



ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ

О.В. Самодова, Т.А. Гордиенко, Л.В. Иванова, Е.А. Кригер
Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Systemic meningococcal infection in children of the Arkhangelsk region: predictors of unfavorable course and outcome during different periods of observation

O.V. Samodova, T.A. Gordienko, L.V. Ivanova, E.A. Krieger
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Генерализованная менингококковая инфекция сохраняет ведущие позиции среди причин смерти детей от инфекционных заболеваний.

Цель: выявление предикторов летального исхода у пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в течение 2 периодов наблюдения: 1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.

Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование с включением данных 143 детей в возрасте от 1,5 мес. до 17 лет, проживающих в Архангельской области и перенесших генерализованную менингококковую инфекцию. Исследование включало 2 периода: 1991–2011 гг. (N=93) и 2012–2022 гг. (N=50). Проводилось сравнение 2 групп – выздоровевших и умерших пациентов.

Результаты: при направлении в стационар диагноз менингококковой инфекции или бактериального менингита был установлен в 25,5% случаев в группе умерших, в группе выздоровевших – в 57,3%. Более половины пациентов с неблагоприятным исходом заболевания не были госпитализированы в стационар после первого осмотра медицинским работником, в отличие от выздоровевших пациентов, из которых 68,8% пациентов после осмотра сразу были направлены в стационар. Большая часть выздоровевших пациентов (82,3%) были доставлены в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи. В группе умерших в 74,5% случаев лечение было начато в медицинских организациях 1–2 уровня по причине удаленности от специализированной помощи. За весь период наблюдения вероятность летального исхода была выше у детей первого года жизни, при наличии септического шока, лейкопении, в случаях, потребовавших повторного вызова медицинского работника, при стартовой терапии в непрофильных медицинских организациях.

Заключение: необходимость повторного обращения за медицинской помощью, иной направительный диагноз, задержка с оказанием специализированной медицинской помощи и необходимость эвакуации – все эти факторы повышают вероятность летального исхода и являются обоснованием целесообразности специфической профилактики менингококковой инфекции.

Ключевые слова: генерализованная менингококковая инфекция, дети, исход заболевания, медицинская помощь.

Abstract

Invasive meningococcal infection remains a leading cause of death among infectious diseases in children.

Aim. to investigate predictors of death in patients with invasive meningococcal infection during two periods of observation: 1991–2011 and 2012–2022.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted including 143 children aged 1,5 months to 17 years old, living in the Arkhangelsk region and having had invasive meningococcal infection. The study included two periods: 1991–2011 (N=93) and 2012–2022 (N=50). Groups of recovered and deceased patients were compared.

Results. When admitted to the hospital meningococcal infection or bacterial meningitis was diagnosed in 25,5% of cases among deceased patients, and in 57,3% among survivors. More than half of the patients with a fatal outcome were not referred to the hospital after the first examination by a medical professional, unlike the recovered patients, of whom 68,8% were immediately referred to the hospital after examination. The majority of the recovered patients (82.3%) were transported to medical facilities providing specialized medical care. In the deceased group, treatment was initiated in non-specialized medical facilities in 74,5% of cases due to the distance from the regional center, where specialized care is provided. Throughout the observation period, the probability of death was higher in infants, patients with of septic shock, leukopenia, in cases requiring repeated visits by medical professional, and during initial therapy in non-specialized medical organizations.

Conclusion. The need to repeatedly seek healthcare, a different referral diagnosis, delays in receiving specialized medical care and the necessity for evacuation to the regional center for specialized care, all increase the probability of death and justify the advisability of specific prevention of meningococcal infection.

Key words: Systemic meningococcal infection, children, outcome of the disease, medical care

Введение

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ), вызываемая *Neisseria meningitidis*, сохраняет ведущие позиции среди причин смертности детей от инфекционных заболеваний [1] и до настоящего времени остается одной из важных проблем общественного здравоохранения [2]. Ежегодно в мире регистрируется от 500 тыс. до 1,2 млн случаев ГМИ [3, 4]. Непредсказуемый характер, быстрое прогрессирование клинических симптомов, высокий риск неблагоприятных исходов, несмотря на повсеместное снижение заболеваемости [5], определяют необходимость своевременной диагностики инфекции и оказания неотложной помощи [6]. Распознавание ГМИ во многом зависит от знаний, компетенций и даже интуиции клиницистов [7], которые, учитывая спорадический характер заболевания, часто не имеют предшествующего опыта диагностики ГМИ [1], тем более что на догоспитальном этапе пациента с ГМИ осматривает не инфекционист, а врач первичного звена здравоохранения или скорой медицинской помощи, для которых «клинический портрет» менингококковой инфекции — это лихорадка в сочетании с геморрагической сыпью и менингеальными симптомами [3, 8]. Действительно до появления характерной сыпи клиническая диагностика ГМИ чрезвычайно сложна, особенно при отсутствии возможности динамического наблюдения и оценки лабораторных данных на догоспитальном этапе [1]. Фактор времени при ГМИ имеет большое значение, даже при подозрении на ГМИ необходима экстренная госпитализация пациента в стационар с возможностью оказания специализированной медицинской помощи [6]. Важным моментом является и своевременное обращение родителей за медицинской помощью, которые при отсутствии в первые часы ГМИ других проявлений болезни, кроме лихорадки, и не имея предшествующего опыта серьезных заболеваний у ребенка, могут связывать гипертермию с неопасной респираторной вирусной инфекцией и не обращаться своевременно за медицинской помощью [7].

