

**Менингококковая инфекция у детей в период 2012-2021 гг. Результаты
ретроспективного многоцентрового исследования.**

Вильниц А.А.^{1,2}, Лобзин Ю.В.^{1,3,4}, Скрипченко Н.В.^{1,2}, Мазанкова Л.Н.⁵, Климова О.И.^{5,6},
Ртищев А.Ю.⁷, Османов И.М.⁶, Маркова К.В.¹, Тхакушинова Н.Х.^{8,9}, Мартынова Г.П.¹⁰,
Сабитов А.У.¹¹, Бабик Р.К.^{12,13}, Извекова И.Я.¹⁴, Краснов В.В.¹⁵, Сидоренкова Е.В.¹⁶,
Борисова О.В.¹⁷, Бочкарева Н.М.¹⁷, Самодова О.В.¹⁸, Соколовская В.В.^{19,20}, Гирина А.А.²¹,
Курганская А.Ю.²², Симованьян Э.М.²³, Ким М.А.²³, Рычкова О.А.²⁴, Ханипова Л.В.²⁴,
Григорьев С.Г.^{1,2,4}

- ¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
- ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
- ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
- ⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
- ⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
- ⁶ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
- ⁸ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия
- ⁹ Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар, Россия
- ¹⁰ Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск, Россия им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия
- ¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
- ¹² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
- ¹³ Детская городская клиническая больница №8, г. Челябинск, Россия
- ¹⁴ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия
- ¹⁵ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
- ¹⁶ Инфекционная клиническая больница №23, Нижний Новгород, Россия
- ¹⁷ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
- ¹⁸ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия
- ¹⁹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия
- ²⁰ Клиническая больница №1, Смоленск, Россия
- ²¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия
- ²² Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия
- ²³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
- ²⁴ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Meningococcal infection in children in the period 2012-2021. Results of a retrospective multicenter study.

Vilnits A.A.^{1,2}, Lobzin Yu.V.^{1,3,4}, Skripchenko N.V.^{1,2}, Mazankova L.N.⁵, Klimova O.I.^{5,6}, Rtishchev A.Yu.⁷, Osmanov I.M.⁶, Markova K.V.¹, Tkhakushinova N.H.^{8,9}, Martinova G.P.¹⁰, Sabitov A.U.¹¹, Babik R.K.^{12,13}, Izvekova I.Ya.¹⁴, Krasnov V.V.¹⁵, Sidorenkova E.V.¹⁶, Borisova O.V.¹⁷, Bochkareva N.M.¹⁷, Samodova O.V.¹⁸, Sok3lovskaya V.V.^{19,20}, Girina A.A.²¹, Kurganskaya A.Yu.²², Simovanyan E.M.²³, Kim M.A.²², Rychkova O.A.²⁴, Khanipova L.V.²⁴, Grigorev S.G.^{1,2,4}

- ¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint Petersburg, Russia
- ² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
- ³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
- ⁴ Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia
- ⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
- ⁶ Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva, Moscow, Russia
- ⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, PhD, Moscow, Russia
- ⁸ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
- ⁹ Specialized Clinical Children's Infectious Hospital, Krasnodar, Russia
- ¹⁰ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia
- ¹¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
- ¹² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia
- ¹³ Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia
- ¹⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
- ¹⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
- ¹⁶ Infectious Clinical Hospital 23, Nizhny Novgorod, Russia
- ¹⁷ Samara State Medical University, Samara, Russia
- ¹⁸ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
- ¹⁹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
- ²⁰ Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russia
- ²¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia
- ²² District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia
- ²³ Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia
- ²⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian

Резюме

Тяжелое бремя менингококковой инфекции связано не только с жизнеугрожающими осложнениями острого периода и высокой летальностью при генерализованных формах заболевания, но и с тяжелыми последствиями у выживших, учет которых в нашей стране не проводится.

Цель исследования: проведение анализа клинических проявлений, осложнений острого периода и исходов генерализованных форм менингококковой инфекции у детей в различных регионах Российской Федерации.

Материалы и методы: проведен анализ данных 1327 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) детей с генерализованной формой менингококковой инфекцией из 14 региональных центров Российской Федерации за 2012-2021 гг (28,3% случаев заболевания у детей в представляемых федеральных округах).

Результаты: установлено, что среди больных преобладали дети раннего возраста - медиана составила 27,4 (10,7-70,4) месяцев. Основными симптомами при поступлении в стационар являлись: лихорадка в 91,8% ($t^{\circ} > 38,5^{\circ}\text{C}$ в 64,9%; $t^{\circ} \leq 37,0^{\circ}\text{C}$ в 8,2%), рвота в 52,9%, изменение уровня сознания в 44,9%, сыпь в 88,2% (пятнистая- 4%, геморрагическая-15 %, смешанная- 81%) случаев. Осложнения острого периода, часто сочетанные, наблюдали в 47,6% случаев. Развитие септического шока отмечено в 30,4%, синдрома Уотерхауза-Фридериксена в 6,6%, кардита в 2,9%, отека головного мозга в 15,7%, артритов в 1,4% случаев; формирование гидроцефалии, субдурального выпота, сенсоневральной тугоухости соответственно у 1,8%, 0,6%, 1% детей. Наличие некрозов мягких тканей, требовавших хирургического вмешательства отмечено в 3,5% случаев. Летальность составила 10,1%.

На момент выписки из стационара у 30% детей выявлялись осложнения, связанные с перенесенной менингококковой инфекцией: органная дисфункция/недостаточность у 13,2% пациентов (в 1,3% - выраженная), церебральная недостаточность в 19,6%; грубый психо-неврологический дефицит, сенсоневральная тугоухость, проблемы, связанные с необходимостью проведения ортопедических/хирургических вмешательств, составляли соответственно 0,7%, 0,6% и 0,8%.

Заключение. Учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции – риск резкого подъема заболеваемости в короткие временные промежутки, жизнеугрожающий характер самого заболевания, тяжелые, часто инвалидизирующие, ближайшие и отдаленные исходы, необходимо предпринимать меры для профилактики заболевания с использованием всех доступных средств, наиболее эффективным из которых является вакцинопрофилактика.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, осложнения, исходы

Abstract

The heavy burden of meningococcal infection is associated not only with life-threatening complications in the acute period and high mortality in invasive forms of the disease, but also with severe consequences in survivors, who are not recorded in our country.

The aim of study: to analyze clinical manifestations, complications of the acute period and outcomes of invasive forms of meningococcal disease in children in various regions of the Russian Federation.

Materials and methods: an analysis of data from 1327 inpatient medical records (form 003/y) of children with an invasive meningococcal infection from 14 regional centers of the Russian Federation for 2012-2021 was carried out (28.3% of cases of the disease in children in the represented federal districts).

