

Сергиенко Е.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Serhiyenko K.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Сепсис менингококковой этиологии: особенности течения

Sepsis of Meningococcal Etiology: Features of the Course

Резюме

Менингококковая инфекция остается серьезной болезнью с летальностью около 8–15%. Большинство смертей происходит в первые 24 часа, нередко до начала оказания специализированной помощи.

Цель исследования. Установить клинико-лабораторные особенности менингококкового сепсиса у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ 123 медицинских карт пациентов, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 г. по 2020 г.

Результаты. В статье представлены клинические и лабораторные характерные особенности менингококкового сепсиса с учетом течения процесса (с развитием септического шока или без него).

Выводы. Клиническими проявлениями менингококкового сепсиса с септическим шоком являются фебрильная лихорадка длительностью в среднем 4 дня и сыпь, которая появляется в первые сутки начала заболевания и имеет распространенный геморрагический характер.

Ключевые слова: менингококк, сепсис, дети, септический шок.

Abstract

Meningococcal infection remains a serious disease with a mortality rate of about 8–15%. Most deaths occur in the first 24 hours, often before the start of specialized care.

The purpose of work. To establish clinical and laboratory features of meningococcal sepsis in children.

Materials and methods. The analysis of 123 medical records of patients who were treated at the Children's Infectious Diseases Clinical Hospital in Minsk from 2009 to 2020 was carried out.

Results. The article presents clinical and laboratory characteristics of meningococcal sepsis, taking into account the course of the process (with or without septic shock).

Conclusion. The clinical manifestations of meningococcal sepsis with septic shock are febrile fever lasting an average of 4 days and a rash that appears on the first day of the onset of the disease has a widespread hemorrhagic character.

Keywords: meningococcus, sepsis, children, septic shock.

■ ВВЕДЕНИЕ

Менингококковая инфекция вызывается бактерией *Neisseria meningitidis*. Бактерия часто обнаруживается в носоглотке, при этом не вызывая заболевания – носительство менингококка. Пациенты с бессимптомным носительством, как и с локализованными формами (менингококковый назофарингит), являются основными источниками инфекции, при которой бактерии проникают в организм и вызывают тяжелое заболевание в виде генерализованных (инвазивных) форм с развитием менингита и сепсиса. Заболевание нередко быстро прогрессирует, летальность составляет в среднем 8–15%. Распространенность инфекции наиболее высока у детей младшего возраста, второй пик приходится на подростков и молодых людей. Инвазивные формы менингококковой инфекции подлежат уведомлению и мониторингу в странах Европейского союза. Согласно данным Европейской системы наблюдения (Tessy), общий уровень заболеваемости в 2020 г. составил 0,6 на 100 000 человек [1, 2]. Вспышки менингококка случаются редко, но могут происходить в местах, где отмечаются массовые скопления людей, например, в университетских кампусах и среди призывников в армии [3].

Заболеваемость инвазивными формами менингококковой инфекции в мире носит как спорадический характер (<2 на 100 000 жителей) в Европе, США и Канаде, так и эндемический – в странах африканского менингитного пояса [2, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость в странах менингитного пояса достигает 1000 случаев на 100 000 жителей. Согласно официальным данным, заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции в Республике Беларусь в последние 20 лет неуклонно снижается: так, если в 2000 г. показатель заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции составил 3,7 на 100 тыс. населения, то в 2020 г. он составил 0,45 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость детей до 17 лет превышает заболеваемость у взрослых в 3–4 раза, а среди заболевших более 80% – дети первых пяти лет жизни [5, 6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинико-лабораторные особенности менингококкового сепсиса у детей с учетом варианта течения патологического процесса (с развитием или без развития септического шока (СШ)).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели проведен анализ 123 медицинских карт пациентов, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 г. по 2020 г. По возрасту все пациенты распределились следующим образом: дети до 1 года составили 32,5%, от 1 года до 3 лет – 44,7%, от 4 до 6 лет – 5,7%, от 7 до 14 – 10,6%, старше 15 лет – по 6,5%. Для определения критериев неблагоприятного течения менингококкового сепсиса все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с СШ (n=58, 47%); 2-я группа – пациенты без СШ (n=65, 53%). В группах возрастной состав был представлен следующим образом: до 1 года – 46,6% и 20%; от 1 года

до 3 лет – 37,9% и 50,7%; от 4 до 6 лет – 3,4% и 7,7%; от 7 до 14 лет – 10,4% и 10,8%; старше 15 лет – 1,7% и 10,8% соответственно.