В настоящее время оказание медицинской помощи пациентам с ГМИ проводится в соответствии с порядком [9] и на основе клинических рекомендаций [6]. Подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ГМИ (как диагностика, так и лечение) значительно изменились в сравнении в предыдущими десятилетиями, когда в качестве специфических методов диагностики использовали преимущественно бактериологическое исследование ликвора и крови, в качестве вспомогательного — бактериоскопию, а также метод встречного иммуноэлектрофореза и реакцию пассивной гемагглютинации [10, 11]. Специфич-

ность и чувствительность этих методов значительно ниже, чем полимеразной цепной реакции [12], которая в районах Архангельской области используется сравнительно недавно. Основными антибактериальными препаратами для лечения ГМИ в предыдущие десятилетия были бензилпенициллин, левомицетина сукцинат, а с 1998 г. — цефтриаксон [10]. Согласно рекомендациям по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции от 23.12.1998 г. (Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 375), пациентам с ГМИ на дому следовало ввести разовую дозу пенициллина, а при тяжелой менингококцемии — левомицетина-сукцината, а также преднизолон (0,5 — 1,0 мг/кг), при наличии признаков менингита — лазикс, по показаниям — противосудорожные средства [10]. Однако внутримышечное введение препаратов, в том числе антибиотиков, на догоспитальном этапе малоэффективно и нецелесообразно [13].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, в настоящее время препаратами выбора и стартовой эмпирической терапии ГМИ у взрослых и детей старше 1 месяца являются цефалоспорины 3-го поколения, которые вводятся в максимальной возрастной дозе при наличии сосудистого доступа и налаженной инфузионной терапии, учитывая высокий риск развития гемодинамических нарушений [6, 14].

Таким образом, множество предикторов — индивидуальных, социальных, организационных, а также изменение подходов к терапии ГМИ в совокупности влияют на исход заболевания. Оценка и анализ их влияния позволяют определить пути оптимизации медицинской помощи пациентам с ГМИ.

Цель исследования — выявление предикторов летального исхода у пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в течение 2 периодов наблюдения: 1991 — 2011 гг. и 2012 — 2022 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с включением 143 случаев ГМИ, зарегистрированных у детей, проживающих в Архангельской области, в период с 1991 по 2022 г. Данные о пациентах собирались из медицинских документов (медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), карт вызова скорой помощи (форма 110/у) 1991 — 2022 гг. В базу данных были введены следующие переменные: возраст, время обращения за медицинской помощью и госпитализации от начала заболевания, направительный диагноз, профиль учреждения, в которое был госпитализирован больной, наличие сыпи, её характер, время появления, клиническая фор-

ма менингококковой инфекции (МИ). Исследование включает 2 периода: 1991–2011 гг. (N=93) и 2012–2022 гг. (N=50). Данные за 2012–2022 гг. (сплошная выборка) собирались в рамках мультицентрового ретроспективного исследования по изучению клинико-эпидемиологических особенностей и исходов ГМИ у детей и подростков на различных территориях Российской Федерации [15]. Данные за 1991–2011 гг. были собраны ранее.

Верификация этиологии МИ проводилась с использованием культуральных, серологических (реакция агглютинации латекса (РАЛ)) и молекулярно-генетических (полимеразно-цепная реакция (ПЦР)) методов исследования. В 1991–2011 гг. использовали преимущественно культуральный метод диагностики. Диагноз МИ был подтвержден выделением *Neisseria meningitidis*, антигенов или нуклеиновых кислот у 80 пациентов (56%), из них в 25% случаев без уточнения серогруппы возбудителя по разным причинам – выделение нетипируемого возбудителя или отсутствие технической возможности лаборатории определения серогрупповой принадлежности менингококка. При отрицательном результате бактериологического исследования и/или лабораторной верификации возбудителя и исключения других заболеваний в 44% случаев диагноз ГМИ (менингококцемии или смешанной формы) был поставлен на основании характерных клинико-лабораторных данных [6].

