

УДК 616.981.232-053.2(470.332)

3.1.2 1 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.20 EDN: IBGSTZ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РФ (2012-2021 гг.)

© Литвинова А.А., Соколовская В.В.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции у детей Смоленской области по данным архивных историй болезни за период с 2012 по 2022 гг., провести сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторной диагностики и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ и Смоленской области.

Методика. Проведен анализ 1327 случаев ГФМИ (гнойный менингит, менингококкемия, смешанная форма) за период 2012-2021 гг. у детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, в т.ч. 42 архивных историй болезни Смоленской области. Изучены основные эпидемиологические, клинические и лабораторные данные.

Результаты. Согласно полученным данным, лишь 28,6% детей были госпитализированы в стационар в течение 12 часов с момента дебюта заболевания, а 70,4% ребенка – спустя сутки. При этом сроки госпитализации детей с ГФМИ достоверно отличались в различных ФО. В 38,7% случаев дети Смоленской области были госпитализированы с направительным диагнозом, отличающимся от диагноза «нейроинфекция»: 30,9% - ОРВИ, 2,3% - ОКИ, 7,1 % - другой направительный диагноз. Выявлены основные клинические проявления ГФМИ. Согласно полученным по РФ данным, у 70,8% при поступлении отмечался лейкоцитоз; в 4,4% случаев была отмечена лейкопения, для остальных пациентов был характерен нормоцитоз. Были выявлены значимые различия в качестве лабораторной диагностики между отдельными областями. В среднем лабораторная верификация возбудителя отмечалась в 76,5% (n=1015), при этом серогруппа Nm была установлена лишь в половине случаев. В Смоленской области практически в 50% диагноз устанавливался исключительно клинически.

Заключение. Отмечено широкое распространение менингококковой инфекции среди детей г. Смоленска по данным за 2012-2022 гг. с преобладанием инвазивных форм (80%), выявлено преобладание у детей смешанных форм (МТ+МК). Низкий уровень лабораторной диагностики МИ в Смоленском регионе диктует необходимость внедрения в практическую деятельность молекулярно-диагностических методов обследования с целью верификации возбудителей и серогрупп.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, лабораторная диагностика, вакцинация

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS, LABORATORY DIAGNOSTICS AND OUTCOMES OF INVASIVE FORMS OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN OF THE SMOLENSK REGION AND VARIOUS REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION (2012-2021)

Litvinova A.A., Sokolovskaya V.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the clinical, epidemiological and laboratory features of invasive forms of meningococcal infection in children of the Smolensk region according to archival case histories for the period from 2012 to 2022, to conduct a comparative analysis of clinical manifestations, laboratory diagnostics and outcomes of GFMI in children in various regions of the Russian Federation and the Smolensk region.

Methods. The analysis of 1327 cases of GFMI (purulent meningitis, meningococcemia, mixed form) for the period 2012-2021 was carried out. in children aged 1 month to 18 years, including 42 archival medical

records of the Smolensk region. The main epidemiological, clinical and laboratory data have been studied.

Results. According to the data obtained, only 28.6% of children were hospitalized within 12 hours of the onset of the disease, and 70.4% of the child – a day later. At the same time, the terms of hospitalization of children with GFMI significantly differed in different FOS. In 38.7% of cases, children of the Smolensk region were hospitalized with a directional diagnosis that differs from the diagnosis of "neuroinfection": 30.9% - ARVI, 2.3% - OCI, 7.1% - another directional diagnosis. The main clinical manifestations of GFMI have been identified. According to the data obtained in the Russian Federation, 70.8% had leukocytosis upon admission; Leukopenia was noted in 4.4% of cases, while normocytosis was typical for the rest of the patients. Significant differences in the quality of laboratory diagnostics between individual areas were revealed. On average, laboratory verification of the pathogen was noted in 76.5% (n=1015), while the Nm serogroup was established only in half of the cases. In the Smolensk region, almost 50% of the diagnosis was established exclusively clinically.