Полученные данные были обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 10.0, онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Так как анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (P25-P75).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ всех случаев сепсиса менингококковой этиологии показал, что у 85 пациентов (69%) были выявлены очаги инфекции в виде менингита, менингоэнцефалита, артрита, остеомиелита: 63,4%, 4,9%, 2,4% и 0,8% соответственно. Клинические формы течения в группах пациентов представлены в табл. 1. У 12 пациентов (9,8%) была диагностирована пневмония (17,2% – в 1-й группе и 3,1% – во 2-й группе, $p=0,008$).

Летальный исход наступил у 8 (6,5%) пациентов 1-й группы ($p=0,002$); 7 детей (5,7%) были переведены в другие стационары для ампутации конечностей или фаланг пальцев (3 пациента; 2,4%), устранения дефектов на фоне обширных некрозов кожных покровов (4 пациента; 3,3%).

У всех детей при поступлении в стационар отмечалось повышение температуры тела, причем в 99% до фебрильных цифр. Медиана лихорадки составила 39,25 °C (38,8–39,9 °C) в 1-й группе и 39,0 °C (39,0–39,8 °C) – во 2-й группе ($p>0,05$), длительности – 4 дня (3–11) и 2 дня (2–3) соответственно ($p<0,0005$), у 3 пациентов 1-й группы лихорадка сохранялась длительно (более 1 месяца). Наряду с лихорадкой в 100% случаев появлялась сыпь. Характеристика сыпи в группах пациентов представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, в большинстве случаев сыпь появлялась уже в первые сутки начала заболевания (88% и 87,7% соответственно). Анализируя характер высыпаний, следует отметить, что геморрагические элементы наблюдались практически у всех пациентов

Таблица 1
Характеристика пациентов с менингококковым сепсисом, n/%

Table 1
Characteristics of patients with meningococcal sepsis, n/%

Признак	1-я группа	2-я группа	p
Клиническая форма:			
– менингококковый сепсис	19/32,8	19/29,2	>0,05
– менингококковый сепсис + гнойный менингит	38/65,5	38/58,5	>0,05
– менингококковый сепсис + менингоэнцефалит	1/1,7	4/6,2	>0,05
– менингококковый сепсис + менингит + артрит	0	2/3,1	>0,05
– менингококковый сепсис + артрит	0	1/1,5	>0,05
– менингококковый сепсис + менингоэнцефалит + остеомиелит	0	1/1,5	>0,05
Наличие фоновой патологии (ВПР, БЛД, неврологические заболевания, врожденный токсоплазмоз)	5/8,6	2/3,1	>0,05

Таблица 2
Характеристика сыпи в группах пациентов, n/%

Table 2
Characteristics of rash in patient groups, n/%

Характеристика сыпи	1-я группа	2-я группа	p
Время появления:			
1-е сутки	51/88	57/87,7	>0,05
2-е сутки	6/10,3	6/9,2	>0,05
3-и сутки	1/1,7	1/3,1	>0,05
Характер высыпаний:			
геморрагии	41/70,7	30/46,2	0,006
геморрагии + пятнистые высыпания	16/27,6	24/36,9	>0,05
петехии	0	9/13,8	0,003
петехии + пятнистые высыпания	1/1,7	2/3,1	>0,05
Локализация сыпи:			
по всему телу	46/79,3	54/83,1	>0,05
на нижних конечностях	3/5,2	8/12,3	>0,05
на туловище	1/1,7	3/4,6	>0,05
на туловище, нижних конечностях	7/12,1	0	0,004
на кистях, стопах	1/1,7	0	>0,05
Наличие некрозов	17/29,3	4/6,2	0,0007

1-й группы (98,3%), что значительно больше, чем во 2-й группе (83,1%), $p=0,006$, причем распространенный (по всему телу) характер наблюдался практически одинаково в обеих группах (79,3% и 83,1% соответственно). У пациентов с менингококковым сепсисом 1-й группы установлено достоверно более частое формирование некрозов на коже (29,5% против 6,2%, $p=0,0007$).

Среди других симптомов болезни у пациентов с менингококковым сепсисом отмечалась рвота (39,7% и 55,4% соответственно), слабость, вялость (41,4% и 30,8% соответственно), кашель/насморк (10,3% и 10,8% соответственно), головная боль (5,2% и 12,3% соответственно), выраженное беспокойство / капризность (10,3% и 6,2% соответственно), боль в ногах (1,7% и 0% соответственно), в животе (0% и 1,5% соответственно), нарушение речи (0% и 1,5% соответственно), парестезия (1,7% и 0% соответственно) и нарушение сознания (1,7% и 0% соответственно), что не имеет статистически значимых различий.