При представлении результатов исследования качественные данные представлены в виде абсолютных чисел с указанием процентных долей, количественные – в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей. Для сравнения процентных долей использовали тест χ^2 Пирсона, для сравнения медиан – критерий Манна – Уитни. Для оценки факторов, связанных с летальным исходом, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). ОШ позволяет количественно оценить вероятность летального исхода в группах с определёнными характеристиками. Графический метод Каплан – Майера использовался для построения кривых выживаемости, отражающих долю выздоровевших пациентов, в зависимости от времени, прошедшего от обращения за медицинской помощью. Кривые выживаемости были построены для периодов наблюдения (1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.) и разных клинических форм ГМИ. Для сравнения выживаемости в указанных группах использовался метод Мантеля – Хензеля.

Расчеты проводились с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 24; IBM, США).

Результаты исследования

Медиана возраста детей, включенных в исследование 1991–2022 гг., составила 16 (9; 36) меся-

цев и не различалась в разные периоды (табл. 1). Умершие были младше – 11 (5; 22) месяцев, чем пациенты с благоприятным исходом – 22 (11; 56) месяца (табл. 2).

Характеристики пациентов с ГМИ практически не различались по периодам исследования (1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.), за исключением времени обращения за медицинской помощью, сроков госпитализации и времени появления сыпи, возможно, по причине большей настороженности и информированности родителей и медицинских работников. В последнее десятилетие (2012–2022 гг.) у большей части пациентов сыпь была замечена в 1-е сутки, так же, как и обращение за медицинской помощью – в 88% случаев оно происходило в 1-е сутки болезни (см. табл. 1).

Больше различий было отмечено при сравнении характеристик умерших и пациентов, выписанных из стационара с благоприятным исходом (см. табл. 2). В течение всего изучаемого периода (с 1991 по 2022 г.) при направлении в стационар диагноз МИ или бактериального менингита был установлен в 46,8% случаев, в группе умерших – в 25,5% случаев, в группе выздоровевших – у 57,3% пациентов ($p < 0,001$) (см. табл. 2). Более половины пациентов с неблагоприятным исходом ГМИ (55,3%) не были госпитализированы в стационар после первого осмотра медицинским работником, в отличие от выздоровевших пациентов, из которых 68,8% пациентов после осмотра сразу были направлены в стационар ($p = 0,006$). Большая часть выздоровевших пациентов (82,3%) были доставлены в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи. В группе умерших в 74,5% случаях лечение было начато в медицинских организациях первого уровня (фельдшерско-акушерский пункт, участковая больница) по причине удаленности от специализированной помощи. В целом, 34 человека (23,8%), у которых стартовая терапия ГМИ была начата в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в дальнейшем были эвакуированы санитарным транспортом в медицинские организации для получения специализированной помощи. У 18 (52,9%) детей из этой группы заболевание закончилось летальным исходом.

За весь период наблюдения 1991–2022 гг. вероятность летального исхода была выше у детей первого года жизни при наличии септического шока, лейкопении, в случаях, потребовавших повторного вызова медицинского работника, и при стартовой терапии в непрофильных медицинских организациях (табл. 3).

При сравнении кривых выживаемости в период 2012–2022 гг. доля пациентов с ГМИ, выписанных из стационара, была значительно выше, а про-

Таблица 1

Характеристики пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в зависимости от периода исследования, N=143

Характеристики	Период 1991 – 2011 гг. N = 93 (100%)	Период 2012 – 2022 гг. N = 50 (100%)	Значение p
Возраст (мес.)	15 (7; 30) ¹	19 (11; 75) ¹	0,348 ²
<i>Направительный диагноз «Менингококковая инфекция/менингит»</i>			
Да	40 (43,0%)	27 (54,0%)	0,209 ³
Другой	53 (57,0%)	23 (46,0%)	
<i>Обращение за медицинской помощью</i>			
В 1-й день	63 (67,7%)	44 (88,0%)	0,008 ³
После 1-го дня	30 (32,3%)	6 (12,0%)	
<i>Госпитализация в стационар</i>			
После первого осмотра	56 (60,2)	31 (62,0%)	0,835 ³
Два и более осмотров до госпитализации	37 (39,8%)	19 (38,0%)	
<i>Сроки госпитализации в стационар от начала болезни</i>			
До 24 ч	40 (43,0%)	43 (86,0%)	<0,001 ³
24 – 48 ч	42 (45,2%)	7 (14,0%)	
Позднее 48 ч	11 (11,8%)	0	
<i>Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи</i>			
Да	61 (65,6%)	30 (60,0%)	0,507 ³
Нет	32 (34,4%)	20 (40,0%)	
<i>Наличие сыпи</i>			
Да	78 (83,9%)	43 (86,0%)	0,737 ³
Нет	15 (16,1%)	7 (14,0)	
<i>День появления сыпи</i>			
1-е сутки	42 (53,8%)	40 (93,0%)	<0,001 ³
Позже 1-х суток	36 (46,2%)	3 (7,0%)	
<i>Характер сыпи</i>			
Геморрагическая	51 (65,4%)	31 (72,1%)	0,323 ³
Смешанная	27 (34,6%)	12 (27,9%)	
<i>Клиническая форма</i>			
Менингококцемия	38 (40,9%)	20 (40%)	0,334 ³
Смешанная	40 (43%)	26 (52%)	
Менингит	15 (16,1%)	4 (8%)	

