

# МЕНИНГОКОККЕМИЯ У ДЕТЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИСХОД

О.В. Самодова, Е.А. Кригер, Л.В. Титова, А.В. Богданова

ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, Архангельск

**Введение.** Менингококковая инфекция характеризуется тяжестью и непредсказуемостью течения, высоким риском летального исхода. Актуальность этой инфекции для Архангельской области определяется более высокими, чем в Российской Федерации показателями заболеваемости и летальности. Наиболее высокие показатели летальности от менингококковой инфекцией регистрируются у детей раннего возраста с преобладанием у них менингококкемии (менингококкового сепсиса).

**Целью** исследования было определение факторов, влияющих на исход менингококковой инфекции у детей.

**Методы.** В ретроспективное когортное исследование были включены 90 случаев генерализованной менингококковой инфекции в форме менингококкемии у детей за период с 1991 по 2013 год. Выявление факторов, определяющих исход заболевания, осуществлялось с использованием регрессионного анализа Кокса. Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения интенсивности рисков (Hazard ratio, HR).

**Результаты.** Все случаи летальных исходов были зарегистрированы в первые три дня от начала заболевания. Досуточная летальность составила 92,0%, 95% ДИ 78,7-97,2. Факторами, определяющими исход болезни, были: наличие септического шока, HR 11,9, 95% ДИ 1,6-89,2, и нейтропении, HR 1,6, 95% ДИ 1,2-2,1. Ранний возраст ребёнка (младше года), HR 1,0, 95% ДИ 0,5-2,1, и введение глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе, HR 1,2, 95% ДИ 0,6-2,4, значимого влияния на исход заболевания не оказывали.

**Выводы.** При менингококкемии у детей установлена зависимость исхода заболевания от наличия септического шока и нейтропении. Одной из важных задач оптимизации лечения и улучшения прогноза заболевания у пациентов с менингококкемией является обучение специалистов первичного звена вопросам оказания неотложной помощи пациентам с септическим шоком менингококковой этиологии.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, летальный исход, анализ выживаемости

Введение. Менингококковая инфекция – острая инфекционная болезнь, проявлений – от бессимптомного бактерионосительства до менингококкемии (сепсиса) и менингита. По данным многолетних наблюдений заболеваемость детей Архангельской области генерализованными формами менингококковой инфекции превышает аналогичные показатели в Российской Федерации (РФ). В 2012 году в регионе было зарегистрировано 19 случаев менингококковой инфекции, из них 16 составили генерализованные формы, показатель заболеваемости генерализованными формами у детей до 14 лет составил 6,9 на 100 000 детского населения. В тоже время в РФ этот показатель был 4,4 на 100 000 детского населения. В 2013 году показатели заболеваемости в Архангельской области и РФ составили 4,23 и 3,5 соответственно. Несмотря на спорадический характер, эта инфекция характеризуется высоким риском летальных исходов. Доля клинических случаев, закончившихся летальным исходом, в Архангельске варьировала от 12,0 до 23,0% за многолетний период мониторинга. Наиболее высокие показатели летальности регистрируются у детей раннего возраста с преобладанием у них менингококкемии. В связи с этим целью настоящего исследования была оценка факторов, определяющих исход заболевания у детей с менингококкемией.

Методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 90 случаев менингококкемии у детей Архангельской области (35 девочек и 55 мальчиков) за период с 1991 по 2013 год. К исследуемой группе отнесены 37 умерших от менингококковой инфекции детей, к группе сравнения - 53 ребенка, у которых заболевание закончилось выздоровлением. Информация о пациентах собиралась на основании медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), рецензий на медицинские документы умерших больных, историй развития ребенка (форма № 112/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04), протоколов патологоанатомического исследования. Диагноз менингококкемии был подтвержден результатами бактериологического или бактериоскопического исследования, в 37 случаях поставлен на основании клинических данных при наличии характерной геморрагической сыпи и исключении других заболеваний.

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона. Нормальность распределения

количественных данных определялась по критерию Колмогорова – Смирнова. С учётом того, что данные не подчинялись закону нормального распределения, способом их представления выбрана медиана. Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна – Уитни. Выявление факторов, определяющих исход заболевания, осуществлялось с использованием регрессионного анализа Кокса. В качестве предикторов в регрессионную модель были включены факторы, влияющие на исход болезни согласно литературным данным: возраст, наличие септического шока, нейтропении, применение глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе [4-7]. Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения интенсивности рисков (Hazard ratio, HR). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

Результаты. Возраст пациентов варьировал от 1,5 месяцев до 17 лет, средний возраст составил 1 год 2 месяца. В группе умерших дети младше 1 года составили 55,3%, среди выздоровевших – 32,1%,  $\chi^2_{(1)}=4.9$ ,  $p=0.027$ . Все случаи летальных исходов были зарегистрированы в первые три дня от начала заболевания. Досуточная летальность составила 92,0%, 95% ДИ 78,7-97,2.