Results: it was found that young children predominated among the patients - the median was 27.4 (10.7-70.4) months. The main symptoms upon admission to the hospital were: fever in 91.8% (to $>38.5^{\circ}\text{C}$ in 64.9%; to $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$ in 8.2%), vomiting in 52.9%, change in level of consciousness in 44.9%, rash in 88.2% (spotted - 4%, hemorrhagic - 15%, mixed - 81%) of cases. Complications of the acute period, often combined, were observed in 47.6% of cases. The development of septic shock was noted in 30.4%, Waterhouse-Friderichsen syndrome in 6.6%, carditis in 2.9%, cerebral edema in 15.7%, arthritis in 1.4% of cases; the formation of hydrocephalus, subdural effusion, sensorineural hearing loss in 1.8%, 0.6%, 1% of children, respectively. The presence of soft tissue necrosis requiring surgical intervention was noted in 3.5% of cases. Mortality rate was 10.1%.

At the time of discharge from the hospital, 30% of children had complications associated with meningococcal infection: organ dysfunction/failure in 13.2% of patients (severe in 1.3%), cerebral insufficiency in 19.6%; severe psycho-neurological deficits, sensorineural hearing loss, problems associated with the need for orthopedic/surgical interventions accounted for 0.7%, 0.6% and 0.8%, respectively.

Conclusion. Considering the epidemiological features of meningococcal infection - the risk of a sharp increase in morbidity in short periods of time, the life-threatening nature of the disease itself, it is necessary to remain alert to these risks and take all possible measures to prevent the disease using all available means, the most effective of which is vaccine prevention.

Key words: meningococcal infection, children, complications, outcomes

Введение. Менингококковая инфекция относится к повсеместно распространенным бактериальным заболеваниям, возбудителями которой являются представители различных серогрупп *N.meningitidis*. Одной из особенностей МИ является непредсказуемость и изменчивость эпидемиологического процесса с вероятностью резкого подъема уровня заболеваемости при накоплении в циркуляции гипервирулентных штаммов возбудителя [1]

Тяжелое бремя МИ связано с генерализованными формами инфекции (ГФМИ), характеризующимися высоким риском стремительного развития жизнеугрожающих состояний и летального исхода уже в первые сутки заболевания. Даже при адекватном лечении общая летальность составляет до 15%, а осложнения встречаются у 20% выживших. Несмотря на то, что ГФМИ может встречаться в любом возрасте, вне зависимости от региона, наиболее высокие показатели заболеваемости и летальности наблюдаются среди детей первых лет жизни, особенно до 1 года [1-6].

С 2010 года в РФ проводится регистрация МИ и отдельно генерализованных форм, рассчитываются показатели заболеваемости и летальности. Усилиями российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора проводится анализ серогруппового спектра менингококков в различных федеральных округах (ФО) [7]. Между тем, приходится признать, что далеко не везде на должном уровне налажена верификация возбудителя. В ряде регионов диагноз выставляется только на основании клинических проявлений, что может приводить к гипердиагностике, учитывая, что схожие проявления могут быть вызваны и некоторыми иными бактериальными возбудителями.

Особенностям клинических проявлений ГФМИ посвящены исследования, анализирующие данные по отдельным регионам и центрам, оказывающим помощь данной когорте пациентов, однако сравнительный анализ результатов исследований, полученных по различным центрам затруднен, учитывая отсутствие единообразных подходов в оценке показателей [8-12]. Анализ отечественных публикаций, посвященных ГФМИ показал, что практически нет работ, касающихся характеристики исходов заболевания у реконвалесцентов.

Целью настоящего ретроспективного мультицентрового исследования (РМЦИ) явилось проведение анализа клинических проявлений, осложнений острого периода и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 14 региональных центров (РЦ), представляющих 6 округов РФ: СЗФО (Санкт-Петербург, Архангельская область), ЦФО (Москва, Смоленск), ПрФО (Нижегородская область, Самара), ЮФО (Краснодарский

край, Ростов-на-Дону), СибФО (Новосибирская область, Красноярский край), УрФО (Екатеринбург, Челябинск, ХМАО, Тюменская обл)

Для сбора данных о пациентах во всех центрах проводился анализ данных медицинских форм 003/у (медицинская карта стационарного больного), использовался единый шаблон; при внесении в общую базу сведения обезличивались. Проведен анализ 1327 случаев ГФМИ за период 2012-2021 гг у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет.

Статистические характеристики представлены в формате $M \pm m$ и $Me (Q25:Q75)$. Для оценки связи качественных показателей разрабатывалась таблица сопряженности, на ее основе рассчитывался Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), осуществлялась оценка значимости связи. Результаты статистической обработки представлены в табличном и графическом виде.

Общая доля пациентов, вошедших в исследование составила 28,3% от числа случаев ГФМИ у детей и подростков в ФО, принявших участие в РМЦИ в период 2012-2021 гг (Таблица 1) Распределение случаев ГФМИ у детей по федеральным округам представлено на рисунке 1.

Таблица 1. Абсолютное количество и доля пациентов, вошедших в исследование, от общего числа случаев ГФМИ у детей и подростков в 2012-2021 гг по федеральным округам

| Федеральный округ | Абсолютное число случаев ГФМИ у детей 0-18 лет в период 2012-2021гг | | % случаев, вошедших в РМЦИ |
|-------------------|---|-----------------|----------------------------|
| | Всего по ФО | Вошедшие в РМЦИ | |
| ЦФО | 1353 | 385 | 28,5 |
| СЗФО | 530 | 260 | 49,0 |
| ПФО | 1054 | 108 | 10,2 |
| УрФО | 516 | 240 | 46,5 |
| ЮФО | 291 | 146 | 50,2 |
| СФО | 951 | 188 | 19,8 |
| Всего | 4695 | 1327 | 28,3 |

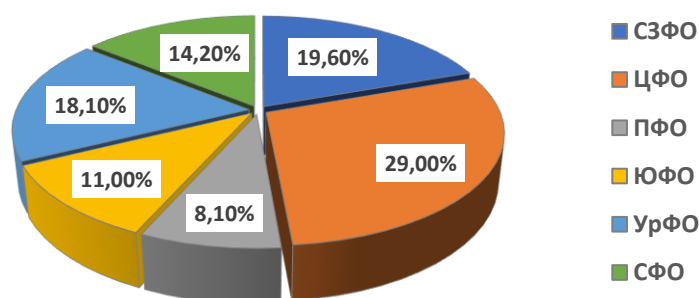


Рисунок 1. Распределение случаев ГФМИ, вошедших в РМЦИ по федеральным округам (n=1327)

Медиана возраста детей, вошедших в РМЦИ, составила 27,4 мес/2,3года (10,7-70,4 мес). Этиологическая верификация менингококковой инфекции проводилась с использованием культуральных, серологических (реакция агглютинации латекса/РАЛ) и молекулярно-генетических (полимеразно-цепная реакция/ПЦР) методов исследований; спектр диагностических возможностей варьировал в зависимости от региона. Лабораторное подтверждение менингококковой природы заболевания (вне зависимости от метода верификации) имело место в 1015 случаях (76,5%), из которых в 361-м подтверждалась только видовая принадлежность возбудителя без уточнения серогруппы. Учитывая особенности сбора данных при проведении настоящего исследования, не представлялось возможности уточнения причин отсутствия сведений о серогрупповой принадлежности возбудителя (отсутствие дополнительного исследования после получения результатов о видовой принадлежности возбудителя либо наличие нетипируемого варианта NM). В 23,51% случаев при отрицательных результатах бактериологического обследования диагноз ГФМИ основывался на типичных для заболевания клинико-лабораторных проявлениях (острое начало, гипертермия, наличие геморрагической сыпи ± менингеальный симптомокомплекс в сочетании с воспалительными изменениями в показателях лабораторных исследований).

