки констатирована смерть.



Рисунок 4.11. - Некробиотического поражения мягких тканей нижних конечностей у пациента О., 9 мес с ГФМИ.

Патологоанатомический диагноз. Основной: ГФМИ (методом ПЦР (кровь) NmV), МКЦ, острый экссудативный менингит в стадии организации. Осложнения: ДВС-синдром, очаговая гематогенная пневмония. Дистрофически-ишемические изменения в миокарде, почках. Обширный некроз кожи с эпидермолизом, подкожной клетчатки и мышц нижних конечностей. Гидроторакс, асцит-перитонит. Застойное полнокровие печени, селезенки, почек. ОГМ. Обращает



внимание, что в связи с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции у данного пациента отмечался положительный эффект в виде ограниченности кровоизлияний в оба надпочечника, возникших в остром периоде с последующей реализацией компенсаторно-приспособительных реакций в виде гипертрофии сохранных отделов паренхимы (Рисунок 4.12). Непосредственной причиной смерти у данного пациента явилась нарастающая интоксикация при прогрессирующем миоцитоллизе.

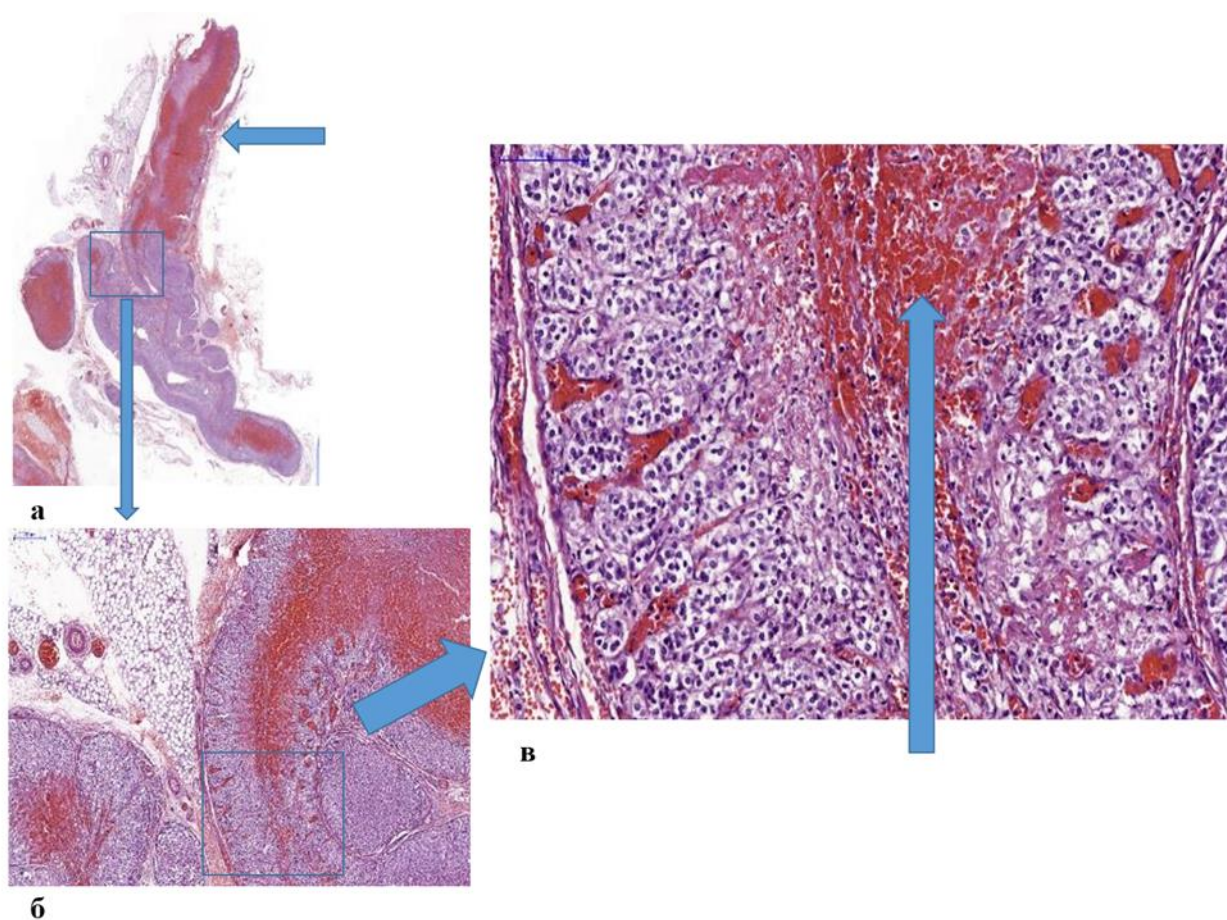


Рисунок 4.12. - Крупноочаговое кровоизлияние в надпочечник у пациента О., 9 мес. с ГФМИ с неблагоприятным исходом. Окраска гематоксилином и эозином. а – сканированный тотальный препарат среза надпочечника. б – окраска гематоксилином и эозином, ув. 100. в - окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

В ходе проведенного исследования установлено, что непосредственной причиной смерти у детей с ГФМИ, вызванной NmV и NmC, в 55,5% (n=10) случаев был синдром Уотерхауса-Фридериксена (53,3% (n=8), причем 2 случая при ГФМИ,

вызванной NmB, а 3 - вызванного NmC), 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 менингококка, 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, а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни.

