

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД

О.В. Самодова, Е.А. Кригер, Л.В. Титова, О.Ю. Леонтьева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Meningococcal infection in children: factors influencing outcome

O.V. Samodova, E.A. Krieger, L.V. Titova, O.Yu. Leonteva

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Генерализованные формы менингококковой инфекции отличаются высоким риском развития осложнений и летальных исходов. В Российской Федерации (РФ) в 2016 г. менингококковая инфекция заняла второе место (25%) после внебольничных пневмоний в структуре причин смерти детей от инфекционных заболеваний. Обязательная вакцинация против менингококковой инфекции не регламентирована, а охват иммунизацией по эпидемическим показаниям недостаточный. В первые 6–8 ч симптомы этой инфекции неспецифические, поэтому клиническая диагностика инфекции на догоспитальном этапе представляет сложность.

Цель: анализ причин диагностических ошибок при оказании медицинской помощи пациентам с менингококковой инфекцией и оценка факторов, влияющих на исход болезни.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей, проживающих в Архангельской области (46 умерших от менингококковой инфекции детей и 67 пациентов, у которых заболевание закончилось выздоровлением). Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, использовали регрессионный анализ Кокса.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 11 месяцев. Клинические формы были представлены менингитом в 13,3% случаев, менингококцемией – в 40,7% случаев, смешанной формой – у 46% детей. При направлении в стационар менингококковая инфекция была диагностирована в 36,9% случаев. Главными причинами ошибок диагностики менингококковой инфекции были – отсутствие опыта у врачей первичного звена и неспецифичность симптоматики в первые часы болезни, а факторами, влияющими на исход, – возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации.

Заключение. Для решения проблемы менингококковой инфекции необходимо: соблюдение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе и в стационаре; оптимизация образовательного процесса для профилактики ошибок диагностики. Наиболее эффективным способом предотвращения летальности от менингококковой инфекции является специфическая профилактика.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, исходы, вакцинация.

Abstract

Generalized forms of meningococcal infection are characterized by high risk of complication and fatal outcomes. In Russian Federation, 2016, meningococcal infection was the second most common cause of pediatric deaths (25%) due to infectious diseases after community associated-pneumonia. Mandatory vaccination against meningococcal infection is not regulated, and immunization coverage according to epidemic indications is insufficient. During first 6–8 hours of illness clinical signs of this infection may be non-specific, because of that it is difficult to make correct diagnosis at outpatient department.

Aim of the study was to analyze mistakes of diagnostics of meningococcal infection and to assess factors influencing the disease outcome.

Material and methods. Retrospective cohort study was performed including 113 pediatric cases of generalized meningococcal infection occurred in Arkhangelsk region (46 cases with fatal outcome and 67 patients, who recovered). Factors influencing the outcome were recognized using Cox regression.

Results. Median age of patients was 11 months. Clinical forms were meningitis (13,3%), meningococemia (40,7%), mixed form (46%). The diagnosis of meningococcal infection was made at outpatient department in 36,9% of cases. The main causes of diagnostic mistakes were the lack of experience among primary care physicians and non-specific symptoms during the first hours of the disease. Age younger 2 years, septic shock and time between onset of the diseases and admission to the hospital were associated with fatal outcome.

Conclusion. To manage meningococcal disease we need to have good compliance with clinical guidelines for outpatient departments and hospitals; to optimize medical students education for prevention of diagnostic mistakes. Vaccination is the most effective method of prevention of deaths associated with meningococcal infection.

Key words: meningococcal infection, children, outcomes, vaccination.

Введение

Менингококковая инфекция занимает особое положение среди других заболеваний, отличаясь неожиданностью возникновения, возможностью фульминантного течения, высоким риском летального исхода [1].

Менингококковая инфекция остается проблемой не только развивающихся, но и развитых стран, где она, несмотря на спорадический характер заболеваемости, лидирует среди причин смерти детей от инфекционных заболеваний с уровнем летальности 10–15%, а при фульминантной менингококцемии — до 50% [2–4].