Серогруппа NM установлена у 654 ребенка с ГФМИ – 49,3% от общего числа пациентов, вошедших в исследование (Рисунок 2.).

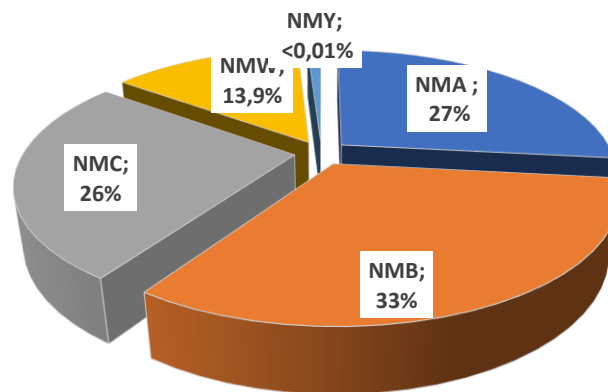


Рисунок 2. Серогрупповая структура NM в случаях ГФМИ, вошедших в РМЦИ (n=654).

В целом, за рассматриваемый период в структуре возбудителей ГФМИ у детей, вошедших в исследование, NM серогруппы В составила 33,0% (n=214), NMA-27,0% (n=176), NMC- 26,0% (n=170), NMW13,9% (n=90) и менее 0,01% NMY (n=4).

Результаты исследования.

В ходе проведенного исследования выявлены статистически значимые различия распределений детей по возрастным группам в различных ФО (Рисунок 3). При том, что в

целом, медиана возраста составила 27,4 (10,7-70,4) мес, в ЦФО и ЮФО в структуре заболевших когорта детей старше 36 месяцев жизни была больше, чем в остальных ФО, вошедших в РМЦИ (Рисунок 3).

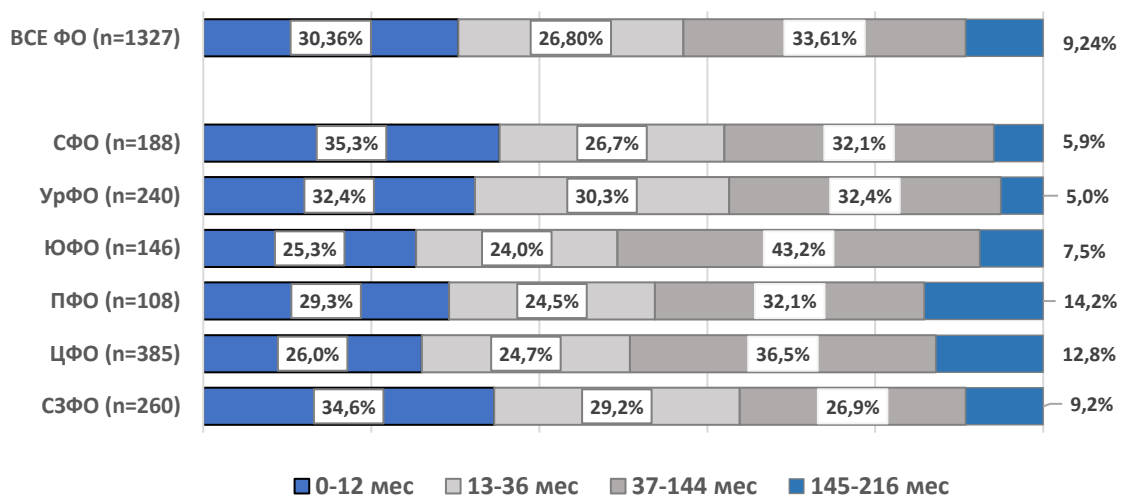


Рисунок 3. Возрастная структура детей с ГФМИ в отдельных федеральных округах РФ в период 2012-2021 гг. ($\chi^2 = 33,7$, $p = 0,003$)

Сроки госпитализации детей от появления первых симптомов ГФМИ колебались от 1,5 часов до нескольких суток, но большая часть больных (77%) госпитализировалась в первые 24 часа.

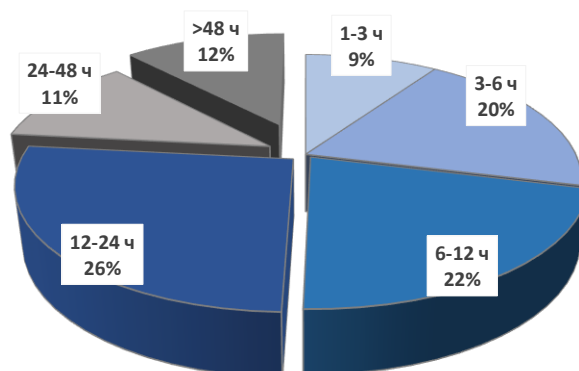


Рисунок 4. Структура сроков госпитализации от начала ГФМИ

Анализ сроков госпитализации детей с ГФМИ по отдельным ФО выявил достоверные отличия: так в СФО и СЗФО значительно большее число детей, по сравнению с другими ФО, госпитализировалось в первые 6 часов от дебюта (соответственно 49,7% и 42,8% vs 12,9%-29,0%, $p < ,000$), в ЦФО в 2-3 раза чаще по сравнению с другими ФО встречались случаи госпитализации позднее 48 часов от начала болезни (Рисунок 4)