Для оценки органной дисфункции всем пациентам при развитии сепсиса были рассчитаны баллы по шкалам pSOFA, PELOD-2 и для оценки рисков неблагоприятного исхода – по шкале PRISM (табл. 3). Медиана количества баллов по шкале pSOFA в 1-й группе составила 10 (7–14), шкале PELOD – 9 (7–12), шкале PRISM – 12 (6–17), при этом медиана частоты возможного риска неблагоприятного исхода составила 9,1% (2,8%–22%), что было значительно больше, чем во 2-й группе: 3 (2–4), 4 (2–4), 4 (2–7) балла и 1,9% (1,3–3,4%) соответственно.

Проведен детальный анализ показателей общего и биохимического анализа крови, коагулограммы при поступлении пациентов в стационар (табл. 4). Анализ показал, что у пациентов 1-й группы регистрировались достоверно более низкие уровни лейкоцитов, гемоглобина,

Таблица 3

Результаты оценки органной дисфункции у пациентов с менингококковым сепсисом в группах

Table 3

Results of the assessment of organ dysfunction in patients with meningococcal sepsis in the groups

Наименование шкалы	Оценка в баллах		p
	1-я группа (n=51)	2-я группа (n=54)	
pSOFA, баллы	10 (7–14)	3 (2–4)	<0,0005
PELOD-2, баллы	9 (7–12)	4 (2–4)	<0,0005
PRISM, баллы	12 (6–17)	4 (2–7)	<0,0005
% летальности	9,1 (2,8–22)	1,9 (1,3–3,4)	<0,0005

Таблица 4

Значения показателей крови пациентов с менингококковым сепсисом, Me (P25-P75)

Table 4

Values of blood parameters in patients with meningococcal sepsis, Me (P 25–P75)

Параметр	При поступлении в стационар		p
	1-я группа	2-я группа	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,55 (4,25–15,1) n=56	16,4 (11,8–25,2) n=65	<0,0005
Гемоглобин, г/л	106 (90,5–118) n=56	119 (109–127) n=65	<0,0005
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	138 (61–217) n=56	212 (161–296) n=65	<0,0005
Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	1,34 (0,36–2,94) n=44	3,17 (1,4–4,99) n=56	0,002
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,15 (1,14–6,29) n=44	10,36 (6,35–16,89) n=56	<0,0005
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,01 (1,35–3,1) n=44	1,75 (1,19–3,19) n=56	>0,05
СОЭ, мм/ч	9 (4,5–15) n=56	14,5 (8–28) n=64	0,004
Белок, г/л	51,6 (45–57,3) n=54	62,7 (57,4–68,1) n=64	<0,0005
Мочевина, ммоль/л	5,7 (3,99–8,7) n=55	4,3 (3,4–6,1) n=65	0,005
Креатинин, мкмоль/л	50 (40–78,9) n=54	44 (38–55) n=63	0,05
Билирубин, мкмоль/л	9,6 (7,2–15,2) n=55	10,1 (7,9–17,3) n=60	>0,05
АСТ, Ед/л	42 (32–59) n=52	36,5 (30–47,3) n=60	>0,05
АЛТ, Ед/л	25,3 (16,3–36) n=54	36,5 (30–47,3) n=62	>0,05
ЛДГ, Ед/л	518,4 (380–675) n=30	545 (380–675) n=37	>0,05
КФК, Ед/л	122,6 (70–243) n=25	119,7 (75–207) n=35	>0,05
КК-МВ, Ед/л	32,4 (25–48,8) n=27	27 (22–39,5) n=33	>0,05
СРБ, мг/л	96,5 (66–135) n=50	120,1 (69,2–189) n=60	>0,05

Окончание таблицы 4

Прокальцитонин, нг/мл	34,2 (18,2–100) n=10	15,3 (9,9–23,2) n=11	0,04
Лактат, ммоль/л	4,9 (2,8–6,1) n=29	3,2 (1,95–4,1) n=36	0,007
АЧТВ, сек.	44,6 (33,9–57,4) n=38	35,7 (32–40) n=51	0,0008
Фибриноген А, г/л	2,7 (1,8–4,4) n=39	5,3 (3,99–6,2) n=51	<0,0005
МНО	2,1 (1,5–2,5) n=30	1,4 (1,2–1,7) n=44	>0,05
ПТИ	0,6 (0,4–0,69) n=51	0,7 (0,6–0,79) n=60	<0,0005

тромбоцитов, нейтрофилов и СОЭ, белка фибриногена А и ПТИ и более высокие уровни мочевины, креатинина, АЧТВ, лактата и прокальцитонина крови.