В Российской Федерации (РФ) в 2016 г. менингококковая инфекция заняла второе место (25%) после внебольничных пневмоний в структуре причин смерти детей от инфекционных заболеваний, вероятно, ввиду отсутствия обязательной вакцинации и недостаточного охвата иммунизацией по эпидемическим показаниям [5]. Хотя вакцинация против менингококковой инфекции в РФ не входит в Национальный календарь прививок, 75,6% родителей считают важным привить ребенка от этого заболевания [6].

В странах, где вакцинация против менингококковой инфекции включена в календари прививок, отмечено снижение инвазивных форм болезни и бремени инфекции в целом [3, 4]. Однако отсутствие эпидемических подъемов, снижение заболеваемости менингококковой инфекцией в РФ в течение последнего десятилетия являются причинами сомнений организаторов здравоохранения в отношении целесообразности вакцинации.

Настороженность врачей первичного звена в период спорадической заболеваемости менингококковой инфекцией также снижается, что ведет к поздней диагностике и увеличению риска неблагоприятного исхода, который может наступить через 24–48 ч от начала заболевания, именно поэтому менингококковая инфекция должна быть диагностирована как можно раньше.

Клиническая диагностика на догоспитальном этапе зависит от опыта и знаний врачей первичного звена, которые чаще замотивированы на выявление классических проявлений болезни, прежде всего геморрагической сыпи [7].

Исследование, проведенное M.J. Thompson et al. [2], показало, что классические признаки менингококковой инфекции (геморрагическая сыпь, менингеальные симптомы и нарушение сознания) появляются в среднем через 13–22 ч от начала болезни, а в первые 4–6 ч преобладают неспецифические симптомы, напоминающие начало распространенных самоограничивающихся вирусных инфекций.

Таким образом, несмотря на многолетний опыт изучения менингококковой инфекции главные вопросы — как уменьшить число диагностических

ошибок и улучшить исходы заболевания — сохраняют свою актуальность.

Цель исследования — анализ причин диагностических ошибок при оказании медицинской помощи пациентам с менингококковой инфекцией и оценка факторов, влияющих на исход болезни.

Материалы и методы

Для ответа на вопрос, в чем причина ошибок диагностики менингококковой инфекции, с точки зрения врача, проведен контент-анализ (анализ содержания) интервью с врачами первичного звена (фокус-группа). Длительность интервью — 1 ч. Этапы анализа данных включали кодирование текста, выделение значимых кодов, создание категорий и формулировку гипотезы.

Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, анализировали 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей, проживающих в Архангельской области (45 девочек и 68 мальчиков), в период с 1991 по 2018 г. Тип исследования — когортное ретроспективное. В изучаемой группе было 46 умерших от менингококковой инфекции детей, группу сравнения составили 67 пациентов, у которых заболевание закончилось выздоровлением. Информация о пациентах собиралась на основании медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), историй развития ребенка (форма № 112/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04), протоколов патолого-анатомического исследования. Диагноз менингококковой инфекции был подтвержден результатами бактериологического, бактериоскопического исследования или с использованием полимеразной цепной реакции, в 51 случае 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 (%). Расчёт 95% доверительных интервалов для частот проводился по методу Уилсона. Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона.

Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания, использовали регрессионный анализ Кокса. В качестве предикторов в регрессионную модель были включены возраст до 2 лет, наличие септического шока, своевременность госпитализации (госпитализация после первого осмотра врача). Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения интенсивности рисков (Hazard ratio, HR). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам контент-анализа основными причинами ошибок диагностики, с точки зрения практикующих врачей, были — сложность дифференциальной диагностики менингококковой инфекции с другими заболеваниями в первые часы болезни и возможные «маски» менингококковой инфекции (грипп, экзантемные инфекции, острые кишечные инфекции). Среди других причин — низкая настороженность врача и отсутствие опыта диагностики, так как инфекция чаще встречается у детей без установленных факторов риска, относительно здоровых до настоящего заболевания.

Анализ 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции показал, что возраст пациентов варьировал от 1,5 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 11 месяцев. Доля детей первого года жизни — 46,9%, 95% ДИ 38,0–56,1. В группе умерших дети младше 1 года составили 58,7%, среди выздоровевших — 38,8%, $\chi^2_{(1)} = 4,33$, $p = 0,037$. Наибольшее число умерших отмечено среди детей первых двух лет жизни — 82,6%, 95% ДИ 69,3–90,9. Клинические формы были представлены менингитом в 13,3% случаев, менингококцемией — в 40,7% случаев, смешанной формой — у 46% детей, наши результаты сопоставимы с данными, представленными Ю.В. Лобзиным, Н.В. Скрипченко и др. [8].