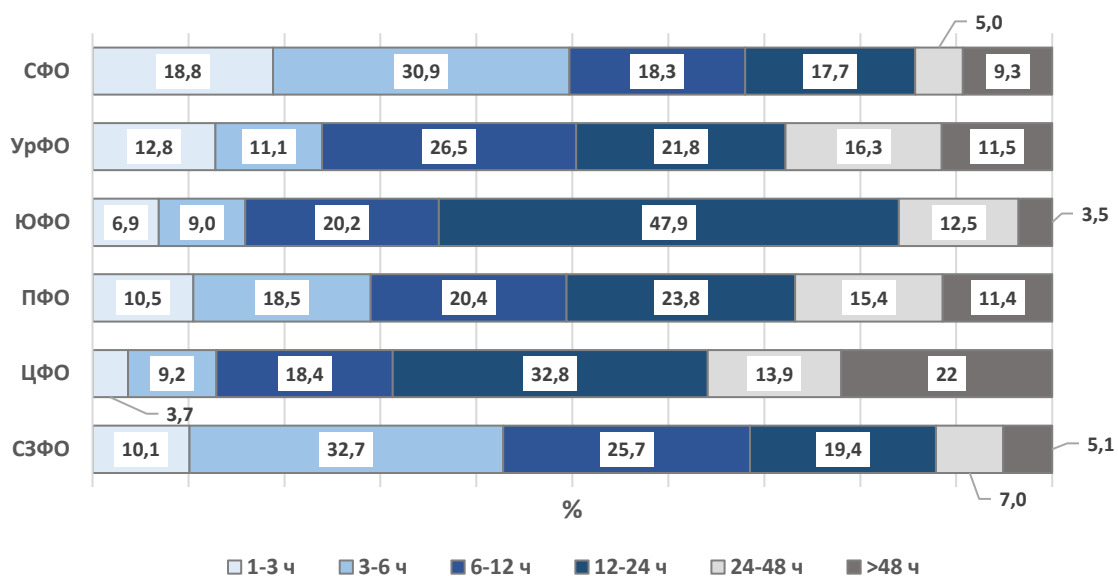


Рисунок 5. Сроки госпитализации детей с ГФМИ от появления первых симптомов в различных федеральных округах ($\chi^2 = 34,2$, $p = 0,003$)

В 70,76% случаев ГФМИ развивалась у детей с неотягощенным преморбидным фоном; 11,68% пациентов до заболевания в плановом порядке наблюдались неврологом (в подавляющем большинстве по поводу различных, чаще легких, проявлений перинатального поражения ЦНС). Указания на наличие какой-либо соматической патологии имелись в 12,51% случаев. В 23,96% случаев ГФМИ развивалась на фоне переносимой ОРИ.

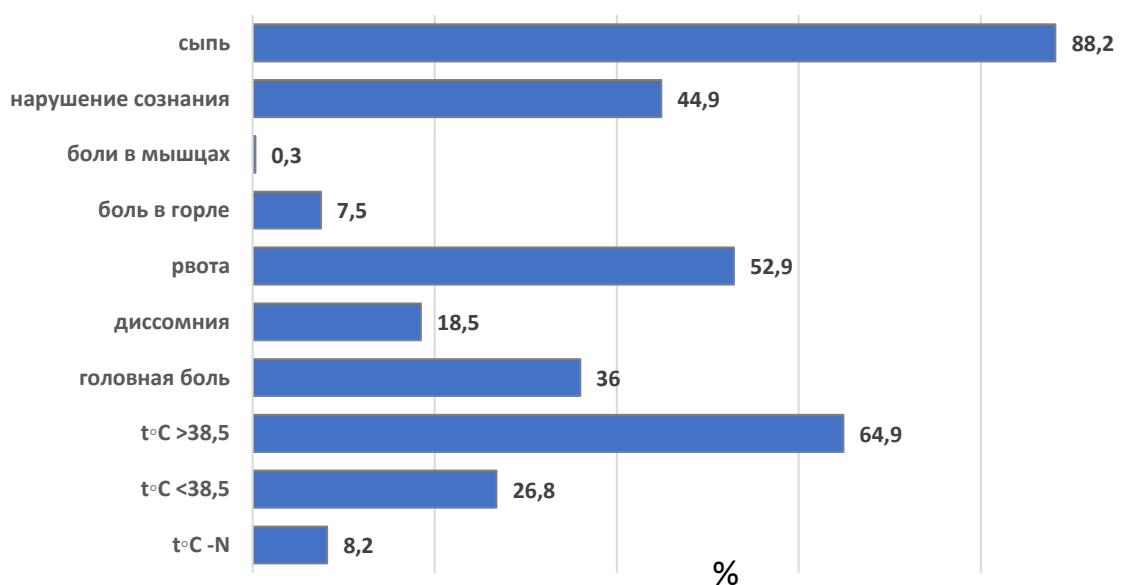


Рисунок 6. Основные жалобы и клинические симптомы детей с ГФМИ на момент госпитализации (n=1327).

По данным, представленных участниками исследования, «классические» симптомы, характерные для ГФМИ, наблюдались далеко не у всех пациентов. Фебрильный характер лихорадки к моменту госпитализации отмечен только у 64,9% детей, у 1/4 температура не превышала 38,5°C; в 8,2% случаев, у детей, поступающих в стационар с клиникой декомпенсированного септического шока, температура тела была нормальной или пониженной. Более чем в половине случаев отмечалась рвота – в 52,9%, изменение уровня сознания (возбуждение либо угнетение) – в 44,9%. Наличие сыпи фиксировалось в 88,2% случаев (Рисунок 6).

При формах ГФМИ, сопровождавшихся экзантемой, только в 15% случаев сыпь была геморрагической, у большинства детей характер сыпи был смешанным, а у 4% отмечали появление пятнистой сыпи без геморрагических элементов (Рисунок 7).

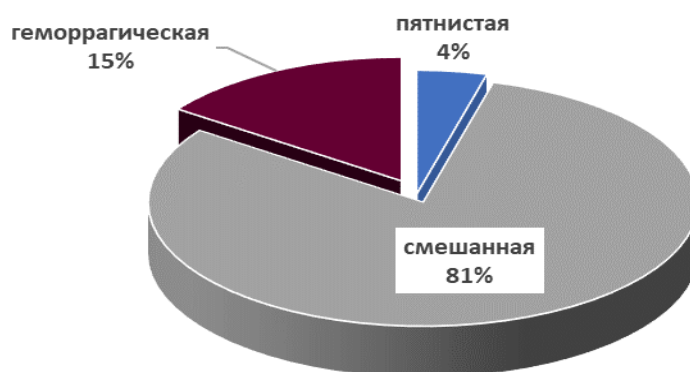


Рисунок 7. Характер сыпи на момент поступления в стационар (n=1140)

Появление геморрагических элементов сыпи в 86,4% случаев фиксировалось в первые сутки от начала заболевания, причем в 30,1% в первые часы от его начала, в 8,2% на 2-сутки, в более поздние сроки - у 5,4% больных (Рисунок 8)

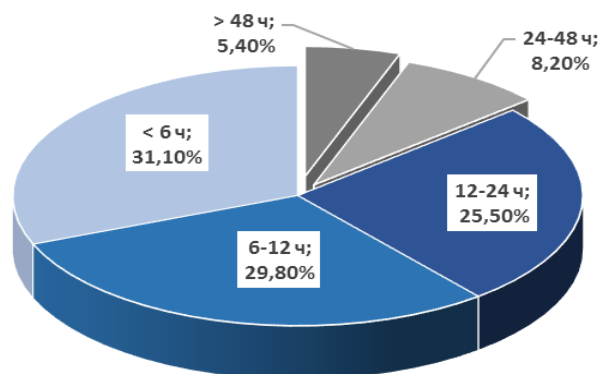


Рисунок 8. Сроки появления геморрагической сыпи от начала заболевания, в часах (n=1066)