¹ – медиана, первый и третий квартили;² – критерий Манна – Уитни;³ – тест χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Характеристики пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в зависимости от исхода заболевания, N=143

Характеристики	Выздоровевшие N = 96 (100%)	Умершие N = 47 (100%)	Значение p
Возраст (мес.)	22 (11; 56) ¹	11 (5; 22) ¹	0,005 ²
<i>Направительный диагноз «Менингококковая инфекция/менингит»</i>			
Да	55 (57,3%)	12 (25,5%)	<0,001 ³
Другой	41 (42,7%)	35 (74,5%)	

Окончание таблицы 2

Характеристики	Выздоровевшие N=96 (100%)	Умершие N=47 (100%)	Значение p
<i>Обращение за медицинской помощью</i>			
В 1-й день	69 (71,9%)	38 (80,9%)	0,245
После 1-го дня	27 (28,1%)	9 (19,1%)	
<i>Госпитализация в стационар</i>			
После первого осмотра	66 (68,8%)	21 (44,7%)	0,006
2 и более осмотров до госпитализации	30 (32,3%)	26 (55,3%)	
<i>Сроки госпитализации в стационар от начала болезни</i>			
До 24 ч	58 (60,4%)	25 (53,2%)	0,070
24 – 48 ч	28 (29,2%)	21 (44,7%)	
Позднее 48 ч	10 (10,4%)	1 (2,1%)	
<i>Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи</i>			
Да	79 (82,3%)	12 (25,5%)	<0,001 ³
Нет	17 (17,7%)	35 (74,5)	
<i>Наличие сыпи</i>			
Да	78 (81,2%)	43 (91,5%)	0,111
Нет	18 (18,8%)	4 (8,5%)	
<i>День появления сыпи</i>			
1-е сутки	58 (74,4%)	24 (55,8%)	0,037
Позже 1-х суток	20 (25,6%)	19 (44,2%)	
<i>Характер сыпи</i>			
Геморрагическая	49 (62,8%)	36 (78,3)	0,074
Смешанная	29 (37,2%)	10 (21,7%)	
<i>Клиническая форма</i>			
Менингококцемия	20 (20,8)	38 (80,9%)	<0,001 ³
Смешанная	58 (60,4%)	8 (17,0%)	
Менингит	18 (18,8%)	1 (2,1%)	

¹ медиана, первый и третий квартили;² критерий Манна – Уитни;³ тест χ^2 Пирсона.

Таблица 3

Факторы, связанные с летальным исходом при генерализованной менингококковой инфекции

Характеристики	Летальный исход (1991 – 2011 гг.) ОШ, 95% ДИ 47/96	Летальный исход (2012 – 2022 гг.) ОШ, 95% ДИ 10/50	Летальный исход (все с летальным исходом), ОШ, 95% ДИ 57/143
<i>Пол</i>			
Женский	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Мужской	0,73 (0,31; 1,71)	1,66 (0,41; 6,78)	1,00 (0,50; 2,04)
<i>Возраст</i>			
<12 мес.	2,75 (0,83; 9,14)	Все до 12 мес.	5,38 (1,77; 16,30)
≥12 мес.	Группа сравнения		Группа сравнения
<i>Септический шок</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	41,54 (5,32; 324,35)	1,35 (0,33; 5,55)	8,75 (3,19; 24,04)
<i>Лейкопения</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	12,25 (3,78; 39,69)	5,00 (0,27; 91,52)	10,58 (3,78; 29,61)

Характеристики	Летальный исход (1991 – 2011 гг.) ОШ, 95% ДИ 47/96	Летальный исход (2012 – 2022 гг.) ОШ, 95% ДИ 10/50	Летальный исход (все с летальным исходом), ОШ, 95% ДИ 57/143
<i>Повторный вызов медицинского работника</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	4,01 (1,66; 9,70)	1,11 (0,27; 4,59)	2,72 (1,33; 5,59)
<i>Эвакуация в специализированное учреждение</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	9,57 (2,49; 36,72)	0,65 (0,15; 2,95)	2,18 (0,99; 4,81)
<i>Инфузионная терапия на догоспитальном этапе</i>			
Нет	5,00 (0,58; 42,49)	Всем не проводилась	7,05 (0,89; 55,64)
Да	Группа сравнения		Группа сравнения
<i>Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи</i>			
Нет	5,41 (2,18; 12,40)	0,58 (0,13; 2,58)	2,79 (1,36; 5,73)
Да	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения

должительность госпитализации короче (рис. 1), $p=0,016$.

За весь период наблюдения доля выздоровевших пациентов с менингококцемией была значительно меньше в сравнении со смешанной формой и изолированным менингитом, $p<0,001$ (рис. 2).