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, 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.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГФМИ у детей являются значимой медико-социальной проблемой для многих стран мира, включая Российскую Федерацию, в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, высокой летальности и инвалидизации после перенесенного заболевания. Учитывая, что для МИ характерна цикличность с эпидемическими подъемами в среднем 20-30 лет, а также рост заболеваемости в последние годы, свидетельствует о начале очередного периодического эпидемического подъема МИ [34, 40]. В последние годы появляются данные, касающиеся особенностей ГФМИ в зависимости от серогруппы Nm [13, 26, 29, 40, 53, 56, 58, 62, 67, 79, 81, 91, 118, 148, 160, 162, 165], однако у детей они немногочисленны.

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ клинико-лабораторных проявлений ГФМИ у детей в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей различных серогрупп Nm, а также анализ патоморфологических особенностей органных изменений у пациентов с летальным исходом. Изучение клинической картины, течения ГФМИ, вызванной различными серогруппами Nm, у детей на современном этапе выявило характерные особенности специфичные для причинно-значимого менингококка. В данном исследовании установлено, что клинические особенности ГФМИ у детей зависят от серогруппы Nm, вызвавшего заболевание. В возрастной структуре ГФМИ до 71,5% (n=80) составляют дети первых 3 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 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. Обращает внимание, что Иванова М.В. и соавторы [13] аналогичным образом отмечают, что для заболевания, вызванного NmW, характерно подострое начало болезни.

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, вызванной NmA, характерным было преобладание сочетанной формы (МКЦ + БГМ), для NmB – сочетанной формы и МКЦ, для NmW – БГМ. 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 ( $18,5 \pm 2,17$  109/л) и NmC ( $17,9 \pm 1,71$  109/л) свойственен более высокий лейкоцитоз, однако для NmB - лимфоцитоз ( $28,1 \pm 2,92\%$ ). Установлено, что в биохимическом анализе крови при NmW достоверно выше уровень кальция ( $1,39 \pm 0,09$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и СРБ ( $211,5 \pm 27,1$  мг/л). В клиническом анализе ЦСЖ выявлен достоверно более высокий уровень плеоцитоза ( $8235,5 \pm 2803,4$  106/л) и белка при БГМ и сочетанной форме ГФМИ (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. Изменения антибиотикочувствительности штаммов Nm также отмечает ряд авторов [51, 54, 61, 63, 73, 75, 90, 95, 120, 128, 131, 149, 151, 155]. Полученные результаты являются научным обоснованием для совершенствования антибактериальной терапии при ГФМИ у детей, вызванных менингококками различных серогрупп.

Также в задачи диссертационного исследования входило изучение состояния плазменного звена системы гемостаза у детей с ГФМИ. Благодаря проведенному исследованию установлено, что изменение плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ не зависит от серогруппы Nm, 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).

Благодаря проведенному исследованию 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 десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (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 подтверждает выраженное повреждение эндотелия кровеносных сосудов интракраниального русла, что приводит к негладкому течению болезни, что согласуется с данными Карева В.Е. и соавторов [16]. Полученные результаты являются научным обоснованием для раннего включения в комплексную терапию препаратов,

улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия.

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 (53,3% (n=8), причем 2 случая при ГФМИ, вызванной NmB, а 3 - вызванного NmC), 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 менингококка, 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, а также экссудативные воспалительные изменения мягких мозговых оболочек с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения длительности болезни.

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, 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 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 менингококка 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 сосудистого эндотелия 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 Nm, 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БГМ – бактериальный гнойный менингит
- ВВИГ – внутривенные иммуноглобулина
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции
- ДВС- синдром – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЦЭЦ – десквамированные циркулирующие эндотелиоциты
- ИЦХ – иммуноцитохимический метод
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛОР-врач – оториноларинголог
- ЛПС – липополисахарид
- МЕ – международные единицы
- МИ – менингококковая инфекция
- МКЦ - менингококцемия
- МЛСТ – мультилокусное секвенирование-типирование
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- Н/ут – неустановленная серогруппа менингококка
- НСГ – нейросонография
- ОГМ – отек головного мозга
- ОКИ – острая кишечная инфекция
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

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

СМП – скорая медицинская помощь

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПб - Санкт-Петербург

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СРБ – С-реактивный белок

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

СФ – смешанная форма (МКЦ + БГМ)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиограмма

сс - клональный комплекс

Hb – гемоглобин

Nm – *Neisseria meningitidis*

NmA, B, C, W, Y - *Neisseria meningitidis* серогруппы A, B, C, W, Y

ST – сиквенс-тип

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамцева, М.В. Менингококковая инфекция. Современные представления о возбудителе, эпидемиологии, патогенезе и диагностике. Сообщение 1 / М.В. Абрамцева, А.П. Тарасов, Т.И. Немировская // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2014. – № 3. – С. 4–10.
2. Алексеева, Л.А. Значение белково-пептидного состава цереброспинальной жидкости для диагностики и прогноза бактериальных гнойных менингитов у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, В.В. Карасев и др.// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005.- №3.- С. 50-54.
3. Алексеева, Л.А. Лабораторные критерии эндогенной интоксикации при менингококковой инфекции у детей/ Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова// Педиатр. - 2011.- Т.2.-В.2.-С.8.
4. Анпилова, Н.Г. Основные проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции в субъектах сибирского федерального округа / Н.Г. Анпилова, И.С. Королева, В.Л. Стасенко и др.// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2011. - № 6 (61). - С. 7-12.
5. Белобородов, В.Б. Нерешенные вопросы менингококковой инфекции/ В.Б. Белобородов// Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение.- 2018.- №1.- С.46-53.
6. Венгеров, Ю.Я. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина М.В., Т.М. Коваленко и др.// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018.- Т. 7. - №1(24). - С. 78-85.
7. Вильниц, А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Вильниц. – СПб., 2019. - 322с.
8. Глазкова, С.Э. Молекулярно-генетический мониторинг *Neisseria meningitidis* на территории республики Беларусь (2006–2010 гг.) / С.Э. Глазкова,

Е.С. Носова, Т.Н. Бакаева и др.// *Здравоохранение (Минск)*. – 2011. – № 11.– С. 10–14.