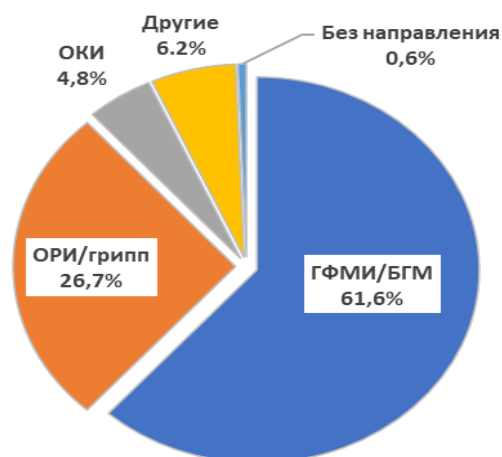


Рисунок 9. Структура направительных диагнозов в стационар у детей с ГФМИ (n=1327)

Анализ направительных диагнозов детей с ГФМИ показал, что только 61,6% детей госпитализировались с подозрением на ГФМИ или бактериальный гнойный менингит (БГМ). Более трети детей поступали в стационар с подозрением на острые респираторные или кишечные инфекции. В ряде случаев, даже при наличии характерных для ГФМИ симптомов, дети госпитализировались с подозрением на васкулит, грипп с капилляротоксикозом и «острый живот» и пр. (Рисунок 9).

Отсутствие «классических» клиничко-лабораторных проявлений ГФМИ у детей в сочетании с недостаточной настороженностью врачей первичного звена приводило к тому, что в 25,5% случаев первоначально пациенты госпитализировались в непрофильные отделения.



Рисунок 10. Состояние на момент поступления в стационар детей с ГФМИ (n=1327)

В клиническом анализе крови при поступлении в стационар лейкоцитоз отмечался только у 70,8% заболевших, в 17,6% наблюдался нормоцитоз, в 4,4% - лейкопения.

Состояние детей на момент поступления в инфекционный стационар в 72% случаев оценивалось как тяжелое, 12% - крайней степени тяжести; 2% детей поступали в терминальном состоянии (Рисунок 10).

Анализ данных, касающихся этиологического подтверждения ГФМИ, полученных из разных региональных Центров выявил существенные различия в зависимости от ФО (Рисунок 11)

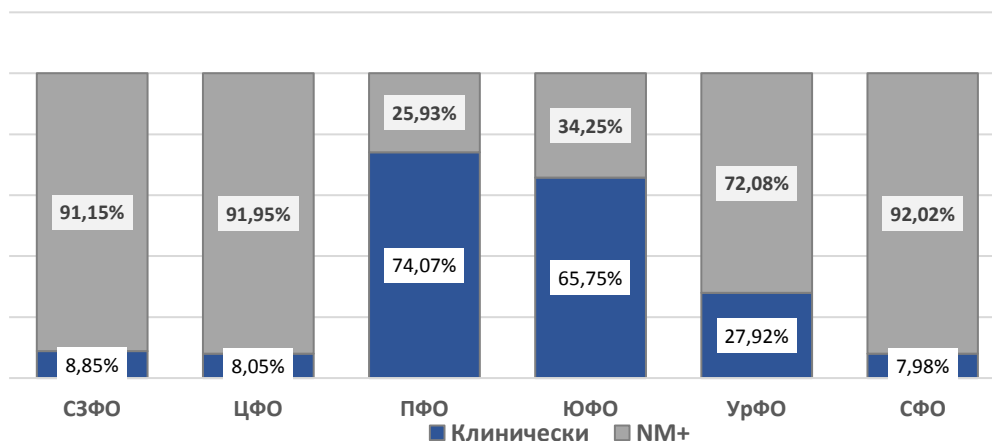


Рисунок 11. Доля лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ у детей в различных федеральных округах РФ в период 2012-2021гг.

В то время, как в СФО, ЦФО и СЗФО лабораторно подтвержденные случаи ГФМИ составляли более 90% (соответственно 92,2%, 91,95% и 91,15%), в ПФО и ЮФО показатели составили 25,93% и 34,25% ($p < 0,000$); большая часть диагнозов базировалась на клинических проявлениях заболевания.

В общей когорте пациентов, вошедших в исследование, в случаях подтвержденных лабораторно, большая часть заболеваний была вызвана NMB (33,0%), однако среди ФО, принявших участие в исследовании, доминирование NMB отмечалось только в СЗФО и УрФО (35,4% и 30,6% соответственно). В ЮФО и ЦФО преобладали случаи, вызванные NMA (50,0% и 28,8%, соответственно). Максимальная доля случаев, вызванных NMC, отмечалась в ПФО (42,9%), NMW в СФО (19,8%). Доля случаев с неverified серогруппой NM варьировала от 17,7% (ПФО) до 38,6% (ЦФО). Подробная серогрупповая

структура NM, выделенных от детей с ГФМИ, представлена на рисунке 12.

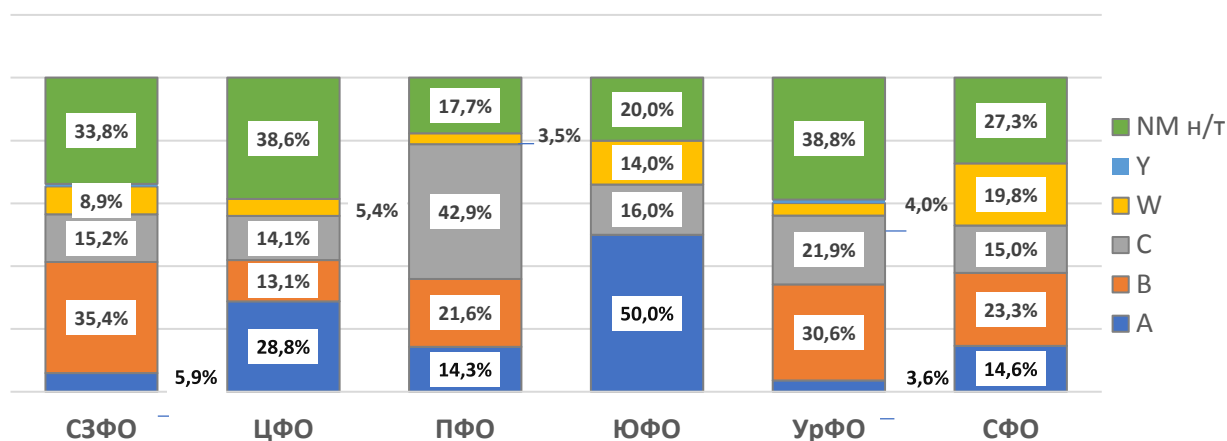


Рисунок 12. Серогрупповая структура *N.meningitidis*, выделенных у детей с ГФМИ в период 2012-2021гг в разных ФО РФ ($\chi^2 = 63,16$; $p=0,0000$).