Conclusions. The widespread spread of meningococcal infection among children in Smolensk was noted according to data for 2012-2022 with a predominance of invasive forms (80%), the predominance of mixed forms (MT+МК) in children was revealed. The low level of laboratory diagnostics of MI in the Smolensk region dictates the need to introduce molecular diagnostic examination methods into practice in order to verify pathogens and serogroups.

Keywords: meningococcal infection, children, laboratory diagnostics, vaccination

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) остается одной из актуальных проблем здравоохранения, медицинская и социальная значимость которой обусловлены преимущественным поражением детей, подростков и молодых людей, развитием тяжелых генерализованных форм инфекции (ГФМИ), характеризующихся быстрой реализацией в жизнеугрожающие состояния, высокой летальностью и значительным числом случаев инвалидизации после перенесенного заболевания [1]. ГФМИ может протекать как в виде эндемического заболевания со спорадическими случаями, так и в виде эпидемического процесса. Согласно данным Baloch A. et al (2023), люди всех возрастных группы подвержены риску ГФМИ, при этом общий процент летальности составляет от 6 до 12,9% [2]. Доказано, что наиболее уязвимой когортой являются педиатрические пациенты в связи с ранним исчезновением материнских антител, неполноценностью иммунной системы и высоким риском внутрисемейного заражения от бактерионосителей. По мнению зарубежных коллег, до 33,5% от всех случаев ГФМИ приходится на детей первого года жизни [8]. Согласно данным ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний), наибольшая заболеваемость характерна для педиатрических пациентов в возрасте до 1 года (8,3 на 100 000 населения), далее идут дети от 1 до 4 лет (8,3 на 100 000 населения) и от 15 до 24 лет (0,9 на 100 000 населения) [10]. Стоит отметить, что после ослабления карантинных мероприятий, связанных с COVID-19, наблюдалось резкое повышение заболеваемости ГФМИ во многих странах мира. Так, в 2022 г. был отмечен рост случаев ГФМИ в Соединенных Штатах (US) [11]. В Англии был выявлен резкий спад заболеваемости в марте 2020 года, однако с сентября по ноябрь 2021 года был зафиксирован новый скачок показателей после возобновления очного обучения в школах и университетах; при этом в большинстве случаев этиопричиной явилась *Neisseria meningitidis* группы B [6]. Важно подчеркнуть, что показатели заболеваемости среди лиц в возрасте от 15 до 19 лет в этот период превысили допандемические и составили 41,5% (по сравнению с 11,8% в 2018 г. и 14,3% в 2019 г., соответственно) [6, 12]. Считается, что рост заболеваемости в постпандемический период связан с нарушением адаптивного иммунитета, нацеленного на борьбу с инфекционными агентами, и снижением рожденного иммунитета в связи с отсутствием иммуностимуляции. Существенную роль играет и снижение уровня вакцинации. Для РФ характерна следующая статистика: количество заболевших за десятилетний период наблюдения (с 2011 по 2021 г.) составило 10119 случаев, при этом 52,6% заболевших пришлось на детей в возрасте до 5 лет [2].

Начальные симптомы ГФМИ могут носить весьма неспецифический характер (лихорадочно-интоксикационный синдром, рвота, боли в животе), что существенно затрудняет своевременную диагностику, особенно при отсутствии настороженности со стороны родителей [7]. Наибольшую трудность представляет проведение дифференциального диагноза при работе с детьми раннего возраста. Серьезную проблему для здравоохранения представляют и долгосрочные последствия, развивающиеся в связи с перенесенной ГФМИ. Так, согласно мнению отечественных и зарубежных коллег, у каждого 5-го выжившего после острого эпизода инфекции развиваются осложнения со стороны многих органов и систем: неврологические нарушения, сердечно-

сосудистая и другая патология, при этом многие потенциальные отсроченные состояния по-прежнему остаются открытыми для изучения [2, 3, 9]. Учитывая значительное бремя менингококковой инфекции во всем мире, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила цель ликвидировать эпидемии бактериального менингита и сократить число случаев заболевания вакциноконтролируемым бактериальным менингитом на 50%, смертности на 70% к концу 2030 г. [5]. В связи с этим нам представляется особенно важным актуализировать клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции, обнародовать существующие проблемы и найти пути для их решения. На сегодняшний день не возникает сомнений в непредсказуемости характера ГФМИ, что диктует клиницистам необходимость в постоянном эпиднадзоре и мониторинге заболеваемости [6, 11]. Кроме того, эпиднадзор необходим для руководства стратегиями общественного здравоохранения по профилактике ГФМИ [12].