9. Егорова, Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: дис...канд. мед. наук / Е.С. Егорова. – СПб., 2010. – 172с.

10. Егорова, Е.С. Сравнительный анализ нарушений гемостаза при бактериальных и вирусных нейроинфекциях у детей / Е.С. Егорова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц и др.// *Детские инфекции*. - 2020. - Т. 19. - № 2 (71). - С. 5-13.

11. Жданов, К.В. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь/ К.В.Жданов, К.С.Иванов, С.М.Захаренко и др.// *Военно-медицинский журнал*. - 2015.- Т. 336. - №1. - С. 29-35.

12. Иванов, К.С. Менингококковая инфекция у лиц молодого возраста: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис.... д-ра мед. наук / К.С. Иванов. -Л., 1982. - 30 с.

13. Иванова, М.В. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135 / М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц и др.// *Детские инфекции*. – 2016. – Т. 15, № 4.– С.57–60.

14. Иващенко, И.А. Клинико-морфологическая и ликворо-цитологическая характеристика бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста: дис...канд. мед. наук / И.А. Иващенко. – СПб., 2016. – 145с.

15. Карев, В.Е. Возможности иммуноцитохимического фенотипирования клеток цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей / В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко, И.А. Иващенко и др.// *Журнал инфектологии*. – 2013. – Т.5. - №4. – С. 61–64.

16. Карев, В.Е. Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов у детей / В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко, И.А. Иващенко, А.А. Вильниц, А.Н. Восканьянц //Патент на изобретение RU 2526177 С1, 20.08.2014. Заявка № 2013119730/15 от 26.04.2013

17. Коровкина, Е.С. Современные конъюгированные вакцины, применяемые для профилактики менингококковой инфекции / Е.С. Коровкина, М.П. Костинов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т.7. - №1(24). - С. 60-68.

18. Королева, И.С. Менингококковая инфекция в Российской Федерации/ И.С. Королева, Г.В. Белошицкий Г.В., И.М. Закроева и др.// Медицинский алфавит. – 2015. – Т.1. - №6. -С.27–28.

19. Королева, И.С. Основные проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции в субъектах сибирского федерального округа / И.С. Королева, В.Л. Стасенко, М.А. Вайтович и др.// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2011. - № 6 (61). - С. 7-12.

20. Королева, М.А. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации / М.А. Королева, М.И. Грицай, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2021. - Т.11. - № 1. - С. 6-11.

21. Королева, М.А. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2018. - № 3. - С. 16-23.

22. Котлова, В.Б. Клинико-лабораторные особенности гнойных менингитов менингококковой этиологии у детей/ В.Б. Котлова, Л.А. Агишева, Н.В. Казарцева// Прикладные информационные аспекты медицины.- 2017.- Т. 20, №3.- С. 71-75.

23. Краева, Л.А. Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / Л.А. Краева// Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т.1. -№1. – С. 51–58.

24. Кутищева, И.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции и бактериальных гнойных

менингитов у детей, роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболеваний: автореф. дисс. .... канд. мед. наук/ И.А. Кутищева.- Красноярск, 2010.- 25 с.

25. Лобзин, Ю.В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик и др.// Поликлиника. - 2020. - № 3. - С. 43-46.

26. Лобзин, Ю.В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова и др.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - Т. 98. - № 1. - С. 242-245.

27. Лобзин, Ю.В. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, К.В. Середняков и др.// Медицина: целевые проекты.- 2015.- № 22.- С.56–59.

28. Лобзин, Ю.В. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии /Ю.В.Лобзин, М.В.Иванова, Н.В. Скрипченко и др.// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т.7. - №1(24). - С.69-77.

29. Мазанкова, Л.Н. Редкая форма генерализованной менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W /Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, Н.В. Короид и др. // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, №1. – С. 111 – 118.

30. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации протоколы лечения. 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/meningokokkovaya-infektsiyaudetej\\_14062/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/meningokokkovaya-infektsiyaudetej_14062/)

31. Нагибина, М.В. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011–2016 гг. /М.В. Нагибина, Ю.Я. Венгеров, С.В. Матосова и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7. – № 1.– С. 100–105.

32. Нагибина, М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дисс...докт. мед. наук/М.В. Нагибина. - М., 2017. - 46с.

33. Новик, Е.С. Способ дифференциальной диагностики менингококкового и серозного менингита энтеровирусной этиологии на основании изучения свободнорадикального статуса ликвора у детей / Е.С. Новик, И.И. Протасеня, В.П. Молочный // Патент на изобретение RU 2339039 С1, 20.11.2008. Заявка № 2007122573/15 от 15.06.2007.

34. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.– 299 с.

35. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. -№1. – С.50–52.

36. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев - СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003: 4–38.

37. Попок, З.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургической операции: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ З.В. Попок.- М., 2010. – 22 с.