Все летальные исходы зарегистрированы в первые 3 дня от начала заболевания. В первые сутки умерло 93,50% детей, 95% ДИ 82,5–97,8. При направлении в стационар менингококковая инфекция была диагностирована у 48 из 113 детей, 36,9%. Доля правильных диагнозов в группе умерших составила 26,1% и была ниже, чем в группе выздоровевших — 53,7%, $\chi^2_{(1)} = 7,67$, $p = 0,006$. Среди диагнозов направивших учреждений большую часть занимали острые респираторные вирусные инфекции и грипп, доля их составила 60%, 95% ДИ 43,3–66,8.

Сыпь как наиболее значимый для диагностики инфекции синдром была отмечена у 86,7% детей 95% ДИ 79,3–91,8. В большинстве случаев экзантема появлялась в первые сутки от начала болезни, но

не в первые часы. В группе умерших сыпь регистрировалась чаще (97,8%), чем у выздоровевших (79,1%), $\chi^2_{(1)} = 8,30$, $p = 0,004$.

При появлении пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи в дебюте болезни ошибки диагностики имели место у 39,7% пациентов, в случае манифестации болезни с петехиальной сыпи — в 17,2%, $\chi^2_{(1)} = 7,16$, $p = 0,007$. В группе ошибочных диагнозов были: псевдотуберкулез, краснуха, внезапная экзантема, ветряная оспа.

Доля ошибок диагностики, допущенных врачами скорой помощи, составила 60%, 95% ДИ 48–71. Удельный вес диагностических ошибок при сепсисе — 73,9%, при менингите — 53,3%, при смешанной форме — 46,1%, $\chi^2_{(2)} = 5,01$, $p = 0,815$. После первого осмотра в стационар были направлены 58,4% детей, 95% ДИ 49,2–67,1. В группе умерших после первого осмотра были госпитализированы 18 пациентов (39,1%), в группе выздоровевших — 71,6%, $\chi^2_{(1)} = 11,86$, $p = 0,001$. Госпитализация больных проводилась чаще в 1-е сутки от начала заболевания.

Септический шок диагностирован у 6,2% детей, 95% ДИ 3,0–12,2 на догоспитальном этапе, несмотря на наличие клинических симптомов шока, которые были описаны в медицинских документах у 64,6% пациентов, 95% ДИ 55,4–72,8. В группе выздоровевших пациентов симптомы септического шока различной степени выраженности зарегистрированы у 31 из 67 пациентов (46,3%), в группе умерших они встречались чаще — в 91,3% случаев (42/46), $\chi^2_{(1)} = 30,09$, $p < 0,001$.

С помощью регрессионного анализа Кокса проведена оценка влияния на исход заболевания каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных предикторов. По результатам регрессионного анализа такие факторы, как возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации оказывали статистически значимое влияние на исход болезни, как изолированно, так и после коррекции на влияние других факторов (табл.).

Таблица

Оценка влияния на исход менингококковой инфекции возраста, септического шока, своевременной госпитализации

Предикторы	Грубое отношение интенсивности рисков, 95% ДИ	Значение p	Скорректированное отношение интенсивности рисков, 95% ДИ	Значение p
Возраст				
< 2 лет	2,7 (1,3–5,8)	0,010	2,3 (1,1–4,9)	0,036
> 2 лет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
Наличие септического шока				
Да	22,0 (3,0–160,3)	0,002	18,8 (2,6–136,9)	0,004
Нет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
Своевременная госпитализация				
Да	0,4 (0,2–0,7)	0,004	0,5 (0,3–0,8)	0,010
Нет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–

Изучение 113 случаев генерализованной менингококковой инфекции показало, что факторы, которые оказывали статистически значимое влияние на исход болезни, были возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации (госпитализация в стационар после первого осмотра врача).