Цель исследования – изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции у детей Смоленской области по данным архивных историй болезни за период с 2012 по 2022 гг., провести сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторной диагностики и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ и Смоленской области.

Методика

В рамках участия в Многоцентровом ретроспективном исследовании: «Ближайшие и отдаленные исходы ГФМИ у детей» проведен анализ 1327 случаев ГФМИ (гнойный менингит, менингококкцемия, смешанная форма) за период 2012-2021 гг у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, в т.ч. 42 архивных историй болезни Смоленской области. Изучены основные эпидемиологические (заболеваемость по годам, возрастам), клинические (скорость развития и выраженность основных синдром и симптомов: лихорадочно-интоксикационного; менингеальной, общемозговой и очаговой симптоматики; характер сыпи; преморбидный фон) и лабораторные данные (результаты бактериологического посева носоглоточной слизи, крови, цереброспинальной жидкости; бактериоскопии носоглоточной слизи и «толстой» капли крови; РПГА с менингококковым диагностикумом, динамика основных показателей общего анализа крови и уровень плеоцитоза). Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ ОС Windows 11, Microsoft Excel, Statistika 12.0. Основные характеристики представлены в формате $M \pm m$ и $Me (Q25:Q75)$. Для качественных данных описательная статистика приведена в виде абсолютных значений и относительных частот, качественные признаки оценивались при помощи критерия χ^2 . Статистическая значимость признавалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным Управления Роспотребнадзора по Смоленской области, доля гнойных менингитов в общей структуре нейроинфекций за 2012-2022 гг. составила 70,9%. Преобладающей клинической формой среди всех случаев ГФМИ является смешанный вариант – сочетание менингококкцемии (МК) и гнойного менингита (МТ).

Проведенный анализ показал, что для нашей области, как и для всей РФ, характерен ряд проблем, связанных с клиническими, инструментальными и лабораторными аспектами диагностики. Прежде всего, необходимо подчеркнуть обнародованное отсутствие настороженности родителей в отношении МИ, недооценку выраженности симптомов, и, как следствие, несвоевременность обращения за медицинской помощью. Так, лишь 28,6% детей были госпитализированы в стационар в течение 12 часов с момента дебюта заболевания, а 70,4% ребенка – спустя сутки. При этом сроки госпитализации детей с ГФМИ достоверно отличались в различных ФО: для СФО и СЗФО характерна госпитализация в первые 6 часов от дебюта заболевания (соответственно 49,7% и 42,8% vs 12,9%-29,0%, $p < 0,0001$), в ЦФО в 2-3 раза чаще по сравнению с другими ФО встречались случаи госпитализации позднее 48 часов от начала болезни [1]. Согласно данным по Смоленской области, в 38,7% случаев дети были госпитализированы с направительным диагнозом, отличающимся от диагноза «нейроинфекция»: 30,9% – ОРВИ, 2,3% – ОКИ, 7,1% – другой направительный диагноз («острый живот», васкулит и тд). При этом большинство пациентов ($n=35$) госпитализировались в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Это согласуется с результатами МЦИ. К сожалению, мы вынуждены признать наличие недостаточной настороженности в плане ГФМИ не только со стороны родителей, но и со стороны клиницистов, что, вероятно, связано с отсутствием должного практического опыта последних. Высокая вероятность развития жизнеугрожающих состояний диктует необходимость в своевременной