38. Ртищев, А.Ю. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей / А.Ю. Ртищев, И.Е. Колтунов, Е.Е. Петрайкина и др.// Трудный пациент. - 2017. - Т. 15. - № 1-2. - С. 53-58.

39. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» от 20 декабря 2018 года.

40. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц - СПб: Тактик-Студио, 2015. – 840с.



41. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61. - №4. – С. 9–22.
42. Скрипченко, Н.В. Гнойные менингиты у детей: Руководство для врачей/Н.В.Скрипченко, Ю.В.Лобзин, А.А.Вильниц.[изд.2-е перераб.] - СПб:СИНЭЛ, 2017 - 404с.
43. Скрипченко, Н.В. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): медицинское пособие / Н.В. Скрипченко [и др.]. –СПб., 2013. – 72 с
44. Сорокина, М.Н. Бактериальные гнойные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. – М.: Медицина, 2003. – 376 с.
45. Фельдблюм, И.В. Эпидемиология и новые возможности специфической профилактики менингококковой инфекции в условиях реального времени / И.В. Фельдблюм, С.Д. Новгородова, Е.В. Гореликова // Поликлиника. - 2018. - № 2. - С. 24-27.
46. Фридман, И.В. Профилактика менингококковой инфекции / И.В. Фридман, С.М. Харит // Медицинский совет. – 2017. - №4. – С. 16–18.
47. Шарабханов, В.В. Последствия перенесенной менингококковой инфекции тяжелого течения / В.В. Шарабханов, К.В. Жданов, С.М. Захаренко и др.//Лечение и профилактика. - 2020. - Т.10. - № 2. - С. 71-76.
48. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований /В.И. Юнкеров, С.Г. Степанов. [2-е изд., доп] – СПб.: ВМедА, 2005. – 292с.
49. Ярустовский, М.Б. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2014. - № 3. - С. 39-46.
50. Acevedo, R. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains,

antibiotic resistance and high-risk populations / R. Acevedo, X. Bai, R. Borrow et al. // *Expert Rev Vaccines*. – 2019. - №18(1). – P. 15-30.

51. Aggarwal, M. Meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup B in India / M. Aggarwal, V. Manchanda, B. Talukdar// *Indian Pediatr*. – 2013. – Vol. 50. - P.601–3.

52. Ahmad, Z. Two cases of meningococcal purpura fulminans: the 'less is more' approach / Z. Ahmad, R. Jordan, R. Das-Gupta et al.// *Int Wound J*. – 2014. - №11(6). P. 636-40.

53. Akinosoglou, K. *Neisseria meningitidis* presenting as acute abdomen and recurrent reactive pericarditis / K. Akinosoglou, A. Alexopoulos, N. Koutsogiannis et al. // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2016. Vol.20(6). – P.641 – 644.

54. Alemayehu, T. Nasal carriage rate and antibiotic susceptibility pattern of *Neisseria meningitidis* in healthy Ethiopian children and adolescents: a cross-sectional study / T. Alemayehu, A. Mekasha, T. Abebe// *PLoS ONE*. – 2017. – Vol.12(10). – P.e0187207.

55. Ali, A. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease / A. Ali, R.Z. Jafri, N. Messonnier et al. // *Pathog Glob Health*. – 2014. -№108(1). – P. 11-20.

56. Álvarez, D.S. Abdominal acute pain as initial symptom of invasive meningococcus serogroup A illness / D.S. Álvarez, B.D. Gamero, J.R. Contreras // *Arch Argent Pediatr*. - 2011. – Vol. 109. - P.e39–41.

57. Aoki, H. Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B immobilized fiber. Am. / H. Aoki., M. Kodama, T. Tani et al. // *J. Surg*. – 1994 - №167. P. - 412—7.

58. Aung, M. Severe meningococcal serogroup W sepsis presenting as myocarditis: A case report and review of literature / M. Aung, E. Raith, E. Williams et al. // *Intensive Care Soc*. - 2019. - Vol. 20(2) – P.182-186.

59. Baker, C.J. Prevention of Meningococcal Infection in the United States: Current Recommendations and Future Considerations / C.J. Baker // *Adolesc Health*. – 2016. – Vol. 59(2). – P. S29-37.

60. Balmer, P. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature / P. Balmer, C. Burman, L. Serra et al. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. Vol.4. - №14(5). - P.1118-1130.
61. Bertrand, S. Evolutionary changes in antimicrobial resistance of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Belgium from 2000 to 2010: increasing prevalence of penicillin nonsusceptibility / S. Bertrand, F. Carion, R. Wintjens et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2012. – Vol.56. – P.2268–72.
62. Bethea, J. Clinical characteristics and public health management of invasive meningococcal group W disease in the East Midlands region of England, United Kingdom, 2011 to 2013 / J. Bethea, S. Makki, S. Gray et al. // *Euro Surveill.* – 2016. – Vol. 21(24).
63. Bouba, G. *Neisseria meningitidis* susceptibility in North-Cameroon / G. Bouba, G.N. Michèle, J-P Lombart // *Méd Mal Infect.* – 2014. – Vol. 44. – P. 443–4.
64. Brandtzaeg, P. Classification and pathogenesis of meningococcal infections / P. Brandtzaeg, M. van Deuren // *Methods Mol Biol.* – 2012. - №799. P. 21-35.
65. Brouwer, M. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and metaanalysis / M.Brouwer, J.de Gans, S.Heckenberg et al. // *Lancet Infect Dis.*- 2009.-Vol.9(1).- P.31-44.
66. Brusletto, B.S. Traceability and distribution of *Neisseria meningitidis* DNA in archived post mortem tissue samples from patients with systemic meningococcal disease / B.C. Brusletto, D.C. Hellerud, E.M. Løberg et al.// *BMC Clin Pathol.* – 2017. - №17. - P.10.
67. Campbell, H. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016 / H.Campbell, S.R. Parikh, R. Borrow et al. // *Euro Surveill.* – 2016. – Vol.21(12).
68. Carcillo Joseph, A. Multiple Organ System Extracorporeal Support in Critically Ill Children / A. Carcillo Joseph // *Pediatr Clin N Am.* - 2008. - Vol.55. - P. 617–646.