Большинство работ, посвященных изучению риска летальных исходов при генерализованных формах менингококковой болезни, определяют возраст как значимый фактор [1], хотя при оценке возраста как предиктора неблагоприятного исхода отмечены различные возрастные группы (0–5 месяцев, 10–19 лет) [9]. В нашем исследовании дети первых двух лет жизни составили 65% общей выборки, а доля умерших среди них – 51,4%. Наибольшая подверженность заболеванию детей первых двух лет жизни обусловлена отсутствием естественной резистентности к возбудителю. По мнению Н.Н. Костюковой и др., особенностью настоящего межэпидемического периода является поддержание заболеваемости преимущественно за счет детей до двух лет, показатели заболеваемости у них достигают десятков на 100 тыс. детей данного возраста [10]. Высокий риск летального исхода в этой возрастной группе, вероятно, связан и с более частым развитием изолированной менингококцемии, которая сопровождается развитием септического шока [11]. Среди всех случаев менингококкового сепсиса доля детей до 2 лет в нашем исследовании составила 83%.

Возможной причиной неблагоприятного течения заболевания в этом возрасте может быть и дисфункция иммунной системы. О.А. Рычкова, изучавшая возрастные аспекты иммунных дисфункций при генерализованных формах менингококковой инфекции, полагает, что у детей до 3 лет изначальный дефицит IgA, IgG, снижающих антигенную нагрузку в фазу индукции острофазового ответа, играет важную роль в патогенезе неблагоприятного исхода заболевания [12, 13]. Именно высокая бактериальная нагрузка, которая в повседневной клинической практике не оценивается, хотя имеет важное прогностическое значение, может быть связана с неблагоприятным исходом болезни и развитием осложнений [14]. В работе Brandtzaeg et al. [14] установлена четкая связь между концентрацией липополисахарида в крови, которая коррелирует с бактериальной нагрузкой, и тяжестью менингококковой септицемии, а также с уровнями провоспалительных цитокинов (TNF и IL-1), которые, в свою очередь, связаны с развитием септического шока [1].

Наши данные не противоречат результатам других авторов, изучавших факторы, влияющие на исход менингококковой инфекции. Так, L.J. Tesoro и S.M. Selbst установили, что индикаторами не-

благоприятного прогноза являются три предиктора – появление петехиальной сыпи в первые 12 ч болезни, шок, нормальный или низкий уровень лейкоцитов периферической крови [15]. Наиболее значимый фактор среди прочих – септический шок, адекватная терапия которого определяет исход заболевания и должна начинаться как можно раньше – на догоспитальном этапе оказания помощи. Шок должен быть заподозрен при наличии у пациента тахикардии, нарушения ментального статуса, снижения диуреза менее 1 мл/кг/ч, нарушения микроциркуляции [1]. Вероятно, на стадии теплового компенсированного шока врачи первичного звена не оценивают должным образом эти параметры.

Септический шок чаще развивается на фоне изолированного менингококкового сепсиса. Следовательно, не уменьшая важности выявления классических симптомов менингококковой инфекции [7], целесообразно смещение диагностической парадигмы в сторону раннего распознавания симптомов сепсиса. Об этом пишут в своей работе M.J. Thompson et al. [2]. Раннее распознавание симптомов сепсиса может уменьшить число пропущенных случаев менингококковой инфекции врачами первичного звена, тем более что и неотложная терапия менингококковой инфекции на догоспитальном этапе направлена в большей степени на лечение сепсиса и септического шока. По результатам временной оценки клинических симптомов менингококковой инфекции, медиана времени появления симптомов сепсиса (боль в ногах, холодные конечности, нарушение цвета кожных покровов) составила 8 (7–12) ч, а время появления относительно специфических симптомов (геморрагической сыпи, менингеальных симптомов и нарушения сознания) – 13–22 ч [2], причем 72% детей имели один или несколько симптомов сепсиса в течение первых 8 ч, что на 11 ч раньше времени госпитализации (19 часов). В большинстве случаев симптомы сепсиса появлялись еще до первого осмотра врача [2].

Без сомнения, распознавание болезни во многом зависит от опыта и компетенций специалиста. Ребенок с менингококковой инфекцией может быть осмотрен врачом, который никогда ранее не видел этого заболевания. Диагностика менингококковой инфекции на догоспитальном этапе чрезвычайно трудна, так как отсутствует возможность динамического наблюдения пациента, а первые симптомы – неспецифические. В этом случае высок риск диагностической ошибки. По результатам контент-анализа выделено две наиболее значимые категории причин диагностических ошибок с точки зрения врачей первичного звена: «*Никогда ранее не видели больных с менингококковой инфекцией*», «*Нет опыта диагностики инфекции*».