клинической диагностике, от грамотности и скорости которой напрямую зависит судьба пациента. При этом основные клинические проявления ГФМИ были общими для детей всех регионов и областей, принявших участие в исследовании: в среднем сыпь встречалась в 88,2% случаев, на долю диссомнии пришлось 18,5%, угнетение сознания регистрировалось в 44,9%. Головная боль была отмечена в 36% случаев, рвота – в 52,9%, лихорадка на гипертермических цифрах – в 64,9%, субфебрильная температура – в 28,6%, боль в горле – в 7,5%. Отдельно хочется остановиться на крайней противоречивости данных, полученных при ретроспективном изучении оценки характера сыпи. Так, согласно результатам МРИ, геморрагическая сыпь была отмечена у 15% детей, пятнистая – у 4%, в остальных 81% фиксировался смешанный характер сыпи. По данным же Смоленской области, у 88% детей отмечался геморрагический характер сыпи, и лишь у 4 детей – смешанный. Степень выраженности сыпи в зависимости от форм ГФМИ представлена в таблице.

Таблица 1. Степень выраженности сыпи (в баллах) при сочетанной ГМИ (МТ+МК) и менингококцемии без менингита (МК)

Баллы	МК	МТ+МК
0-1 балл	5	10
2 балла	11	11
3 балла	6	5
4 балла	2	9
Средний балл, М±m	2,4±1,1	2,1±1,2

Столь же сильно отличалось и время регистрации появления сыпи от момента дебюта заболевания (рис.). Вероятно, такая существенная разница в описательной оценке экзантемного синдрома связана с низким уровнем навыка интерпретации кожных проявлений в нашем регионе. В данной связи следует отметить: патогномичными признаками инвазивной формы менингококковой инфекции (менингококцемии) является наличие геморрагической сыпи неправильной формы с излюбленной локализацией в области нижних участков туловища, ягодиц, нижних конечностей, появляющейся на фоне гипертермии. Но, далеко не все специалисты акцентируют внимание на следующих особенностях экзантемного синдрома, а именно: сыпь наряду с первично-геморрагической звездчатой, в ряде случаев, может носить пятнисто-папулезный характер, начинаться как розеола (от 1 до 10 мм в диаметре), округлой формы которая светлеет или исчезает при нажатии на нее. Это, безусловно, диктует необходимость проведения образовательных мероприятий, посвященных дифференциальной диагностике экзантем, ведь упущенное время для оказания неотложной помощи, может стоить жизни ребенка.

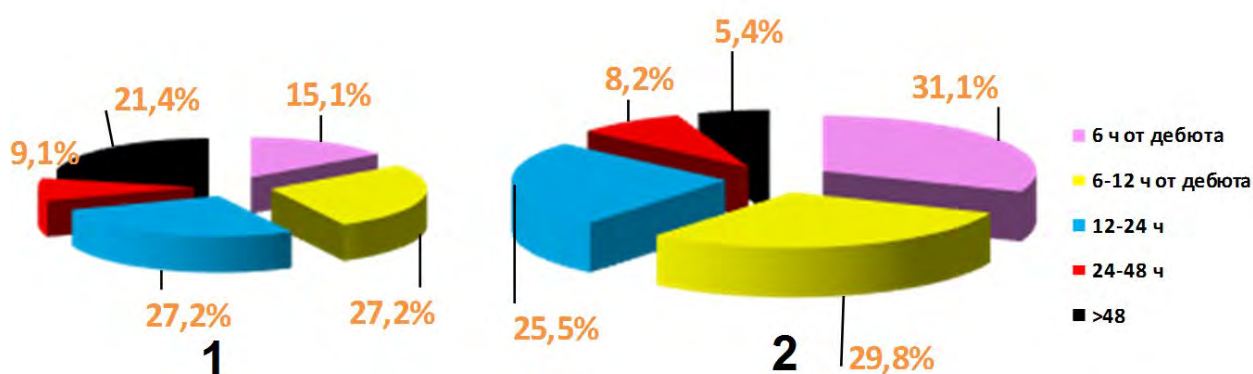


Рис. Сроки появления геморрагической сыпи от дебюта ГМИ по данным Смоленской области – 1 и МЦИ – 2