Статистически значимые серогрупповые различия выявлены в возрастной структуре ГФМИ, (вызванной NM, различных серогрупп) (Рисунок 13)

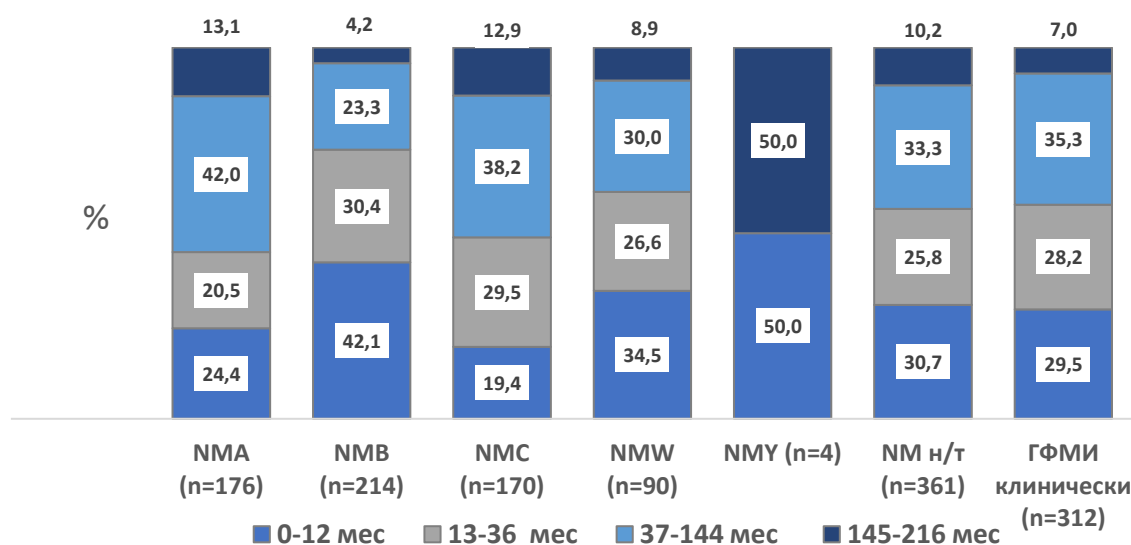


Рисунок 13. Возрастная структура ГФМИ, вызванных различными серогруппами NM. ($\chi^2 = 57,94$; $p=,00000$).

В возрастной структуре лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ, вызванной серогруппами менингококков А и С, доминировала когорта детей 37-144 месяцев жизни, соответственно 42,0% и 38,2%. У детей до года превалировала серогруппа В - 42,1%. Случаи, вызванные NMW и нетипированной серогруппой NM, регистрировались в различных возрастных когортах: чаще до года, соответственно 34,5% и 30,7% и у детей 37-

144 месяцев жизни (соответственно 30,0% и 33,3%). 4 случая, вызванные NMY, распределились поровну между 2-мя детьми первого года и подростками (Рисунок 12).

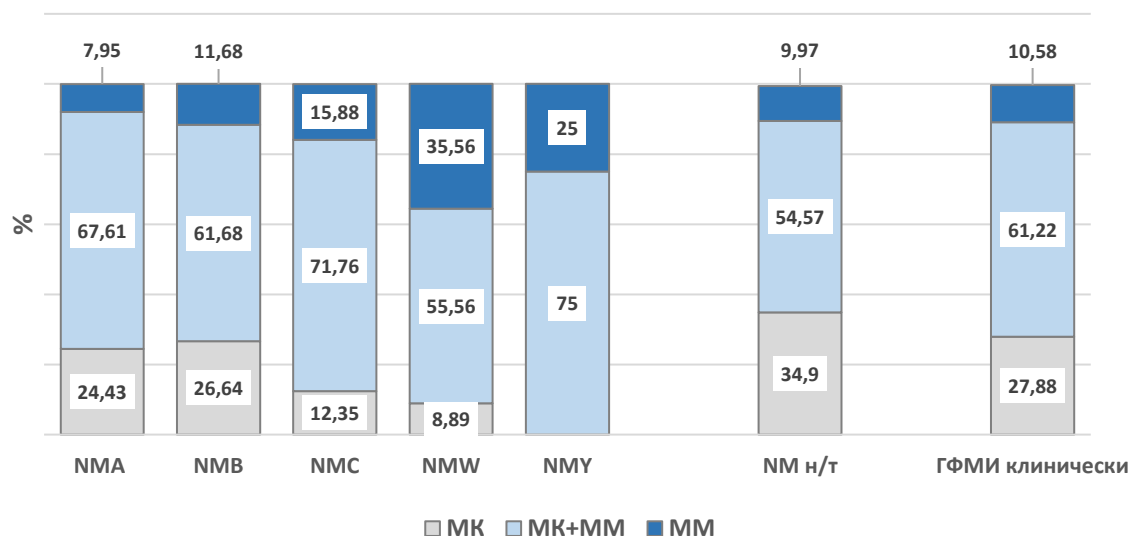


Рисунок 14. Структура клинических форм ГФМИ, вызванной различными серогруппами NM. ($\chi^2 = 91,55$; $p = 0,0000$); Сокращения: МК- менингококцемия. МК+ММ- смешанная форма менингит+менингококцемия. ММ-менингококковый менингит

Анализ связи клинической формы ГФМИ с конкретной серогруппой NM показал, что смешанная форма (сочетание менингококцемии с менингитом) доминировала при всех вариантах, однако в структуре заболеваний, вызванных NMA, NMB и особенно NMC, данная форма встречалась достоверно чаще, чем при NMW и NM. В структуре заболеваний, обусловленных NMW, менингит занимал достоверно больший удельный вес, чем при других серогруппах NM (соответственно 35,56% vs 7,95-15,88%, $p < 0,00$). Менингококцемия без менингита, в среднем, составляла $\frac{1}{4}$ от всех случаев вызванных NMA, NMB (соответственно 24,43 и 26,64%) и значительно реже регистрировалась при NMC и NMW (12,35% и 8,89%). Структура клинических форм ГФМИ, диагностируемой без лабораторного подтверждения, была наиболее схожа с заболеваниями, обусловленными NMB. (Рисунок 13.)