Клинический пример подтверждает сложность диагностики менингококковой инфекции при отсутствии характерных симптомов в начале болезни и при ее молниеносном течении. Больная Ш., 1 год 2 мес., заболела остро с повышением температуры до 40,2°C. Мама самостоятельно снижала температуру цефеконом (свеча), температура снизилась до 39,6°C в течение часа. Вызов скорой помощи в 22.52, повод – лихорадка. При объективном осмотре врач отметил (из карты вызовы скорой помощи): состояние средней тяжести, t 39,2°C, умеренная гиперемия зева, кожный покров обычной окраски, сыпи нет. АД 85/50 мм рт. ст., ЧСС – 124 в мин. (?). Диагноз «Острое респираторное заболевание». Сделана литическая смесь (анальгин + супрастин). От госпитализации по поводу ОРЗ мама отказалась. На следующее утро в 8.41 папа обнаружил ребенка в кроватке без признаков жизни. В 8.47 – прибытие скорой помощи. Зафиксирована биологическая смерть ребенка. Заключение судебно-медицинского эксперта: множественные внутрикожные кровоизлияния неправильной формы от 0,4 до 3 см на различных участках туловища и конечностей, кровоизлияния в надпочечники. В ткани легкого, трахеи, головного мозга, отделяемом из ротоглотки обнаружены нуклеиновые кислоты *N. meningitidis* (ПЦР). Диагноз: Менингококковая инфекция, менингококцемия, осложнение – септический шок.

К сожалению, при обучении студентов и врачей не всегда есть возможность демонстрации пациента и клинического разбора «у постели больного». Хотя даже при наличии пациента с менингококковой инфекцией в стационаре, обучающиеся обычно видят статическое состояние больного, что не позволяет оценить динамику течения и молниеносный характер менингококковой инфекции.

Как исключить риск врачебной ошибки в условиях дефицита времени в связи с быстро меняющейся ситуацией и подготовить специалиста к самостоятельной врачебной деятельности? Ответы на эти вопросы мы искали в клинической практике и обновлении методов преподавания инфекционных болезней в медицинском вузе, обратившись к методу кейсов – case-study (англ. case – случай, ситуация) или методу конкретных ситуаций, поскольку в деятельности врача доминирует ситуационное знание и ситуационная деятельность. Как сделать «живым» клинический случай, представив его в виде кейса?

Кейс-метод (Case-study, Case Based Learning) наиболее широко используется в обучении экономике, бизнес-наукам и медицине за рубежом [16] и считается одним из самых эффективных способов обучения навыкам решения типичных проблем посредством анализа конкретной ситуации. Отличительная особенность кейс-метода –

создание проблемной ситуации на основе фактов из реальной жизни, что позволяет смоделировать реальную проблему, с которой в дальнейшем придется столкнуться на практике. В качестве кейса может быть использован реальный клинический случай генерализованной формы менингококковой инфекции у ребенка раннего возраста [17]. Решение ситуационного кейса требует знаний вопросов дифференциальной диагностики экзантемных инфекций и принципов оказания неотложной помощи при септическом шоке, демонстрирует сложность диагностики заболевания на догоспитальном этапе, когда преобладают неспецифические симптомы, позволяет оценить остроту течения, изменение характера сыпи и тяжести состояния пациента на фоне прогрессирования заболевания и сформировать компетенции оказания неотложной помощи детям с менингококковой инфекцией. Кейс содержит иллюстративный материал в виде фотографий сыпи, которая изменяется в процессе болезни на фоне ухудшения состояния пациента. Основная задача кейса – детально и подробно описать жизненную ситуацию, создать условия для тренинга обучаемых, закрепить знания, умения и сформировать (совершенствовать) навыки поведения (принятия решений) в данной ситуации.