Стоит подчеркнуть, что согласно результатам проведенной работы, большинство детей, заболевших ГФМИ, были исходно здоровыми и не имели преморбидного фона. Так, лишь у 13% нашей области отмечалось наличие соматической патологии. Результаты оценки общего анализа крови согласовываются с литературными данными. Согласно полученным по РФ данным, у 70,8%

при поступлении отмечался лейкоцитоз; в 4,4% случаев была отмечена лейкопения, для остальных пациентов был характерен нормоцитоз. У детей нашей области среднее количество лейкоцитов составило $12,8 \times 10^9/\text{л}$, минимальное – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, максимальный цитоз – $42,5 \times 10^9/\text{л}$. У 13 детей (30,9%) наблюдалась тромбоцитопения, которая положительно коррелировала с тяжестью состояния, однако не была ассоциирована с летальными исходами. При анализе ликворограмм наших пациентов было выявлено следующее: плеоцитоз отмечался в 37 случаях, при этом максимальное его значение составило $52,220 \times 10^5$ (белок – 1,32 г/л). Стоит подчеркнуть, что цитоз при смешанных формах был существенно выше ($4185,5 \pm 1456 \times 10^5$), чем при МК (192 ± 10^5), что закономерно отражает основные патогенетические аспекты инфекции. Отмечено 4 случая гнойных менингитов с нехарактерно низким цитозом менее 1000 клеток, из них 1 – летальный исход.

В ходе работы были выявлены значимые различия в качестве лабораторной диагностики между отдельными областями. В среднем лабораторная верификация возбудителя отмечалась в 76,5% (n=1015), при этом серогруппа Nm была установлена лишь в половине случаев. В Смоленской области практически в 50% диагноз устанавливался исключительно клинически (рис. 2)

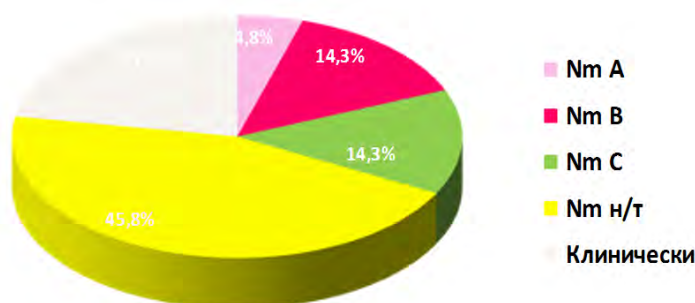


Рис. 2. Частота встречаемости различных серогрупп Nm у детей Смоленской области (Nm У, W – 0 случаев)

Анализ связи клинической формы ГФМИ с конкретной серогруппой NM показал, что смешанная форма (сочетание менингококцемии с менингитом) доминировала при всех вариантах, однако в структуре заболеваний, вызванных NMA, NMB и особенно NMC, данная форма встречалась достоверно чаще, чем при NmW и NM. В структуре заболеваний, обусловленных NMW, менингит занимал достоверно больший удельный вес, чем при других серогруппах NM (соответственно 35,56% vs 7,95-15,88%, $p < 0,00$). Менингококцемия без менингита, в среднем, составляла ¼ от всех случаев вызванных NMA, NMB (соответственно 24,43% и 26,64%) и значительно реже регистрировалась при NMC и NMW (12,35% и 8,89%). Известно, что для штаммов менингококка характерен меж- и внутривидовой горизонтальный генетический обмен, который способствует появлению новых, эпидемически опасных клонов возбудителя. Так, например, известно, что для NmW характерно позднее (4-6 сутки) появления сыпи, имеющей преимущественно необильный характер, дебют заболевания с кишечной симптоматики (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), что существенно затрудняет своевременную постановку диагноза.