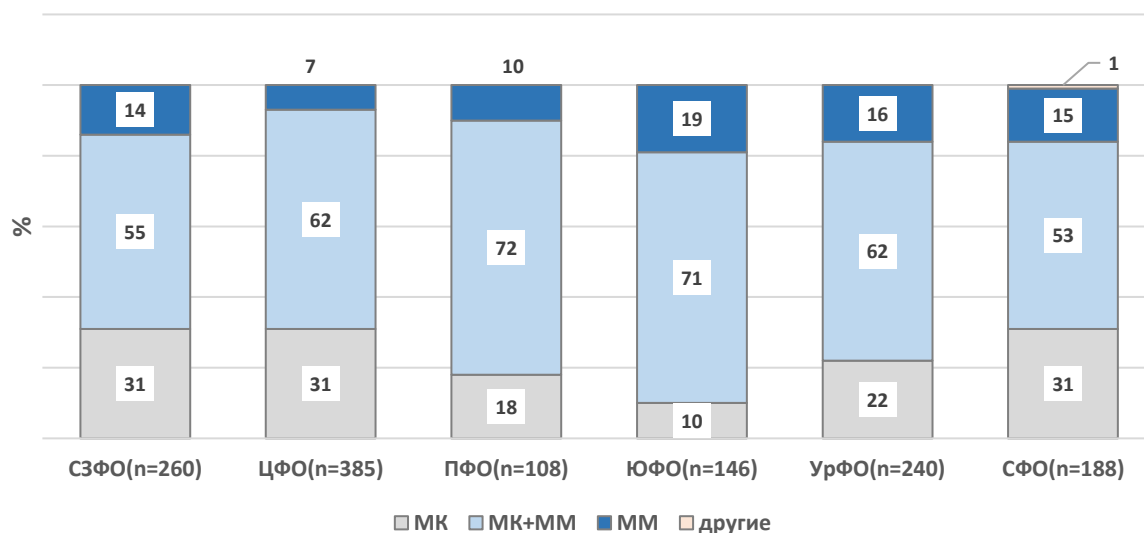


Рисунок 14. Структура клинических форм ГФМИ в отдельных ФО РФ ($\chi^2 = 61,9$; $p = 0,0000$)

Сокращения: МК- менингококцемия. МК+ММ- смешанная форма менингит+менингококцемия. ММ менингококковый менингит

Наиболее четкие различия в структуре ГФМИ по сравнению с другими ФО выявлены в ЮФО, где достоверно чаще выставлялся диагноз бактериального менингита менингококковой этиологии и реже регистрировали изолированную форму менингококцемии (Рисунок 14).

Анализ осложнений острого периода выявил наличие осложнений в 47,6% случаев, в большинстве которых имело место их сочетание. Общая структура осложнений острого периода ГФМИ при разных клинических формах представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота осложнений острого периода при основных клинических формах ГФМИ у детей

| Клинические формы | | Осложнения острого периода ГФМИ | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------|---------------------------------|------------------|------|--------|---------|------------------|------------------|------|---------------------|------------------|--------------|------|--------|--------------|
| | | СШ | СУФ | ОПН | кардит | некрозы | ОГМ | ДВС | СДВ | Эмпиема/ абсцесс | инсульт | ГЦ | СНТ | арритм | Всего |
| МК | абс. | 111 | 55 | 12 | 8 | 18 | 20 | 69 | 1 | 0 | 0 | 7 | 0 | 6 | 136 |
| | % | 32,5% | 16,1% | 3,5% | 2,3% | 5,3% | 5,8% | 20,2% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 2,0% | 0,0% | 1,8% | 39,8% |
| МК+ММ | абс. | 264 | 29 | 13 | 24 | 28 | 141 | 82 | 6 | 1 | 1 | 14 | 9 | 12 | 417 |
| | % | 32,4% | 3,6% | 1,6% | 2,9% | 3,4% | 17,3% | 10,1% | 0,7% | 0,1% | 0,1% | 1,7% | 1,1% | 1,5% | 51,2% |
| ММ | абс. | 28 | 4 | 3 | 7 | 1 | 48 | 9 | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 79 |
| | % | 16,7% | 2,4% | 1,8% | 4,2% | 0,6% | 28,6% | 5,4% | 0,6% | 0,0% | 0,0% | 1,8% | 2,4% | 0,0% | 47,0% |
| Уровень значимости | χ^2 | 17,2 | 66,8 | 4,4 | 1,4 | 7,4 | 48,1 | 31,8 | 0,81 | 0,63 | 220 | 16,2 | 6,9 | 2,8 | 13,2 |
| | p | <0,001 | <0,001 | 0,29 | 0,70 | 0,061 | <0,001 | <0,001 | 0,84 | 0,89 | <0,001 | 0,001 | 0,07 | 0,42 | 0,004 |

Сокращения: СШ-септический шок, ОГМ-отек головного мозга, СУФ- синдром Уотерхауза-Фридериксена, ДВС-синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, СНТ-сенсоневральная тугоухость, ОПН-острая почечная недостаточность, СДВ субдуральный выпот, ГЦ - гидроцефалия

Таблица 3. Частота осложнений острого периода в зависимости от серогруппы NM при ГФМИ у детей

| Серогруппа NM | | Осложнения острого периода ГФМИ | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|---------------------------------|--------|-------|--------|---------|--------|--------|-------|-------------------|---------|------|-------|--------|--------|
| | | СШ | СУФ | ОПН | кардит | некрозы | ОГМ | ДВС | СДВ | Эмпиема / абсцесс | инсульт | ГЦ | СНТ | артрит | Всего |
| A | абс. | 94 | 24 | 2 | 2 | 4 | 31 | 28 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | |
| | % | 30,1% | 7,7% | 0,6% | 0,6% | 1,3% | 9,9% | 9,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 1,6% | 0,0% | 0,0% | 42,3% |
| B | абс. | 24 | 2 | 2 | 9 | 8 | 30 | 6 | 2 | 0 | 0 | 5 | 2 | 4 | 68 |
| | % | 13,6% | 1,1% | 1,1% | 5,1% | 4,5% | 17,0% | 3,4% | 1,1% | 0,0% | 0,0% | 2,8% | 1,1% | 2,3% | 38,6% |
| C | абс. | 105 | 27 | 10 | 5 | 13 | 42 | 52 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 2 | 134 |
| | % | 49,1% | 12,6% | 4,7% | 2,3% | 6,1% | 19,6% | 24,3% | 0,9% | 0,0% | 0,0% | 1,9% | 0,0% | 0,9% | 62,6% |
| W | абс. | 60 | 13 | 4 | 7 | 4 | 37 | 25 | 1 | 1 | 1 | 4 | 6 | 3 | 100 |
| | % | 35,3% | 7,6% | 2,4% | 4,1% | 2,4% | 21,8% | 14,7% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 2,4% | 3,5% | 1,8% | 58,8% |
| Y | абс. | 24 | 3 | 4 | 7 | 2 | 29 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 51 |
| | % | 26,7% | 3,3% | 4,4% | 7,8% | 2,2% | 32,2% | 11,1% | 3,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 56,7% |
| NM | абс. | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | % | 25,0% | 0,0% | 0,0% | 25,0% | 0,0% | 25,0% | 25,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 100,0% |
| Уровень значимости | χ^2 | 63,6 | 24,8 | 13,7 | 24,7 | 11,3 | 39,7 | 48,1 | 16,5 | 6,8 | 3,7 | 3,0 | 18,2 | 10,7 | 52,4 |
| | p | <0,001 | <0,001 | 0,033 | <0,001 | 0,78 | <0,001 | <0,001 | 0,011 | 0,34 | 0,71 | 0,59 | 0,005 | 0,099 | <0,001 |

Сокращения: СШ-септический шок, ОГМ-отек головного мозга, СУФ- синдром Уотерхауза-Фридериксена, ДВС-синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, СНТ-сенсоневральная тугоухость, ОПН-острая почечная недостаточность, СДВ-субдуральный выпот, гидроцеф.-гидроцефалия

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о достоверно более частом развитии синдрома Уотерхауза-Фридериксена, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и формировании некрозов при менингококцемии по сравнению со смешанной формой и менингитом при этом не выявлено различий по частоте развития септического шока при менингококцемии и смешанной форме ГФМИ. Развитие отека головного мозга (ОГМ) достоверно чаще диагностировали при менингите, чем при смешанной форме и тем более при МК (28,6% vs 17,3% и 5,8%, соответственно). По другим осложнениям острого периода статистически достоверных различий выявлено не было.