Заключение

Таким образом, главными причинами ошибок диагностики менингококковой инфекции были – отсутствие опыта у врачей первичного звена и неспецифичность симптоматики в первые часы болезни, а факторами, влияющими на исход, – возраст младше 2 лет, наличие септического шока и своевременность госпитализации (госпитализация в стационар после первого осмотра врача).

Для решения проблемы менингококковой инфекции необходимо: во-первых, соблюдение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе и в стационаре (качественная организация неотложной помощи на всех этапах ее оказания) [18]; во-вторых – оптимизация образовательного процесса для профилактики ошибок диагностики (использование не только классических, но и инновационных методов обучения).

Однако самым эффективным направлением является специфическая профилактика, которая позволит контролировать эпидемический процесс и максимально уменьшить бремя менингококковой инфекции в Российской Федерации [4, 19, 20]. С учетом установленных факторов, влияющих на исход заболевания, иммунизация особенно показана детям первых двух лет жизни с использованием конъюгированных вакцин с наиболее широким покрытием серотипов для обеспечения большей продолжительности защиты, формирования им-

мунологической памяти и уменьшения носительства менингококка.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.Я. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
2. Matthew J Thompson, Nelly Ninis, Rafael Perera, Richard Mayon-White, Claire Phillips, Linda Bailey, Anthony Harnden, David Mant, Michael Levin. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 397–403.
3. Stephen I. Pelton, M.D. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines // *Journal of Adolescent Health*. — 2016. — Vol. 59 — P. 3-11.
4. Dretler A. W., Roupheal N. G., Stephens D. S. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2018. — Vol. 0. — P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
5. Полибин, Р.В. Сравнительный анализ причин смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы / Р.В. Полибин [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — №3 (94). — С.4-10.
6. Кригер, Е.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е.А. Кригер [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 91-95.
7. Vazquez J.A., Taha M.K., Findlow J., Gupta S., Borrow R. Review article global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144. — P. 3052–3057.
8. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал Инфектологии*. — 2016. — Т.8, №1. — С. 19–25.
9. Mariette C. Lodder, Regina L. Schildkamp, 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. — Vol. 45. — P. 16-20.
10. Костюкова, Н.Н. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало, Т.Ф. Чернышова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — № 2. — С. 73–79.
11. Самодова, О.В. Исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей архангельской области, 1991–2011 гг. / О.В. Самодова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2012. — № 2. — С. 60–66.
12. Рычкова, О.А. Возрастные особенности иммунологических нарушений при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей / О.А. Рычкова // *Вопросы практической педиатрии*. — 2009. — Т 4, №3. — С. 34–38.
13. Рычкова, О.А. Дисфункции иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей / О.А. Рычкова, Н.В. Скрипченко, Э.А. Кашуба // *Инфекционные болезни*. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 32–37.
14. Darton T., Guiver M., Naylor S. et al. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load. *Clin Infect Dis*. — 2009. — Vol. 48. — P. 587–594.
15. Tesoro L.J., Selbst S.M. Factors affecting outcome in meningococcal infections // *Am. J. Dis Child*. — 1991. — Vol. 145. — P. 218-220.
16. Путинцев А.Н. Кейс-метод в медицинском образовании: современные программные продукты / А.Н. Путинцев, Т.В. Алексеев // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016. — №12. — С.1655–1659.
17. Самодова, О.В. Клинический случай в обучении алгоритма неотложной помощи / О.В. Самодова, Е.Ю. Васильева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2013. — № 2 (42). — С. 207–210.
18. Клинические рекомендации. Менингококковая инфекция у детей. Год утверждения 2016. — Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru>.
19. Ртищев, А.Ю. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей / А.Ю. Ртищев // *Трудный пациент*. — 2017. — Т.15, № 1–2. — С. 53–58.
20. Извекова, И.Я. Эпидемиология генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области (1992–2015) / И.Я. Извекова, Е.И. Краснова // *Журнал инфектологии*. — 2016. — Т.8, № 3. — С. 99–106.