Таким образом, в нашем регионе отмечается существенная проблема этиологической диагностики, связанная с недостаточным лабораторным обеспечением стационаров. Мы четко понимаем, что установление серогруппы менингококка является крайне важным как для прогнозирования течения и исхода заболевания, так и для мониторинга эпидемиологической ситуации и грамотного выбора профилактических мероприятий. Согласно полученным данным, общая летальность за исследуемый период составила 10,1%. В Смоленской области было отмечено 5 летальных исходов. При этом в среднем у 30,2% реконвалесцентов отмечались осложнения, связанные с ГФМИ (органный дисфункция, психоневрологические дефициты). Безусловно, данные цифры представляются нам существенно заниженными в виду отсутствия должного катamnестического наблюдения в ряде регионов, в том числе, и в нашем.

Заключение

Таким образом, нами отмечено широкое распространение менингококковой инфекции среди детей г. Смоленска по данным за 2012-2022 гг. с преобладанием инвазивных форм (80%), выявлено преобладание у детей смешанных форм (MT+МК). Выявленные в ходе анализа полученных результатов проблемы диктуют необходимость в повышении уровня настороженности и

информированности как родителей, так и врачей-клиницистов в отношении ГФМИ, а также в популяризации основных диагностических критериев для пациентов разных возрастных групп. Низкий уровень лабораторной диагностики МИ в Смоленском регионе диктует необходимость внедрения в практическую деятельность молекулярно-генетических методов обследования с целью верификации возбудителей и их серогрупп. Приоритетным вопросом является необходимость внедрения специфической профилактики МИ в Национальный календарь профилактических прививок.

Литература (references)

1. Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня // Журнал инфектологии. – 2024. – Т.15. – №4. – С. 5-13. [Vil'nic A. A., Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V. Zhurnal infektologii. – 2024. – V.15. – N4. – P. 5-13. (in Russian)]
2. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Мельникова А.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации: десятилетнее наблюдение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т.12. – №2. – С. 6-11. [Koroleva M.A., Gricaj M.I., Koroleva I.S., Mel'nikova A.A. Epidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2022. – V.12. – N2. – P. 6-11. (in Russian)]
3. Asturias E.J. et al. Meningococcal disease in North America: Updates from the Global Meningococcal Initiative // J Infect. – 2022. – V.85. – N6. – P. 611-622.
4. Baloch A. et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – V.12. – N3. – P. 849.
5. Bloom, D. E. et al. Meningococcal Disease in the Post-COVID-19 Era: A Time to Prepare // Infectious diseases and therapy. – 2023. – V.12. – N12. – P. 2649-2663.
6. Clark S.A. et al. An increase in group B invasive meningococcal disease among adolescents and young adults in England following easing of COVID-19 containment measures // SSRN Electron Journal. – 2021. – V.73. – N7. – P. 1661-1668.
7. Łyczko K., Borger J. Meningococcal Prophylaxis // StatPearls Publishing. – 2023. – V.15. – N5. – P. 1-6.
8. Neyro S. et al. Meningococcal burden of disease in Argentina: 10 years epidemiologic review // Hum Vaccin Immunother. – 2023. – V.19. – N2. – P. 849.
9. Taha, M. K., Bekkat-Berkani, R., & Abitbol, V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies. // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2023. – V.19. – N1. – P. 1-11.
10. European Centre for Disease Prevention and Control . Invasive meningococcal disease. Stockholm: ECDC, ed. Annual epidemiological report for 2018; 2022. [Cited 2023 December 20] [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>
11. Rubis A. Epidemiology of meningococcal disease in the United States. Presented at: Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, [Cited 2023 February 23] [Internet]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/125125>
12. Santé publique France. Epidemiological situation of invasive meningococcal infections in France. [Cited 2023 December 23] [Internet]. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france.-point-au-31-decembre-2022#:~:text=Avec%2084%20cas%20d'ИМ,et%20mars%20selon%20la%20saison.>

Информация об авторах

Литвинова Александра Алексеевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Alexa5582@yandex.ru

Соколовская Влада Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlada-vs@inbox.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.04.2024

Принята к печати 30.04.2024