Обсуждение

Представлены результаты ретроспективного анализа данных 143 детей в возрасте от 1,5 мес. до 17 лет, проживающих в Архангельской области и перенесших генерализованную менингококковую инфекцию в период 1991 – 2022 гг.

Проведено сопоставление 2 временных периодов – 1991 – 2011 гг. и 2012 – 2022 гг., а также сравнение 2 групп – выздоровевших и умерших пациентов с целью оценки влияния различных факторов на исход заболевания.

Медиана возраста детей в период 2012 – 2022 гг. была несколько выше, но разница не статистически значима. Тем не менее, все случаи летальных исходов в этот период, в отличие от предыдущего 1991 – 2011 гг., наступили только у детей первого года жизни, что подтверждает факт о наиболее высоком бремени ГМИ для детей раннего возраста по причине исчезновения материнских антител, незрелости иммунной системы [16, 17]. По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами при ЦНИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Российской Федерации (РФ), в 2022 г. в возрастной группе детей до 5 лет показатель смертности при ГМИ превысил средний показатель смертности в 4,5 раза и составил 0,32 на 100 тыс. контингента, показатель заболеваемости ГМИ в возрастной группе 0–4 года – 2,07

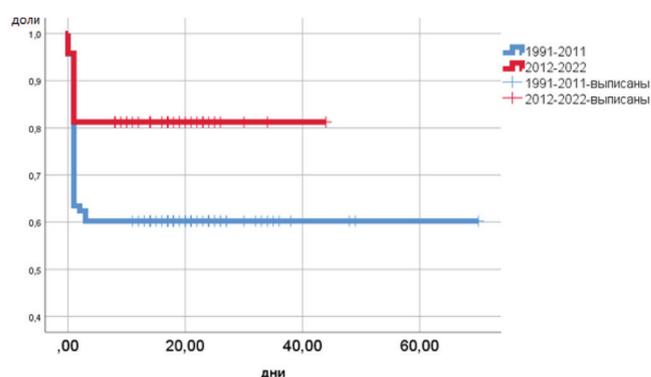


Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов в зависимости от периода регистрации генерализованной менингококковой инфекции, синий цвет – 1991 – 2011 гг. (N = 93), красный цвет – 2012 – 2022 гг. (N = 50)

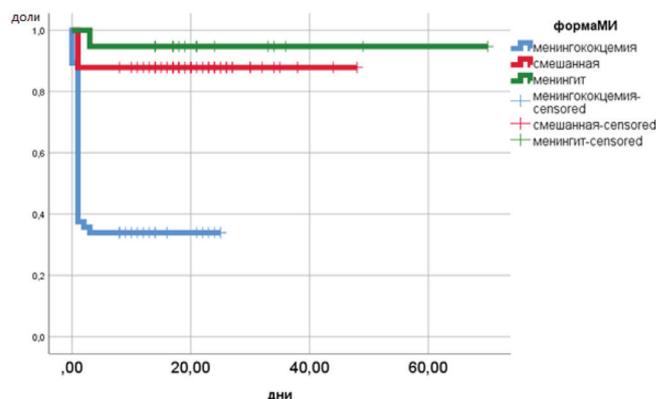


Рис. 2. Кривая выживаемости пациентов в зависимости от клинической формы генерализованной менингококковой инфекции, 1991 – 2022 гг., N = 143, синий цвет – менингококцемия, красный цвет – смешанная форма, зеленый – менингит

на 100 тыс. контингента был выше, чем общий показатель заболеваемости ГМИ в РФ, который составил 0,44/100 000 [18]. Хотя заболеваемость ГМИ варьирует в зависимости от региона и времени, в Европе по данным обзора Valoche A. et al. — аналогичные показатели, у детей в возрасте 1–4 лет заболеваемость — 2,0/100 000, у детей до 1 года — 7,2/100 000 данной возрастной группы, в общей популяции 0,57/100,000 [5].

Выборка за период 2012–2022 гг. сплошная, что позволяет оценить уровень летальности, который составил 20%, все умершие — дети первого года жизни. В РФ в 2022 г. показатель летальности у детей до 1 года составил 24% [18], по данным других авторов, летальность при ГМИ, кроме прочих факторов, зависит от возраста и серотипа и варьирует от 4–15% [19, 20] до 20% и выше [21, 22]. Хотя у лиц 65 лет и старше в РФ в 2022 г. отмечен еще более высокий уровень летальности при ГМИ — 41%, вероятно, обусловленный наличием коморбидной патологии в данной возрастной группе [18].

Инфекционные заболевания составляют до 50% в структуре показаний для экстренной консультации врача первичного звена [7], однако, в отличие от других инфекций, распознавание МИ в первые 4–12 ч представляет большие трудности по причине преобладания неспецифических симптомов (лихорадки, вялости), которые могут иметь место и при самоограничивающихся вирусных инфекциях [4], встречающихся в клинической практике врача чаще, чем ГМИ, этим можно объяснить и необходимость повторного вызова медицинского работника, и направление в стационар с иным диагнозом, а в некоторых случаях (12,0–32,3%) и обращение родителей за медицинской помощью не в первый день заболевания. Наши данные сопоставимы с результатами исследования Thompson M.J. et al., которые, оценивая динамику развития симптомов при ГМИ, отмечают, что после первого осмотра врача только 51% пациентов с ГМИ были направлены в стационар [1].