69. Caugant, D.A. Lessons from meningococcal carriage studies / D.A. Caugant, G. Tzanakaki, P. Kriz // *Microbiol Rev.* – 2007. - №31(1). - P.52-63.
70. Ceyhan, M. Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in Turkish Hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine / M. Ceyhan, M. Celik, E.T. Demir et al. // *Clin Vaccine Immunol.* -2013. №20(1). - P.66-68.
71. Claus, H. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport / H. Claus, M.C.J. Maiden, R. Maag et al. // *Microbiology.* -2002. - №148. - P.1813-1819.
72. Darton, T. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load / T. Darton, M. Guiver, S. Naylor et al. // *Clin Infect Dis.* – 2009. - №48(5). - P. 587-94.
73. Deghmane, A.E. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins / A.E. Deghmane, E. Hong, M.K. Taha // *Antimicrob Chemother.* – 2017. – Vol.72(1). -P.95-98.
74. Deghmane, M-K. T. Unusual Initial Abdominal Presentations of Invasive Meningococcal Disease / M-K. T. Deghmane // *Clin Infect Dis.* – 2018. - №67(8). P. 1220-1227.
75. Donaldson, A.D. Neisseria meningitidis with reduced susceptibility to quinolones in Singapore / A.D. Donaldson, W.Y. Tang, A.L. Tan et al. // *Antimicrob Chemother.* – 2010. – Vol. 65. – P.362–4.
76. Doran, S.K. Host-pathogen interactions in bacterial meningitis/ S.K.Doran, M.Fulde, N.Gratz et al.//*Acta Neuropathol.* - 2016. - Vol.131. - P. 185-209.
77. DwiLow, R. Invasive meningococcal disease in the 21st Century - an update for the clinician / R. DwiLow., S. FaneLLa // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2015. - Vol.15. -№3. - P. 2.
78. Evellyn do Macedo, L. Impact of meningococcal C conjugate vaccination programs with and without catch-up campaigns in adolescents: Lessons learned from Bahia, Brazil / L. Evellyn do Macedo, V.M. Ferreira, C.A. Feitosa et al.// *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. - №14(5). - P. 1131-1137.

79. Faye, A. Clinical features and outcome of pediatric *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection: a report of 5 cases / A. Faye, P. Mariani-Kurkdjian, M.K. Taha et al. // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol.38. – P.1635–7.
80. Feavers, I.M. Recent Progress in the Prevention of Serogroup B Meningococcal Disease / I.M. Feavers, V.C.J. Maiden // *Clin Vaccine Immunol.* -2017/ - №24(5).
81. Feldman, C. Meningococcal pneumonia: a review / C. Feldman, R. Anderson // *Pneumonia (Nathan).* – 2019. -Vol.11. – P.3.
82. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis / N. Ferrara // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 2007. - №280. P.1358—1366.
83. Findlow, H. Three cases of invasive meningococcal disease caused by a capsule null locus strain circulating among healthy carriers in Burkina Faso / H. Findlow, U. Vogel, J.E. Mueller et al. // *J Infect Dis.* – 2007. - №195(7). - P.1071-1077.
84. Fitzgerald, D. Invasive Pneumococcal and Meningococcal Disease / D. Fitzgerald, G.W. Waterer // *Infect Dis Clin North Am.* – 2019. - №33(4). - P.1125-1141.
85. Funk, A. Sequential outbreaks due to a new strain of *Neisseria meningitidis* serogroup C in northern Nigeria, 2013-14 / A. Funk, K. Uadiale, C. Kamau et al. // *PLoS Curr.* – 2014. - P6.
86. Gabutti, G. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* infections: case distribution by age and relevance of carriage / G. Gabutti, A. Stefanati, P.J. Kuhdari // *Prev Med Hyg* 2015;56(3):E116-20
87. Gaschignard, J. Invasive serogroup W meningococcal disease in children: a national survey from 2001 to 2008 in France / J. Gaschignard, C. Levy, A.E. Deghmane et al. // *Pediatr Infect Dis J/* - 2013. - № 32. – P. 798–800.
88. Giancchetti, E. An unwanted guest: *Neisseria meningitidis* - carriage, risk for invasive disease and the impact of vaccination with insight on Italy incidence / E. Giancchetti, G. Piccini, A. Torelli et al. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2017. - №15(7). – P. 689-701.