References

1. Skripchenko N.V., Vilnits A.Ya. Meningokokkovaya infektsiya u detey. — Sankt-Peterburg: Taktik-Studio. 2015. — 840s.
2. Matthew J Thompson. Nelly Ninis. Rafael Perera. Richard Mayon-White. Claire Phillips. Linda Bailey. Anthony Harnden. David Mant. Michael Levin. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet* — 2006. — Vol. 367. — P. 397–403.
3. Stephen I. Pelton. M.D. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines // *Journal of Adolescent Health* — 2016. — Vol. 59 — P. 3-11.
4. Dretler A. W., Roupheal N. G., Stephens D. S. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2018. — Vol. 0. — P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
5. Polibin R.V., Mindlina A.Ya., Gerasimov A.A., Briko N.I. Sravnitelnyy analiz prichin smertnosti ot infektsionnykh bolezney v Rossiyskoy Federatsii i nekotorykh stranakh Evropy // *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. — 2017. — №3 (94). — S.4-10.
6. Kriger E.A., Samodova O.V., Rogushina N.L., Borisova T.A. Otnosheniye roditeley k vaksinatcii detey i faktory, svyazannyye s otkazom ot privivok // *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — S. 91-95.
7. Vazquez J.A., Taha M.K., Findlow J., Gupta S., Borrow R. Review article global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144. — P. 3052–3057.
8. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Kvetnaya A.S., Volkova M.O., Sidorenko S.V., Gostev V.V., Kraynova T.I., Voytenkov V.B., Klimkin A.V. Kliniko-epidemiologicheskiye aspekty generalizovannoy meningokokkovoy infektsii u detey i podrostkov Sankt-Peterburga // *Zhurnal Infektologii*. — 2016. — Т.8. — №1. — S. 19-25.
9. Mariette C. Lodder, Regina L. Schildkamp, 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. — Vol. 45. — P. 16-20.
10. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A., Chernyshova T.F. Meningokokkovaya infektsiya v Rossii: proshloye i blizhayskiye perspektivy // *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2014. — №2. — S.73-79.

11. Samodova O.V., Kriger E.A., Titova L.V., Leontyeva O.Yu., Sukhanov Yu.V. Iskhody generalizovannykh form meningokokkovoy infektsii u detey arkhangel'skoy oblasti. 1991 – 2011 gg. // Zhurnal infektologii. – 2012. – № 2. – S.60-66.
12. Rychkova O.A. Vozrastnyye osobennosti immunologicheskikh narusheniy pri generalizovannykh formakh meningokokkovoy infektsii u detey // Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2009. – Т 4. – №3. – S. 34-38.
13. Rychkova O.A., Skripchenko N.V., Kashuba E.A. Disfunktsii immunnoy sistemy v patogeneze razvitiya oslozhneniy meningokokkovoy infektsii u detey // Infektsionnyye bolezni. – 2009. – Т. 7. – №2. – S. 32–37.
14. Darton T., Guiver M., Naylor S. et al. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load. Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 587–594.
15. Tesoro L.J., Selbst S.M. Factors affecting outcome in meningococcal infections // Am. J. Dis Child. – 1991. – Vol. 145. – P. 218-220.
16. Putintsev A.N., Alekseyev T.V. Keys-metod v meditsinskom obrazovanii: sovremennyye programmnyye produkty // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. – 2016. – №12. – S.1655-1659.
17. Samodova O.V., Vasilyeva E.Yu. Klinicheskiy sluchay v obuchenii algoritma neotlozhnoy pomoshchi // Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. – 2013. – №2(42). – S. 207-210.
18. Klinicheskiye rekomendatsii. Meningokokkovaya infektsiya u detey. God utverzhdeniya 2016. Rezhim dostupa: <http://cr.rosminzdrav.ru>.
19. Rtishchev A.Yu., Koltunov I.E., Petryaykina E.E., Vykhristyuk O.F. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy vaksinoprofilaktiki meningokokkovoy infektsii u detey // Trudnyy patsiyent. – 2017. – Т.15. – № 1-2. – S.53-58.
20. Izvekova I.Ya., Krasnova E.I. Epidemiologiya generalizovannoy meningokokkovoy infektsii v Novosibirskoy oblasti (1992-2015) // Zhurnal infektologii. 2016. – Т.8. – № 3. – S. 99-106.

Авторский коллектив:

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

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

Титова Лариса Владимировна – профессор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-921-240-46-40, e-mail: titovalav@mail.ru

Леонтьевна Ольга Юрьевна – доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-555-57-37, e-mail: lou1956@yandex.ru