Важным моментом, влияющим на исход ГМИ, является экстренная госпитализация в стационар с возможностью оказания специализированной помощи. Территориальные особенности Архангельской области, превосходящей по площади Францию и Испанию, протяженностью с севера на юг — 600 км, с востока на запад — 700 км [23], низкая плотность населения, удаленность от специализированных медицинских организаций многочисленных фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий и участковых больниц, где проводят диагностику и начинают оказывать первичную медицинскую помощь пациенту с ГМИ фельдшер и/или врач первичного звена здравоохранения [24], все эти факторы влияют на исход болезни, учитывая, что временное окно клиниче-

ской диагностики ГМИ, особенно фульминантной ее формы, может быть довольно узким, а летальный исход наступить в течение 24–48 ч от начала болезни [1]. Госпитализация в непрофильный стационар, необходимость эвакуации санитарным транспортом — значимые предикторы, повлиявшие на исход ГМИ.

Сравнение данных 2 периодов 1991–2011 гг. и 2012–2022 гг. демонстрирует тенденцию (при отсутствии статистической значимости, вероятно, ввиду небольшого объема выборки) к уменьшению вероятности летального исхода за последние 10 лет (2011–2022 гг.) при наличии септического шока, лейкопении в случае повторного обращения за медицинской помощью, а также уменьшение общего числа летальных исходов при ГМИ, что может косвенно свидетельствовать об эффективности изменения тактики терапии ГМИ в целом, а также проведения организационно-методических мероприятий в области, включающих выездные семинары в районы области, мастер-классы и конференции с анализом ошибок диагностики и ведения пациентов с ГМИ, внедрение и использование в районах области «Алгоритма оказания неотложной помощи детям с генерализованной менингококковой инфекцией» в 2013–2014 гг., использование интерактивных методов при обучении студентов и врачей диагностике и лечению ГМИ, обучающей электронной программы «Кейс-измеритель для оценки компетенций врача по диагностике и лечению менингококковой инфекции у детей» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015618971) и виртуального симулятора пациента BODY INTERACT с клиническим сценарием ГМИ [25, 26].

Структура клинических форм не изменилась, так же, как и преобладание менингококцемии в группе умерших за счет фульминантных форм менингококкового сепсиса [5].

Результаты данной работы следует интерпретировать с учётом ряда ограничений. Выборка пациентов за период 1991–2011 гг. неполная (по причине технических трудностей сбора документации), доля пациентов, включенных в исследование, составляет около 30%, оценить точную долю пациентов, включенных в исследование от общего числа случаев ГМИ, не представляется возможным, так как система обязательного мониторинга случаев бактериальных гнойных менингитов, в том числе ГМИ, регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора от 29.06.2010 [27]. Ретроспективный характер исследования позволил оценивать данные только на основании записей в медицинской документации, где информация не всегда была достаточно полной. Еще одним ограничением исследования была клиническая диагностика отдельных случаев ГМИ без лабораторной