При оценке маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин) в динамике было установлено, что в 1-й группе наиболее высокие показатели СРБ и ПКТ определялись на 2–3-й день заболевания: при поступлении в стационар медиана (МКР 25–75, n) СРБ составила 96,5 мг/л, (66–135; n=50), на 2–3-и сутки – 162,8 мг/л (96–193; n=42), на 4–5-е сутки – 46 мг/л (20,5–96; n=41); ПКТ – 34,2 нг/мл (18,2–100; n=10), 120 нг/мл (53,1–200; n=9) и 8,8 нг/мл (5,2–91,2; n=13) соответственно. В группе пациентов без септического шока максимальные значения медианы установлены при поступлении в стационар: при поступлении в стационар медиана СРБ составила 120,1 мг/л (69,2–189; n=60), на 2–3-и сутки – 116,4 мг/л (56,5–165; n=28), на 4–5-е сутки – 15,8 мг/л (9,5–25; n=33), $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,2} = 0,03$, $p_{1,2} = 0,0001$ соответственно при сравнении с показателями 1-й группы; ПКТ – 15,3 нг/мл (9,9–23,2; n=11), 10,9 нг/мл (5,7–16,6; n=6) и 0,87 нг/мл (0,82–4,9; n=3) соответственно ($p_{1,2} = 0,04$, $p_{1,2} = 0,003$ и $p_{1,2} > 0,05$).

■ ВЫВОДЫ

1. В 69% случаев менингококкового сепсиса выявлены очаги инфекции в виде менингита, менингоэнцефалита, артрита, остеомиелита; в 31% случаев клинической формой патологического процесса была менингококкемия. Статистически значимых различий в структуре клинических форм течения заболевания в группах не выявлено. Однако в группе пациентов с сепсисом значимо чаще диагностировалась пневмония – 17,2% против 3,1%, $p = 0,008$, и наступал летальный исход (в 6,5% случаев в 1-й группе, во 2-й группе не зарегистрировано, $p = 0,002$).
2. У всех пациентов с менингококковым сепсисом с септическим шоком основными клиническими проявлениями болезни были: повышение температуры тела до фебрильных цифр с медианой лихорадки 39,25 °С (38,8–39,9 °С) и длительностью 4 дня (3–11) и сыпь, которая в большинстве случаев (88%) появлялась в первые сутки начала заболевания, имела геморрагический характер в 98,3% и распространялась по всему телу в 79,3% случаев. Практически у каждого третьего пациента (29,5%) отмечено формирование некрозов на коже.

3. При оценке органной дисфункции при помощи шкал рSOFA, PELOD-2 и PRISM в группе пациентов с шоком установлены значимо более высокие показатели.
4. У пациентов 1-й группы регистрировались достоверно более низкие уровни лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов и СОЭ, белка фибриногена А и ПТИ и более высокие уровни мочевины, креатинина, АЧТВ, лактата и прокальцитонина крови. При оценке маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин) в динамике было установлено, что в 1-й группе наиболее высокие показатели СРБ и ПКТ определялись на 2–3-й день заболевания, а в группе пациентов без септического шока – при поступлении в стационар.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daminov T., Tujchiev L., Tadzhiyeva N. Clinical and epidemiological features of meningococcal infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*; 2020; 1: DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48-54>. (in Russian).
2. Koroleva I., Beloshickij G., Koroleva M. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases*; 2021: DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.1.6-11>. (in Russian).
3. Skripchenko N., Vil'nic A. *Meningococcal infection in children. Guide for doctors*. Saint Petersburg: Tactician-Studio; 2015: 840 p. (in Russian).
4. Borrow R., Caugant D.A., Ceyhan M. Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *J. Infect*; 2017; 75(1).
5. Lisa Striffler, Shaun K. Morris, Vica Dang. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*; 2016; 5(4): 417–430.

Подана/Submitted: 07.10.2021

Принята/Accepted: 15.12.2021

Контакты/Contacts: lgikaa@mail.ru