89. Gomez-Jimenez, J. L-arginin: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock / J. Gomez-Jimenez, A. Salgado, M. Mourelle et al. // *Crit.Care Med.* – 1995. - №23(2). – P.253-258.
90. Gorla, M.C. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008 / M.C. Gorla, M.V. de Paiva, V.C. Salgueiro et al. // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2011. – Vol.29. -P.85–9.
91. Guiddir, T. Unusual Initial Abdominal Presentations of Invasive Meningococcal Disease / T. Guiddir, M. Gros, E. Hong et al. // *Clin Infect Dis.* – 2018. – Vol. 67(8). – P.1220-1227.
92. Hackett, S.J. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity / S.J. Hackett, M. Guiver, J. Marsh // *Arch Dis Child.* – 2002. - №86(1). – P.44–6.
93. Halperin, S.A. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease/ S.A. Halperin, J.A. Bettinger, B. Greenwood et al.// *Vaccine.* - 2012. - Vol.30(Suppl 2). - B26–36.
94. Hanasawa, K. New approach to endotoxin and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber / K. Hanasawa, T. Tani, M. Kodama // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1989. - №168 (4). -P. 323—31.
95. Harcourt, B.H. Population Based Surveillance of *Neisseria meningitidis* Antimicrobial Resistance in the United States / B.H. Harcourt, R.D. Anderson, H.M. Wu et al. // *Infect Dis.* - 2015. - Vol.2(3). - P.ofv117.
96. Hausdorff, W.P. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and *Haemophilus* disease in the Middle East and North Africa (MENA) region--current status and needs / W.P. Hausdorff, R. Hajjeh, A. Al-Mazrou et al. // *Vaccine.* – 2007. - №25(11). – P.1935-44.
97. Hill, D. J. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease/ D. J.Hill, N. J. Griffiths, E. Borodina et al.// *Clin. Sci.*- 2010. - V.118(9). - P.547-564.
98. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign off vessel wall lesion / J. Hladovec//*Physiol Bohemoslov.* – 1978. - №27. - P.140.

99. Hoang, L.M. Rapid and fatal meningococcal disease due to a strain of *Neisseria meningitidis* containing the capsule null locus / L.M. Hoang, E. Thomas, S. Tyler // *Clin Infect Dis.* – 2005. - №40(5). – P.e38-42.
100. Ishibe, Y. Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion / Y. Ishibe, S. Shibata, G. Takahashi et al.// *J. Clin. Apher.* – 2017. - №32(5). - P.302–10.
101. Jafri, R.Z. Global epidemiology of invasive meningococcal disease / R.Z. Jafri, A. Ali, N.E. Messonnier et al. // *Popul Health Metr.* – 2013. - №10;11(1). – P.17.
102. Kim, K.S. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier/ K.S. Kim // *Nat Rev Microbiol.* - 2008. - V.6. - P.625-34.
103. Knol, M.J Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study / M.J. Knol, S.J.M. Hahné, J. Lucidarme et al. // *Lancet Public Health.* – 2017. – Vol.2(10). – P.e473-e482.
104. Koedel, U. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis/ U.Koedel, M.Klein, H.W. Pfister // *Curr Opin Infect Dis.*- 2010.-V. 23. - P. 217-223.
105. Kretz, C.B. Whole-Genome Characterization of Epidemic *Neisseria meningitidis* Serogroup C and Resurgence of Serogroup W, Niger, 2015 / C.B. Kretz, A.C. Retchless, F. Sidikou et al. // *Emerg Infect Dis.* – 2016. - №22(10). – P.1762-1768.
106. Křížová, P. Surveillance of invasive meningococcal disease based on whole genome sequencing (WGS), Czech Republic, 2015 / P. Křížová, M. Honskus, Z. Okonji et al. // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* – 2018. - №67(2). – P.64-73.
107. Kumpf, O. Genetic influence on bloodstream infections and sepsis/ O. Kumpf, R.R.Schumann / *International Journal of Antimicrobial Agents.*- 2008.-32S.- S44–S50
108. Kupferschmidt, K. Infectious diseases. Bacterial meningitis finds new niche in gay communities / K. Kupferschmidt // *Science.* – 2013. - №341(6144). – P. 328.

109. Ladhani, S.N. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales / S.N. Ladhani, K. Beebeejaun, J. Lucidarme et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. - №60(4). – P. 578–585.
110. Laver, J.R. Neisserial molecular adaptations to the nasopharyngeal niche / J.R. Laver, S.E. Hughes, R.C. Read // *Adv Microb Physiol*. – 2015. - №66. – P.323-55.
111. Li, J. Meningococcal disease and control in China: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative (GMI) / J. Li J., Z. Shao, G. Liu et al. // *J Infect*. -2018. - №76(5). – P.429-437.
112. Lucidarme, J. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage / J. Lucidarme, D.M. Hill, H.B. Bratcher et al. // *J Infect*. – 2015. - №71(5). – P.544-552.
113. Lucidarme, J. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage / J. Lucidarme, D.M. Hill, H.B. Bratcher et al. // *J Infect*. – 2015. - №71(5). – P.544-552.
114. McNamara, L.A. Invasive Meningococcal Disease due to Nongroupable *Neisseria meningitidis*-Active Bacterial Core Surveillance Sites, 2011-2016 / L.A. McNamara, C.C. Potts, A. Blain et al. // *Infect Dis*. – 2019. – Vol. 6(5). – P.ofz190.
115. Memish, Z.A. *Neisseria meningitidis* nasopharyngeal carriage during the Hajj: A cohort study evaluating the need for ciprofloxacin prophylaxis / Z.A. Memish, J.A. Al-Tawfiq, M. Almasri et al. // *Vaccine*. – 2017. - №35(18). – P.2473-2478.
116. Millar, B.C. Meningococcal Disease Section 3: Diagnosis and Management / B.C. Millar, L. Banks, T.W. Bourke et al. // *Ulster Med J*. – 2018. - №87(2). – P.94-98.
117. Mitaka, C. Polymyxin B-immobilized fiber columns hemoperfusion therapy for septic shock / C. Mitaka, M. Tomita // *Shock*. – 2011. - №36 (4). – P. 332–8.
118. Moreno, G. Clinical characterization of cases with meningococcal disease by W135 group in Chile, 2012 / G. Moreno, D. López, N. Vergara et al. // *Chilena Infectol*. – 2013. – Vol.30(4). – P.350-60.