верификации возбудителя, однако общеизвестно, что аналогичные проявления в виде синдрома системной воспалительной реакции в сочетании с геморрагической сыпью могут иметь место и при других генерализованных инфекциях [28, 29]. По причине небольшого количества случаев с определением серогруппы менингококков за весь анализируемый период не представляется возможным проведение анализа изменения серогрупповой принадлежности возбудителей, что является важным для проведения вакцинации в регионе. В связи с региональными особенностями полученные результаты не могут быть в полной мере экстраполированы на другие регионы РФ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что вопросы организации оказания неотложной помощи пациентам с ГМИ, особенно в отдаленных от центра и специализированной медицинской помощи районах Архангельской области, сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего совершенствования. Необходимость повторного обращения за медицинской помощью, иной направительный диагноз, задержка с оказанием специализированной медицинской помощи и необходимость эвакуации, все эти факторы уменьшают временное окно терапевтических возможностей при ГМИ и являются обоснованием целесообразности специфической профилактики МИ не только для групп риска, обозначенных в нормативных документах [30, 6], но и для детей отдаленных районов Архангельской области, вакцинация которых должна стать приоритетной задачей на ближайшее время.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в организации исследования И.А. Блинковой, заместителю министра здравоохранения Архангельской области, начальнику управления организации первичной медико-санитарной помощи, а также главным врачам медицинских организаций за предоставление медицинской документации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4
2. Peterson ME, Li Y, Bita A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH; Meningococcal Surveillance Group (in alphabetical order); Abad R, Bailey F, Garcia IF, Decheva A, Krizova P, Melillo T, Skoczynska A, Vladimirova N. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Jun;9(1):010409. doi: 10.7189/jogh.09.010409
3. Martín-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolesc Health*. 2016 Aug;59(2 Suppl):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041
4. Chhabria D, Anjankar A (November 08, 2023) An Overview of Meningococcal Disease's Recent Diagnostic and Treatment Model. *Cureus* 15(11): e48509. doi:10.7759/cureus.48509
5. Baloche, A.; Dussart, C.; Bedouch, P.; Carrouel, F.; Mick, G. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 849. <https://doi.org/10.3390/jcm12030849>
6. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации. — 2023. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/58>
7. Carter B, Roland D, Bray L, Harris J, Pandey P, Fox J, Carrol ED, Neill S. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236013. doi: 10.1371/journal.pone.0236013
8. Granier S, Owen P, Stott NC. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1167-71
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями».
10. Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1998г. № 375 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».
11. Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 01 декабря 1988 г. №858 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».
12. Оганесян, А.Н. Эффективность методов лабораторной диагностики гнойного бактериального менингита / А.Н. Оганесян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2019. — № 64 (2). — С. 117–121. — DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-117-121>
13. Cloke, A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care / A. Cloke [et al.]. — London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. — 271p.
14. Государственный реестр лекарственных средств (РФ) [Internet], доступен по ссылке — https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df03e3f5-a1b4-4563-ad23-ca6497387472
15. Вильниц, А.А. Менингококковая инфекция у детей в период 2012 – 2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня / А.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 4. — С. 5–13. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>
16. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan — . PMID: 30521270.
17. Burman C, Findlow J, Marshall HS, Safadi MAP. National and regional differences in meningococcal vaccine recommendations for individuals at an increased risk of meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):839-848. doi: 10.1080/14760584.2023.2245467

18. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2022 год». – М., 2023. – Доступно по ссылке – <https://nsubhmao.ru/news/2023/24512.pdf?ysclid=lr0x99lhu5922065964>

19. Tzeng YL, Stephens DS. A Narrative Review of the W, X, Y, E, and NG of Meningococcal Disease: Emerging Capsular Groups, Pathotypes, and Global Control. *Microorganisms*. 2021 Mar 3;9(3):519. doi: 10.3390/microorganisms9030519

20. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079

21. Martínón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karaghapian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2022 Mar;116(2):85-98. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663

22. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768-2782. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020

23. Правительство Архангельской области [Internet]. – Доступно по ссылке: https://www.dvinaland.ru/region/Arkhangel'sk_obl/

24. Распоряжение Министерства здравоохранения Правительства Архангельской области от 16 июля 2019 г. № 381-р «Об утверждении перечня медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Архангельской области на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов, по уровням оказания медицинской помощи».

25. Самодова, О.В. Генерализованные формы менингококковой инфекции у детей Архангельской области: оценка выживаемости / О.В. Самодова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № S1. – С. 331.

26. Самодова, О.В. Алгоритмы оказания неотложной помощи детям с менингококковой инфекцией. Методические рекомендации в таблицах и схемах (3-е издание, исправленное и дополненное) / О.В. Самодова [и др.] – Архангельск, 2015. – 31 с.

27. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 29 июня 2010 г. № 01/9620-0-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами».

28. Beechar VB, de la Flor C, Medford RJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and purpura fulminans. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e234880. doi: 10.1136/bcr-2020-234880

29. Djurdjevic N, Taweeseedt PT, Paulson M, LaNou A, Radovanovic M, Patel JN, Veselinovic M, McDermott WR, Dumic I. Septic Shock and Purpura Fulminans Due to *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia in an Unvaccinated Immunocompetent Adult: Case Report and Review. *Am J Case Rep*. 2020 Jun 9;21:e923266. doi: 10.12659/AJCR.923266

30. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 года № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»» (с изменениями на 25 мая 2022 года).

References

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4

2. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH; Meningococcal Surveillance Group (in alphabetical order); Abad R, Bailey F, Garcia IF, Decheva A, Krizova P, Melillo T, Skoczynska A, Vladimirova N. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Jun;9(1):010409. doi: 10.7189/jogh.09.010409.

3. Martínón-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolesc Health*. 2016 Aug;59(2 Suppl):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.

4. Chhabria D, Anjankar A (November 08, 2023) An Overview of Meningococcal Disease's Recent Diagnostic and Treatment Model. *Cureus* 15(11): e48509. doi:10.7759/cureus.48509

5. Baloché, A.; Dussart, C.; Bedouch, P.; Carrouel, F.; Mick, G. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 849. <https://doi.org/10.3390/jcm12030849>

6. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации. – 2023. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/58>

7. Carter B, Roland D, Bray L, Harris J, Pandey P, Fox J, Carroll ED, Neill S. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236013. doi: 10.1371/journal.pone.0236013.