При направлении в стационар менингококкемия была диагностирована у 37 из 90 детей, 41,1%. Доля правильных диагнозов в группе умерших составила 27,0% и была ниже, чем в группе выздоровевших – 50,9%,  $\chi^2_{(1)}=5.15$ ,  $p=0.023$ . Значимых различий в сроках госпитализации в стационар между группой умерших и выздоровевших не выявлено,  $U=830$ ;  $Z=-1.35$ ;  $p=0.18$ .

Септический шок диагностирован только у 8,9% детей на догоспитальном этапе, несмотря на наличие клинических симптомов шока, описанных в медицинских документах. На момент госпитализации симптомы шока наблюдались у 71,0% умерших и у 26,4% выздоровевших,  $\chi^2_{(1)}=17.8$ ,  $p<0.001$ . У пациентов с менингококкемией чаще развивался декомпенсированный септический шок, чем при других формах болезни,  $\chi^2_{(2)}=30.33$ ,  $p<0.001$ . Нейтропения имела место у 12 из 90 пациентов (13.3%). В группе выживших она была зарегистрирована у 3.8% детей, в группе умерших – в 27% случаев,  $\chi^2_{(1)}=10.2$ ,  $p=0.001$ . Глюкокортикостероиды на догоспитальном этапе вводились 60,5% умерших и 20,7% выздоровевших детей,  $\chi^2_{(1)}=14.9$ ,  $p<0.001$ .

С помощью регрессионного анализа Кокса проведена оценка влияния на исход заболевания каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных предикторов. Согласно результатам факторами, определяющими исход,

были наличие септического шока и нейтропении. Возраст ребёнка и введение глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе значимого влияния на исход заболевания не оказывали (таб.).

Таблица.

Оценка влияния на исход менингококковой инфекции возраста, септического шока, лейкопении, применения глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе

Предикторы	Грубое отношение интенсивности рисков, 95% ДИ	Скорректированное отношение интенсивности рисков, 95% ДИ
Возраст		
< 1 года	Группа сравнения	Группа сравнения
> 1 года	0,6 (0,3-1,1)	1,0 (0,5-2,1)
Наличие септического шока		
да	19,7 (2,7 -144,1)	11,9 (1,6-89,2)
нет	Группа сравнения	Группа сравнения
Наличие нейтропении		
да	1,8 (1,4-2,4)	1,6 (1,2-2,1)
нет	Группа сравнения	Группа сравнения
Использование глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе		
да	0,9 (0,5-1,8)	1,2 (0,6-2,4)
нет	Группа сравнения	Группа сравнения

Обсуждение результатов.

Изучение 90 случаев менингококкемии у детей Архангельской области за 1991-2013 гг. показало, что наиболее значимыми факторами, связанными с летальным исходом болезни, были наличие септического шока в сочетании с нейтропенией.

Сроки возникновения летального исхода, который имел место у 92% умерших детей в первые сутки, сопоставимы с результатами наблюдений Феклисовой Л.В., которая отмечает, что за период с 1996 по 2003 год летальные исходы от менингококкемии у детей Московской области в 85,7% случаев возникали в первые сутки поступления в стационар, а в 2003 году – в 100% случаев [2]. Эти данные подтверждают особую остроту течения инфекции, необходимость своевременной и адекватной помощи больным с менингококковой инфекцией [1].

По результатам нашего исследования возраст не оказывал значимого влияния на исход заболевания. Однако большинство работ, посвященных изучению риска летальных исходов при менингококковой инфекции, определяют возраст как значимый фактор [4-6]. Возможной причиной отсутствия возрастных различий в нашем исследовании является недостаточный объем выборки. Менингококцемия часто сопровождается развитием септического шока, который увеличивает риск летального исхода. Однако задача своевременной диагностики септического шока пока далека от разрешения. Нами выявлена гиподиагностика шока на догоспитальном этапе, которая отсрочила начало интенсивного лечения, основой которого является проведение инфузионной терапии [3]. Введение глюкокортикостероидов (внутримышечно или внутривенно) не оказывало значимого влияния на исход заболевания.

Таким образом, при менингококкемии у детей установлена зависимость исхода заболевания от наличия септического шока и нейтропении. Одной из важных задач оптимизации лечения и улучшения прогноза заболевания у пациентов с менингококкемией является обучение специалистов первичного звена вопросам оказания неотложной помощи пациентам с септическим шоком менингококковой этиологии.

#### Литература

1. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Шевченко К.О., Вильниц А.А., Карасев В.В. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. №5. С.31-34.
2. Феклисова Л.В. Многолетнее наблюдение за показателями заболеваемости и летальности при менингококковой инфекции у детей Московской области // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2, № 3. С.68-71.
3. Cloke A., Glennie L., Haines C.. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, London; 2010: 271.
4. Darton T., Guiver M., Naylor S.. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load // Clin Infect Dis. 2009. № 48. P. 587–594.
5. Lai I., Chen K., Huang C. Meningococcal Disease in Taiwan 1996-2001: Epidemiology and Risk Factors for Death // Epidemiology Bulletin. 2008. № 24. P. 461-475.

6. *Lodder M.C., Schildkamp R.L., Bijlmer H.A., Dankert J., Kuiki D.J., Scholtens R. J. P.M.*. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients // *J Med Microbiol.* 1996. № 45. P. 16-20.
7. *Thorburn K., Baines P., Thomson A., Hart C.A.* Mortality in severe meningococcal disease // *Arch Dis Child.* 2001. № 85. P. 382–385.

#### References

1. *Skripchenko N.V., Egorova E.S., Shevchenko K.O., Vil'nic A.A., Karasev V.V.* Analiz i uroki letal'nyh ishodov meningokokkovoj infekcii u detej // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2009. №5. S.31-34.
2. *Feklisova L.V.* Mnogoletnee nabljudenie za pokazateljami zaboлеваemosti i letal'nosti pri meningokokkovoj infekcii u detej Moskovskoj oblasti // *Infekcionnye bolezni.* 2004. T. 2, № 3. S.68-71.
3. *Cloke A., Glennie L., Haines C.*. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, London; 2010: 271.
4. *Darton T., Guiver M., Naylor S.*. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load // *Clin Infect Dis.* 2009. № 48. P. 587–594.
5. *Lai I., Chen K., Huang C.* Meningococcal Disease in Taiwan 1996-2001: Epidemiology and Risk Factors for Death // *Epidemiology Bulletin.* 2008. № 24. P. 461-475.
6. *Lodder M.C., Schildkamp R.L., Bijlmer H.A., Dankert J., Kuiki D.J., Scholtens R. J. P.M.*. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients // *J Med Microbiol.* 1996. № 45. P. 16-20.
7. *Thorburn K., Baines P., Thomson A., Hart C.A.* Mortality in severe meningococcal disease // *Arch Dis Child.* 2001. № 85. P. 382–385.

Meningococemia in children: factors influencing outcome

Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V., Bogdanova A.V.  
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Systemic meningococcal infection requires prompt and adequate medical care. It is considered as unpredictable disease due to extreme severity of a patient's condition and high risk for fatal outcome. The study aimed to investigate factors influencing outcome in children with meningococemia. Cox regression analysis was applied to estimate the effect of age, septic shock, neutropenia, and the use of glucocorticoids on pre-admission stage on the risk of fatal outcome. Retrospective cohort includes all cases of meningococemia in children arose in Arkhangelsk region in 1991-2013. Altogether, 90 children (35 girls & 55 boys) with meningococemia were enrolled to the study. All death cases occurred during first three days of illness. Median age was 1 year 2 months. Age younger than 1 year was not associated with fatal outcome, HR 1,0, 95% CI 0,5-2,1. The factors influencing outcome were septic shock, HR 11,9, 95% CI 1,6-89,2, and neutropenia, HR 1,6, 95% CI 1,2-2,1.

Rapid diagnosis and management of septic shock is critical for successful treatment. The usage of intramuscular or intravenous injection of glucocorticoids on pre-admission stage according to the common recommendations did not improve the outcome, HR 1,2, 95% CI 0,6-2,4.

Key words: meningococcal infection, children, survival analysis, fatal outcome

Самодова Ольга Викторовна – заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет (Архангельск), доктор медицинских наук, +79115630065, ovsamodova@mail.ru

Кригер Екатерина Анатольевна – ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет (Архангельск), кандидат медицинских наук, kate-krieger@mail.ru

Титова Лариса Владимировна – профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет (Архангельск), доктор медицинских наук

Богданова Александра Васильевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет (Архангельск)