119. Mori, N. Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex / N. Mori, T. Hayashi, H. Nakamura et al. // *J Infect Chemother.* – 2018. - №24 (5). – P.398–400.
120. Mouchetrou, N.I. A cluster of meningococcal disease caused by rifampicin-resistant C meningococci in France, April 2012 / N.I. Mouchetrou, A. Deghmane, M. Taha et al. // *Eur Surveill.* – 2012. – Vol.17(34). – P. 20254.
121. Mustapha, M.M. Genomic Investigation Reveals Highly Conserved, Mosaic, Recombination Events Associated with Capsular Switching among Invasive *Neisseria meningitidis* Serogroup W Sequence Type (ST)-11 Strains / M.M. Mustapha, J.W. Marsh, M.R. Krauland et al. // *Genome Biol Evol.* – 2016. – Vol.8(6). - P.2065-75.
122. Mustapha, M.M. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex / M.M. Mustapha, J.W. Marsh, L.H. Harrison // *Vaccine.* - 2016. - №34(13). – P.1515-1523.
123. Nadel, S. Treatment of Meningococcal Disease / S. Nadel // *J Adolesc Health.* – 2016. - №59(2). – P.S21-8.
124. Nishibori, M. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column / M. Nishibori, H.K. Takahashi, H. Katayama et al. // *Acta Med.Okayama.* – 2009. - №63. – P.65–9.
125. O'Rourke, C. Serogroup Y primary meningococcal arthritis in a child / C. O'Rourke, M. Garden, P. Joyce et al. // *J Paediatr Child Health.* – 2018. - №54(6). – P.689-691.
126. Ovstebo, R. Use of robotized DNA isolation and real-time pcr to quantify and identify close correlation between levels of *neisseria meningitidis* DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease / R. Ovstebo, P. Brandtzaeg, B. Brusletto et al. // *J Clin Microbiol.* -2004. - №42(7). – P. 2980–7.
127. Pace, D. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae / D. Pace, A.J. Pollard // *Vaccine.* – 2012. - №30. – P.B3–B9.

128. Pana, M. The in vitro susceptibility to 7 antibiotics of *Neisseria meningitidis* strains isolated last years in Romania / M. Pana, M. Ghita, I. Levenet et al. // *Roum Arch Microbiol Immunol.* – 2009. – Vol.68. – P.38–43.
129. Pelkonen, T. Slow initial  $\beta$ -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial / T. Pelkonen, I Roine, M.L. Cruzeiro et al. // *The Lancet. Inf. Dis.* – 2011. - №11(8). – P.613–621.
130. Pelton, S.I. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines / S.I. Pelton // *Adolesc Health.* – 2016. - №59 (2). – P.S3–S11.
131. Perez, G.G. Detection of rifampicin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Uruguay / G.G. Perez, G.G. Garcia, A. Alfonso et al. // *Panam Salud Publica.* - 2011. - Vol.30. – P.540–4.
132. Peterson, M.E. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey / M.E. Peterson, Y. Li, A. Bitra et al. // *Glob Health.* – 2019. Vol.9(1). -P.010409.
133. Pizza, M. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity / M. Pizza, R. Rappuoli // *Curr Opin Microbiol.* – 2015. - №23. – P. 68-72.
134. Purmohamad, A. Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis / A. Purmohamad, E. Abasi, T. Azimi et al. // *Microb Pathog.* – 2019. - №134. - P.103571.
135. Racloz, V.N. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology / V.N. Racloz, S.J. Luiz // *Infect Dis.* – 2010. – Vol.10. – P.175.
136. Razki, A. Molecular characterization of invasive isolates of *Neisseria meningitidis* in Casablanca-Morocco / A. Razki, E. Hong, K. Zerouali et al. // *J Clin Microbiol.* – 2018. - №56(7). – P.e00445-18.
137. Read R.C. *Neisseria meningitidis* and meningococcal disease: recent discoveries and innovations / R.C. Read // *Curr Opin Infect Dis.* – 2019. - №32(6). – P.601-608.

138. Ren, X. Genomic, Transcriptomic, and Phenotypic Analyses of *Neisseria meningitidis* Isolates from Disease Patients and Their Household Contacts / X. Ren, D.A. Eccles, G.A. Greig et al. // *mSystems*. – 2017. - №2(6). – P.e00127-17.
139. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani et al. // *Intensive Care Med*. – 2017. - №43(3). – P.304-377.
140. Rosa, S.D. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis / S.D. Rosa, G. Villa, C. Ronco // *Artif Organs*. – 2020. - №44(2). – P.184-186.
141. Roupheal, N.G. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology / N.G. Roupheal, D.S. Stephens // *Methods Mol Biol*. – 2012. - №799. P.1–20.
142. Saguer, A.S.H. Characterization of invasive *Neisseria meningitidis* strains isolated at the Children's Hospital of Tunis, Tunisia / A.S.H. Saguer, M.K. Taha, A. Kechrid // *East Mediterr Health J*. – 2016. - №22(5). – P.343-9.
143. Sanz, Á.D. Abdominal acute pain as initial symptom of invasive meningococcus serogroup A illness / A.D. Sanz, G.D. Blázquez, C.J. Ruiz // *Arch Argent Pediatr*. – 2011. - №109. – P.e39–41.
144. Scholten, R.J. Upper respiratory tract infection, heterologous immunisation and meningococcal disease / R.J. Scholten, H.A. Bijlmer, H. Tobi et al. // *J Med Microbiol*. – 1999. - №48. – P.943-946.
145. Shoji, H. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application / H. Shoji, T. Tani, K. Hanasawa et al. // *Ther. Apher*. – 1998. - №2 (1). – P.3—12.
146. Simonis, A. Interactions of meningococcal virulence factors with endothelial cells at the human blood-cerebrospinal fluid barrier and their role in pathogenicity / A. Simonis, A. Schubert-Unkmeir // *FEBS Lett*. – 2016. - №590(21). – P.3854-3867.
147. Sridhar, S. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review / S. Sridhar, B. Greenwood, C. Head et al. // *Lancet Infect Dis*. – 2015. - №15(11). – P.1334-46.