8. Granier S, Owen P, Stott NC. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1167-71.

9. Приказ Министерства здравоохранения и социальной политики Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями»

10. Прилoжениe N2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1998 г. №375 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».

11. Прилoжениe N2 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 01.12.1988 г. №858 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции»

12. Oganesyan A.N., Voropaeva E.A., Mel'nikova A.A., Mironov A.Yu, Egorova E.A., Urban Yu.N., Grechishnikova O.G., Metel'skaya V.A., Voropaev A.D. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (2): 117-121. (in Russian)

13. Cloke, A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care / A. Cloke [et al.]. – London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. – 271p.

14. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (RF) [Internet], dostupno: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df03e3f5-a1b4-4563-ad23-ca6497387472

15. Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Mazankova L.N., Klimova O.I., Rtishchev A.Yu., Osmanov I.M., Markova K.V., Tkachushinova N.H., Martinova G.P., Sabitov A.U., Babik R.K., Izvekov I.Ya., Krasnov V.V., Sidorenkova E.V., Borisova O.V., Bochkareva N.M., Samodova O.V., Sokolovskaya V.V., Girina A.A., Kurganskaya A.Yu., Simovanyan E.M., Kim M.A., Rychkova O.A., Khanipova L.V., Grigorev S.G. *Jurnal Infektologii*. 2023;15(4):5-13. (In Russian) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>

16. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30521270.
17. Burman C, Findlow J, Marshall HS, Safadi MAP. National and regional differences in meningococcal vaccine recommendations for individuals at an increased risk of meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):839-848. doi: 10.1080/14760584.2023.2245467
18. Informatsionno-analiticheskiy obzor «Meningokokkovaya infektsiya i gnoynnye bakterial'nyye meningity v Rossiyskoy Federatsii 2022 god», Moskva 2023, dostupno: <https://nsuhmao.ru/news/2023/24512.pdf?ysclid=lr0x99lhu5922065964>
19. Tzeng YL, Stephens DS. A Narrative Review of the W, X, Y, E, and NG of Meningococcal Disease: Emerging Capsular Groups, Pathotypes, and Global Control. *Microorganisms*. 2021 Mar 3;9(3):519. doi: 10.3390/microorganisms9030519
20. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The ever-changing epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079
21. Martínón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karaghopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2022 Mar;116(2):85-98. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663
22. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768-2782. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020
23. Pravitel'stvo Arkhangel'skoy oblasti [Internet]. dostupno: https://www.dvinaland.ru/region/Arkhangel'sk_obl/
24. Rasporyazheniye Ministerstva zdravookhraneniya Pravitel'stva Arkhangel'skoy oblasti ot 16 iyulya 2019 g. No 381-rd Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh organizatsiy, uchastvuyushchikh v realizatsii territorial'noy programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi v Arkhangel'skoy oblasti na 2019 god i planovyy period 2020 i 2021 godov, po urovnym okazaniya meditsinskoy pomoshchi
25. Samodova, O.V. Generalizovannyye formy meningokokkovoy infektsii u detey Arkhangel'skoy oblasti: otsenka vyzhivayemosti / O.V. Samodova [i dr.] // *Infektsionnyye bolezni*. — 2012. — T. 10, №S1. — S. 331 (in Russian)
26. Samodova, O.V. Algoritmy okazaniya neotlozhnoy pomoshchi detyam s meningokokkovoy infektsiyey. Metodicheskiye rekomendatsii v tablitsakh i skhemakh (3-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye) / O.V. Samodova [i dr.] — Arkhangel'sk, 2015. — 31s (in Russian)
27. Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka ot 29.06.2010. № 01/9620-0-32 "O vzaimodeystvii territorial'nykh organov i uchrezhdeniy Rospotrebnadzora s Referens-tsentrom po monitoringu za bakterial'nymi meningitami"
28. Beechar VB, de la Flor C, Medford RJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and purpura fulminans. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e234880. doi: 10.1136/bcr-2020-234880
29. Djurdjevic N, Taweeseed PT, Paulson M, LaNou A, Radovanovic M, Patel JN, Veselinovic M, McDermott WR, Dumic I. Septic Shock and Purpura Fulminans Due to *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia in an Unvaccinated Immunocompetent Adult: Case Report and Review. *Am J Case Rep*. 2020 Jun 9;21:e923266. doi: 10.12659/AJCR.923266
30. Decision of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 28.01.2021 No4 "Statement of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (with changes as of May 25, 2022)

Авторский коллектив:

Самодова Ольга Викторовна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7—911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Горгуенко Татьяна Александровна — доцент кафедры гигиены и медицинской экологии Северного государственного медицинского университета; к.м.н., главный внештатный эпидемиолог МЗ Архангельской области, тел.: +7-900-919-28-25, e-mail: epid@29.rospotrebnadzor.ru

Иванова Людмила Владиславовна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-999-168-22-33, e-mail: ivanova.liudmila.v@gmail.com

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru