

Ю.В. Лобзин^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,3}, К.В. Маркова¹, Е.Ю. Горелик¹, А.А. Вильниц^{1,3},
Н.Ф. Пульман¹, С.В. Сидоренко¹, М.В. Иванова³, Ю.Е. Константинова¹

СЕМЕЙНЫЕ СЛУЧАИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *NEISSERIA MENINGITIDIS* СЕРОГРУППЫ W

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, РФ



Менингококковая инфекция (МИ) является актуальнейшей проблемой педиатрии в связи с повсеместным распространением, сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости и тяжелым течением с высокой летальностью, достигающей 40–80% при отдельных формах. В последние годы наблюдается изменение серогруппового пейзажа МИ, в частности, рост заболеваемости МИ серогрупп W и Y, отличающихся полиморфизмом клинических проявлений. В статье представлены два клинических наблюдения семейных случаев заболевания МИ у детей, вызванных *Neisseria meningitidis* серогруппы W сиквенс-тип ST-11 (клональный комплекс cc11), отличающейся высокой вирулентностью и летальностью.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, *Neisseria meningitidis* серогруппы W, менингит, дети.

Цит.: Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, Н.Ф. Пульман, С.В. Сидоренко, М.В. Иванова, Ю.Е. Константинова. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 242–245.

Yu. V. Lobzin^{1,2}, N. V. Skripchenko^{1,3}, K. V. Markova¹, E. Yu. Gorelik¹, A. A. Vilnits^{1,3},
N. F. Pulman¹, S. V. Sidorenko¹, M. V. Ivanova³, Yu. E. Konstantinova¹

FAMILY CASES OF MENINGOCOCCAL INFECTION CAUSED BY *NEISSERIA MENINGITIDIS* OF SEROGROUP W

¹Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases;
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Meningococcal infection (MI) is the most urgent problem of pediatrics due to the ubiquitous spread, persistent high incidence and severe course with high mortality, reaching 40–80% in certain forms. In recent years, there was a change in MI serogroup landscape, in particular, an increase in MI incidence of serogroups W and Y, characterized by polymorphism of clinical manifestations. The article presents two clinical observations of familial cases of MI in children caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W sequence type ST11 (clonal complex of CC11), characterized by high virulence and mortality.

Keywords: meningococcal infection, *Neisseria meningitidis* of serogroup W, meningitis, children.

Контактная информация:

Лобзин Юрий Владимирович – акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней
Адрес: Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9
Тел.: (812) 234-60-04, E-mail: niidi@niidi.ru
Статья поступила 21.12.18, принята к печати 21.01.19.

Contact Information:

Lobzin Yuriy Vladimirovich – academician of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, MD., prof., Director of Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases
Address: Russia, 197022 St. Petersburg, Prof. Popova str., 9
Tel.: (812) 234-60-04, E-mail: niidi@niidi.ru
Received on Dec. 21, 2018, submitted for publication on Jan. 21, 2019.

Quote: Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, K.V. Markova, E.Yu. Gorelik, A.A. Vilnits, N.F. Pulman, S.V. Sidorenko, M.V. Ivanova, Yu.E. Konstantinova. Family cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* of serogroup W. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 242–245.

Актуальность проблемы менингококковой инфекции (МИ) обусловлена высокой эпидемиологической и социальной значимостью, широким диапазоном клинических проявлений и тяжелым течением с высокой частотой (10–20%) инвалидизации после перенесенного заболевания (глухота, умственная неполноценность, потеря конечностей и др.) и сохраняющейся летальностью, составившей в целом в 2017 г. 15,6% и достигающей, в случае развития септического шока, 40–80% [1–5].

Несмотря на наблюдающееся снижение заболеваемости МИ в Российской Федерации в последние 10 лет, в 2017 г. зарегистрирован существенный ее подъем, составивший 0,58 на 100 тыс населения (рост 16% по отношению к 2016 г.). При этом более половины всех случаев заболевания МИ приходится на детскую популяцию с максимальными показателями у детей раннего возраста (7,14/100 тыс у детей первого года жизни и 4,93/100 тыс у детей 1–2 лет). Для МИ характерна определенная цикличность эпидемических подъемов заболеваемости, согласно которой очередной подъем ожидается с 2020 г. [6, 7].

В последние годы, как в целом по РФ, так и в отдельных регионах наблюдается изменение серогруппового пейзажа МИ, в частности, рост числа случаев заболеваний, вызываемых относительно новыми штаммами W и Y. Так, в 2017 г. доля заболеваний, вызванных *Neisseria meningitidis* серогруппы W, составила 6% (на 2% выше, чем в 2016 г.), при этом рост заболеваемости МИ данным штаммом возрос более чем на 30% [7–10]. Данный серотип характеризуется как фенотипической, так и антигенной гетерогенностью, высокой заболеваемостью и тяжелым течением заболеваний [2, 11–14].

Типировать возбудителя и определить его вирулентность позволяет метод полногеномного секвенирования, позволяющий определить сиквенс-тип микробов, применяемый в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Также данная методика позволяет оценивать резистентность микроорганизма, что крайне важно в условиях возрастающей антибиотикорезистентности *Neisseria meningitidis* [15].

В настоящей статье представлены два клинических наблюдения семейных случаев заболеваний МИ у детей, вызванных *N. meningitidis* серогруппы W сиквенс-тип ST-11 (клональный комплекс cc11), отличающийся высокой вирулентностью и тяжестью течения.

Клиническое наблюдение № 1

Два мальчика-близнеца 7 лет поступили в приемное отделение ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 2 июня 2017 г. на 2-е сутки заболевания с направительным диагнозом: ОРВИ с менингеальными явлениями с жалобами на лихорадку, нарастающую вялость, отказ от еды.

Дети из семейного контакта по ОРВИ. За несколько дней до заболевания мальчиков у мамы отмечались катаральные явления, повышение температуры тела до 38 °С. Оба ребенка заболели остро в течение одних суток с интервалом в 10 ч. Заболевание у обоих началось с повышения температуры тела до 38,5–39 °С,

выраженной вялости, однократной рвоты. Получали жаропонижающие препараты с кратковременным эффектом. На 2-е сутки на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки выросли вялость, сонливость, выраженная головная боль, дети плохо вступали в контакт, отказывались от еды. Прогрессивное ухудшение состояния послужило основанием для экстренной госпитализации в клинику ДНКЦИБ.

Из анамнеза жизни известно, что дети от II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, II родов на 35-й неделе гестации. Первый ребенок (мальчик А.) здоров. Второй ребенок (мальчик Б.) родился с патологией дыхательной системы, в связи с чем более 3 недель находился на ИВЛ. Мальчик Б. находится на диспансерном учете у нефролога после перенесенного в 2015 г. гломерулонефрита с нефротическим синдромом (на момент описываемого заболевания почечная патология – вне обострения), в плановом порядке получает глюкокортикостероидную терапию.

При поступлении состояние тяжелое за счет явлений отека головного мозга (ОГМ), сознание на уровне 8–9 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) (сопор). Температура тела 35,8 °С, гипотермия дистальных отделов конечностей. Кожные покровы бледные. В соматическом статусе отмечались симптомы недостаточности со стороны сердечно-сосудистой (артериальная гипотония, эпизоды брадикардии), мочевыделительной (снижение темпа диуреза) и свертывающей (ДВС) систем. В неврологическом статусе резко положительные (++++) менингеальные симптомы, диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия. У ребенка А. отмечалась преходящая анизокория, при транспортировке в отделение реанимации развились тонические судороги продолжительностью до 3 мин.

При параклиническом обследовании у обоих пациентов лабораторные признаки выраженной воспалительной реакции в виде лейкоцитоза $15,1–18,3 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм, увеличения СОЭ, повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) до 207 и 190 мг/л, положительного прокальцитонинового теста (ПКТ 45,48 и 47,73 нг/мл).

На основании клинико-лабораторных данных с поступления у обоих детей было заподозрено течение генерализованной бактериальной инфекции, гнойного менингита, осложненной развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с доминированием симптомов церебральной недостаточности, внутречерпной гипертензии, ОГМ. С учетом прогрессирующего ОГМ дети были медикаментозно седатированы, переведены на ИВЛ (продолжительность ИВЛ составила 7 и 5 суток соответственно). Начата комплексная этиопатогенетическая терапия: инфузионная – глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности и патологических потерь с дотацией по электролитам, антибактериальная (цефтриаксон 100 мг/кг), глюкокортикоидная (дексазон 0,6 мг/кг/сут), нейрометаболическая (цитофлаин 10 мл/сут), иммунозаместительная (имбиоглобулин 4 мл/кг), дегидратационная (маннитол 0,8 г/кг) терапия.

После стабилизации состояния на 2-й день госпитализации проведена диагностическая спинномозговая пункция, верифицирован бактериальный гнойный менингит: в ликворограмме у пациента А. плеоцитоз 3157 кл/мкл, белок 0,85 г/л; у пациента Б. плеоцитоз 13 663 кл/мкл, белок 0,67 г/л. Клеточный состав более чем на 95% представлен нейтрофильными лейкоцитами. Микроскопически в мазках в обоих случаях обнаружены грамтрицательные диплококки, морфологически схожие с менингококками. Методом ПЦР в крови и ликворе обнаружена ДНК *Neisseria meningitidis*; в реакции агглютинации в латексе подтверждено наличие *Neisseria meningitidis* серогруппы W. При проведении секвенирования по Сэнгеру был выделен 11 сиквенс-тип менингококка.

С учетом бактериологических данных был установлен окончательный диагноз: генерализованная форма менингококковая инфекции, менингит, вызванный *Neisseria meningitidis* серогруппы W, 11 сиквенс-тип. Осложнение: Синдром полиорганной недостаточности. Острая церебральная недостаточность (отек головного мозга). Острый симптоматический судорожный приступ (ребенок А.).

Пациенту А. в связи с наличием транзиторной очаговой неврологической симптоматики, переходящей анизокории, асимметрии мышечного тонуса и сухожильных рефлексов на 7-й день болезни была проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, при которой выявлены гиподенсные зоны в левых теменной и височной долях со снижением плотности до 18–22 ЕдХ, расцененные как пост-ишемические изменения.

В последующем течение заболевания осложнилось присоединением вторичной инфекции: у ребенка А. в форме активации грибковой флоры (высев *Candida albicans* в ротоглотке), у ребенка Б. – герпесвирусной инфекции (в крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВЭБ, вируса герпеса 6-го типа), сопровождавшейся длительной фебрильной лихорадкой. В связи с этим к терапии у ребенка А. были добавлен антимикотик (флуконазол 10 мг/кг/сут внутривенно), мальчик Б. получил курс противовирусных средств (ацикловир 15 мг/кг 3 раза в сутки № 5, затем Виферон-2 по 500 000 МЕ 2 раза в сутки).

На фоне проводимой терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде купирования инфекционной, общеозговой и менингеальной симптоматики. При контрольной спинномозговой пункции на 13-е (ребенок А.) и 10-е (ребенок Б.) сутки терапии констатирована санация цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Оба ребенка выписаны на 22-е сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным выздоровлением.

При бактериологическом обследовании лиц, контактировавших с детьми, у матери из носоглоточной слизи была высеяна *Neisseria meningitidis*, что позволяет предположить, что именно она, перенося локализованную форму МИ (назофарингит), явилась источником менингококков, вызвавших генерализованное заболевание у близнецов.

Клиническое наблюдение № 2

Двое детей (брат и сестра) 3 лет поступили в приемный покой ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 14 апреля 2018 г. на 5-е сутки заболевания с направитель-

ным диагнозом: ОРВИ с менингеальными явлениями, менингоэнцефалит?, с жалобами на длительную лихорадку, катаральные симптомы, вялость, нарушение походки (у мальчика).

Анамнез жизни: известно, что дети из двойни от IV беременности, II родов. Со слов матери течение беременности физиологическое, роды на 35-й неделе путем кесарева сечения. Масса тела близнецов при рождении 2500 и 2300 г. Материально-бытовые условия неудовлетворительные, воспитываются в социально неблагополучной семье.

Из анамнеза заболевания известно, что дети заболели практически одновременно 10 апреля с резкого подъема температуры тела до 39–40 °С, повторной рвоты, скудных катаральных симптомов. На 2-й день болезни у мальчика появились высыпания на верхних и нижних конечностях, которые угасли в течение суток. На 3-й день болезни усилились вялость, снижение аппетита; на 4-й день болезни мальчик стал жаловаться на боли в ногах, появилась очаговая неврологическая симптоматика (косоглазие, нарушение походки). Родители вызвали «скорую медицинскую службу», однако от госпитализации отказались. На 5-й день болезни в связи с нарастающей вялостью, отказом от еды дети были госпитализированы в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении в приемное отделение состояние пациентов тяжелое. Лихорадка до фебрильных цифр. Симптомы интоксикации – вялость, гиподинамия, снижение аппетита. Лимфаденопатия. Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе у мальчика нарушение сознания до 12 баллов по ШКГ. У обоих детей отмечались резко положительные менингеальные симптомы и двустороннее сходящееся косоглазие.

В гемограмме у мальчика анемия легкой степени (Hb 96 г/л), лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9$ /л, со сдвигом лейкоцитарной формулы до палочкоядерных форм (17%), увеличение СОЭ до 60 мм/ч. У девочки выраженный лейкоцитоз до $21,9 \cdot 10^9$ /л с нейтрофилизом (90%). В биохимическом анализе крови повышены уровни СРБ до 301 и 247 мг/л и ПКТ до 46,21 и 23,51 нг/мл.

По совокупности данных, с поступления в клинику у обоих детей было заподозрено течение генерализованной бактериальной инфекции, гнойного менингита. Тяжесть состояния обусловлена выраженной системной воспалительной реакцией, субкомпенсированной церебральной недостаточностью, синдромом внутричерепной гипертензии с признаками ОГМ (у мальчика). С поступления проводилась инфузионная, антибактериальная (лендацин 100 мг/кг/сут, ванкомицин 60 мг/кг/сут), гормональная (дексазон 0,8 (0,5) мг/кг/сут), иммунокорректирующая (Виферон 150 000 МЕ, имбиоглобулин 0,2 мг/кг/сут), нейротаблическая (цитофлавин 0,6 мл/кг/сут) терапия.

На 2-й день наблюдения на фоне терапии у девочки отмечалось нарастание неврологической симптоматики в виде дизартрии, сходящегося косоглазия, левостороннего птоза (с последующим регрессом данных признаков в течение 2 суток). У мальчика регресс очаговой неврологической симптоматики отмечался на 3-й день госпитализации.

На 3-и сутки после стабилизации состояния проведена диагностическая спинномозговая пункция,

выявлен смешанный плеоцитоз (у мальчика – 104 кл/мкл, у девочки – 307 кл/мкл), повышенный уровень белка (0,53 и 0,75 г/л).

При этиологической диагностике методом ПЦР в крови и ликворе обнаружена ДНК менингококка. При бактериологическом обследовании получен высеив из крови и ликвора менингококка серогруппы W. Таким образом, сформулирован окончательный диагноз: основной клинический: Генерализованная форма менингококковой инфекции, бактериальный гнойный менингит, вызванный *Neisseria meningitidis* серогруппы W. На фоне проводимой терапии получена отчетливая положительная динамика, дети выписаны на 20-е сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным выздоровлением. Источник инфицирования детей в данном случае установлен не был.

Заключение










Приведенные клинические наблюдения свидетельствуют, что МИ, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы W, наряду с типичным острым началом, как в первом описанном случае, может развиваться и подостро, с нарастанием симптоматики в течение 4–5 дней. Обращает внимание, что ведущий клинический симптом МИ – геморрагическая сыпь в приведенных наблюдениях отсутствовала либо была скудной и исчезала в течение 1-х суток. Данные особенности, бесспорно, затрудняют диагностику заболевания и должны учитываться педиатрами и инфекционистами. Во всех 4 наблюдениях МИ у детей имело место развитие менингита. Отличительной особенностью явилось наличие у 3 из 4 пациентов очаговой неврологической симптоматики, что не является характерным для менингококковых менингитов, вызванных наиболее распространенными штаммами возбудителя, и может быть связано как с развитием церебральных васкулитов, так и с наличием бактериального

менингоэнцефалита. Отягощенный антенатальный анамнез (угроза прерывания беременности, многоплодная беременность, недоношенность, задержка внутриутробного развития), поздняя госпитализация, связанная с необращением родителей и их отказом от госпитализации в случае 3-летних близнецов, вероятно, также способствовали развитию интракраниальных осложнений.

Приведенные клинические случаи иллюстрируют тяжелое течение МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W (st 11), с развитием бактериальных менингитов и менингоэнцефалитов. Несомненно, данные наблюдения не позволяют делать обобщающих выводов о течении и характерных клинико-лабораторных проявлениях МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, однако подчеркивают актуальность ее дальнейшего изучения и экстраполяции выявленных особенностей на более широкую выборку пациентов.

Ожидающийся в 2020-е годы подъем МИ с вероятным высоким удельным весом заболеваний, вызванных новыми высоковирулентными и контагиозными штаммами W, примером чему служат описанные клинические наблюдения, подчеркивает актуальность проведения вакцинации детей, особенно находящихся в группе риска, с использованием современной четырехвалентной (A, C, W, Y) конъюгированной вакцины.

Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.

Lobzin Yu.V.  0000-0002-6934-2223
 Skripchenko N.V.  0000-0001-8927-3176
 Markova K.V.  0000-0001-8652-8997
 Gorelik E.Yu.  0000-0002-3130-1717
 Vilnits A.A.  0000-0001-7965-7002
 Pulman N.F.  0000-0003-1067-559X
 Sidorenko S.V.  0000-0003-3550-7875
 Ivanova M.V.  0000-0002-5915-5651
 Konstantinova Yu.E.  0000-0002-0422-2060

Литература

1. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., ред. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. СПб.: Изд-во «Тактик-Студио», 2015: 840.
2. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc. Health*. 2016; 59 (2) (Suppl.): S3–S11.
3. Карев В.Е., Скрипченко Н.В., Иващенко И.А., Алексеева Л.А., Восканьянц А.Н. Возможности иммуноцитохимического фенотипирования клеток цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей. *Журнал инфектологии*. 2013; 5 (4): 61–64.
4. Фридман И.В., Харит С.М. Профилактика менингококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2017; 4: 16–18.
5. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 4: 9–22.
6. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2015; 1: 27–28.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018: 268 с. URL: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf (дата обращения 01.12.2018 г.).
8. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга. *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (1): 19–25.
9. Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Матюнина Н.В., Средняков К.В. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135. *Детские инфекции*. 2016; 4: 57–60.
10. Матюнина Н.В., Матюнина С.В., Платонов А.Е., Шупулина О.Ю., Нагибина М.В., Венгерс Ю.Я. Молекулярно-биологический мониторинг *N. meningitidis* на территории Москвы с 2011 по 2015 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 2: 4–9.
11. Королева М.А., Миронов К.О., Королева И.С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2018; 3: 16–23.
12. Kong Y, Ma JH, Warren K, Tsang RS, Low DE, Jamieson FB, Alexander DC, Hao W. Homologous recombination drives both sequence diversity and gene content variation in *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol. Evol.* 2013; 5 (9): 1611–1627.
13. Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hyper virulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016; 34: 1515–1523.
14. Jo YM, Bae S, Kang Y. Cluster of Serogroup W-135 Meningococcal Disease in 3 Military Recruits. *Journal of Korean Medical Science*. 2015; 30 (5): 662–665.
15. Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 5 (96): 87–97.