148. Stephens, D.S. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / D.S. Stephens, M.A. Apicella // Elsevier Saunders. - 2015. – P. 2425-2445.
149. Stephens, D.S. Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* / D.S. Stephens, B. Greenwood // *Lancet*. – 2007. - Vol.369(9580). – P. 2196- 2210.
150. Stephens, D.S. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis* / D.S. Stephens // *Vaccine*. – 2009. - №27. – P.B71-B77.
151. Takada, S. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature / S. Takada, S. Fujiwara, T. Inoue et al. // *Intern Med*. – 2016. - Vol. 55(6). – P. 567-72.
152. Taldir, G. Acute right-sided heart failure caused by *Neisseria meningitidis* / G. Taldir, P. Parize, P. Arvis et al. // *J Clin Microbiol*. – 2013. - №51(1). – P.363-5.
153. Tanaka, Y. Hemoperfusion improves hemodynamic status in patients with sepsis with both gram-negative and non-gram-negative bacteria / Y. Tanaka, K. Okano, K. Tsuchiya et al. // *J. Clin. Exp. Nephrol*. – 2015. - №1. – P.4.
154. Theilen, U. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines / U. Theilen, L. Wilson, G. Wilson et al. // *BMJ*. – 2008. - №336(7657). – P.1367–1370.
155. Toth, A. First description of a rifampicin-resistant *Neisseria meningitidis* serogroup Y strain causing recurrent invasive meningococcal disease in Hungary / A. Toth, B. Berta, T. Tirczka et al.// *Acta Microbiol Immunol Hung*. – 2017. – Vol.64(1). - P. 1–7.
156. Trotter, C.L. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-15: an analysis of surveillance data / C.L. Trotter, C. Lingani, K. Fernandez et al. // *Lancet Infect Dis*. – 2017. - №17(8). – P.867-872.
157. Tsang, R. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009-2016 / R. Tsang., L. Hoang, G.L. Tyrrell // *Can Commun Dis Rep*. – 2017. – Vol.43(7-8). – P.144-149.

158. Vatazin, A.V. Effect of selective adsorption of endotoxin on mortality / A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, M. Krstich // Abstracts of the Scientific-Practical Conference «Actual Questions of Nephrology, Dialysis, Surgical Correction and Hemodialysis». Moscow. – 2011. -№ 10.
159. Vesentini, S. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: molecular interactions / S. Vesentini, M. Soncini, G.B. Fiore et al. // Contrib. Nephrol. – 2010. - №167. – P. 45—54.
160. Vienne, P. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia / P. Vienne P, M. Ducos-Galand, A. Guiyoule et al. // Clin Infect Dis. – 2003. – Vol.37. – P.1639–42.
161. Vogel, U. Bacteremia in an immunocompromised patient caused by a commensal *Neisseria meningitidis* strain harboring the capsule null locus (cni) / U. Vogel, H. Claus, L. von Muller et al. // J Clin Microbiol. – 2004. - №42(7). – P.2898-2901.
162. Wang, J.L. Clinical features and outcome of sporadic serogroup W135 disease Taiwan / J.L. Wang, D.P. Liu, J.J. Yen et al. // Infect Dis. – 2006. - №6. – P.7.
163. Weiss, S.L. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S.L. Weiss, M.J. Peters, W. Alhazzani W. et al. // Intensive Care Med. – 2020. - №46(1). – P.10-67.
164. Whaley, M.J. Whole genome sequencing for investigations of meningococcal outbreaks in the United States: a retrospective analysis / M.J. Whaley, S.J. Joseph, A.C. Retchless et al.// Sci Rep. – 2018. - №8(1). – P.15803.
165. Winstead, J.M. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years / J.M. Winstead, D.S. McKinsey, S. Tasker // Clin Infect Dis. - 2000. – Vol.30. - P.87–94.
166. Xu, Z. First case of *Neisseria meningitidis* capsule null locus infection in China / Z. Xu, B. Zhu, L. Xu et al. // Infect Dis (Lond). – 2015. -№47(8). -P. 591-592.
167. Yamamoto, Y. Meningococemia Due to the 2000 Hajj-associated Outbreak Strain (Serogroup W-135 ST-11) With Immunoreactive Complications Jpn / Y. Yamamoto, Y. Kato, T. Shindo et al. // J Infect Dis. – 2013. -№66(5). P. 443-5.

168. Zagli, G. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis / G. Zagli., M. Bonizzoli, R. Spina et al.// *Minerva Anesthesiol.* -2010. -№76. – P. 405–12.