Сравнение частоты осложнений при ГФМИ, вызванных различными серогруппами NM, показало, что развитие СШ и синдрома Уотерхауза-Фридериксена чаще наблюдалось при заболеваниях, вызванных NMC (Таблица 3)

Исходы ГФМИ

Из 1327 случаев ГФМИ анализируемых в ходе исследования, 134 окончились летальным исходом. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном преобладании среди умерших детей раннего возраста: при значительных разбросах в возрасте (0,19 -219,9мес), Me составила 27,41 мес (10,72- 70,42 мес).

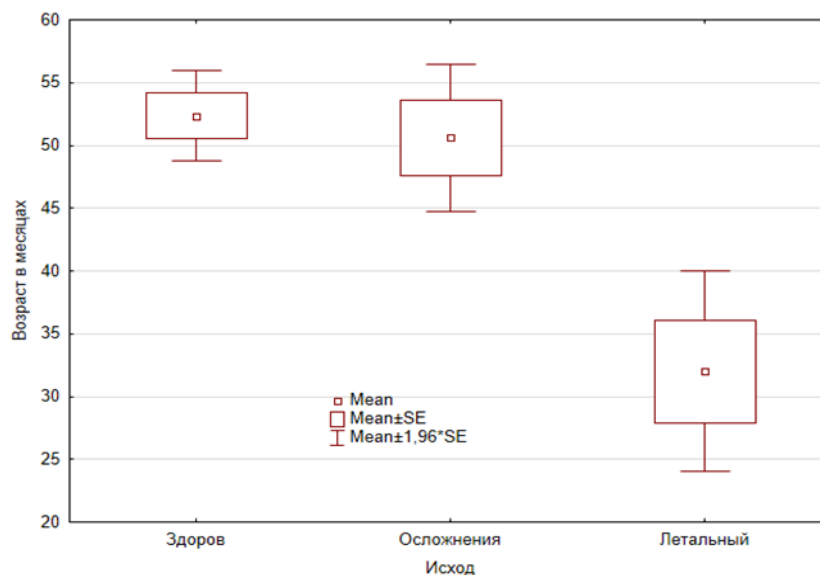


Рисунок 15. Исходы ГФМИ в зависимости от возраста детей

Достоверно больше летальных исходов отмечалось при МК по сравнению с менингитом и смешанной формой ГФМИ. (Рисунки 16, 17).

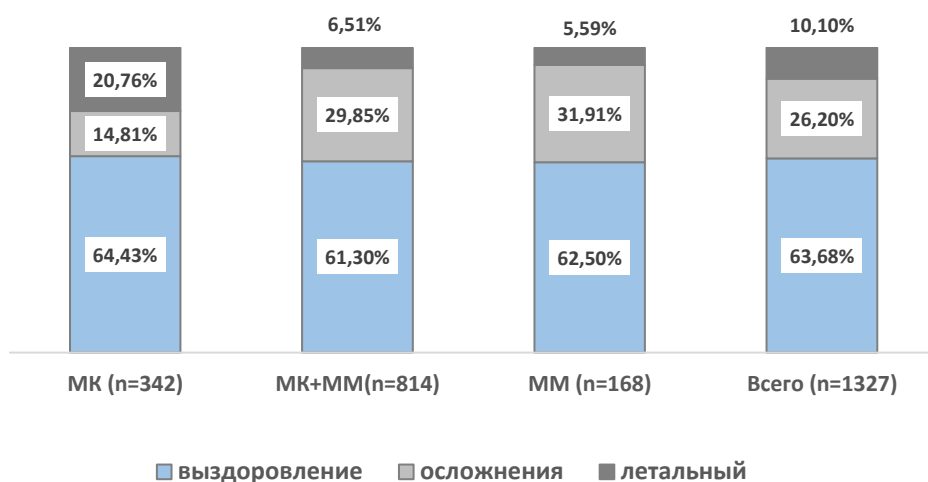


Рисунок 16. Исходы ГФМИ в зависимости от формы ($\chi^2 = 74,74$; $p = 0,00000$).

Сокращения: МК- менингококцемия. МК+ММ- смешанная форма менингит+менингококцемия. ММ-менингококковый менингит

Досуточная летальность достоверно чаще регистрировалась при МК, чем при менингитах (57,27% vs 4,55%, $p = 0,000$). Летальные исходы, связанные с менингитом в большинстве случаев регистрировались в более поздние сроки (Рисунок 17).

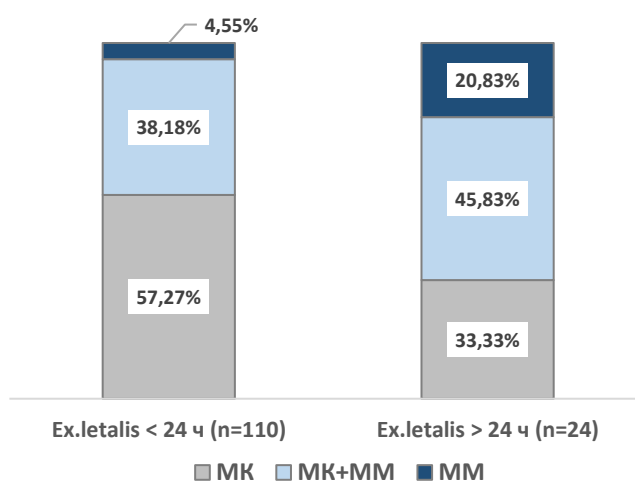


Рисунок 17. Структура летальных исходов по клиническим формам ГФМИ ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,008$). Сокращения: МК- менингококцемия. МК+ММ- смешанная форма менингит+менингококцемия. ММ-менингококковый менингит

Вне зависимости от клинической формы, основная часть детей, перенесших ГФМИ, выписывалась с выздоровлением. Анализ частоты осложнений, выявляемых к моменту выписки реконвалесцентов, показал более частое по сравнению с МК, формирование осложнений при MM и смешанной форме ГФМИ ($p=,000$). (Рисунок 18).

При сопоставлении исходов заболевания с серогруппой NM в рассматриваемой выборке пациентов выявлено, что большая доля летальных исходов отмечалась при NMВ. Достоверные отличия по сравнению с лабораторно-подтвержденными случаями ГФМИ, были установлены для когорты пациентов, у которых диагноз выставлялся «клинически»: отмечена большая доля, выписанных с выздоровлением, меньшее число осложнений.

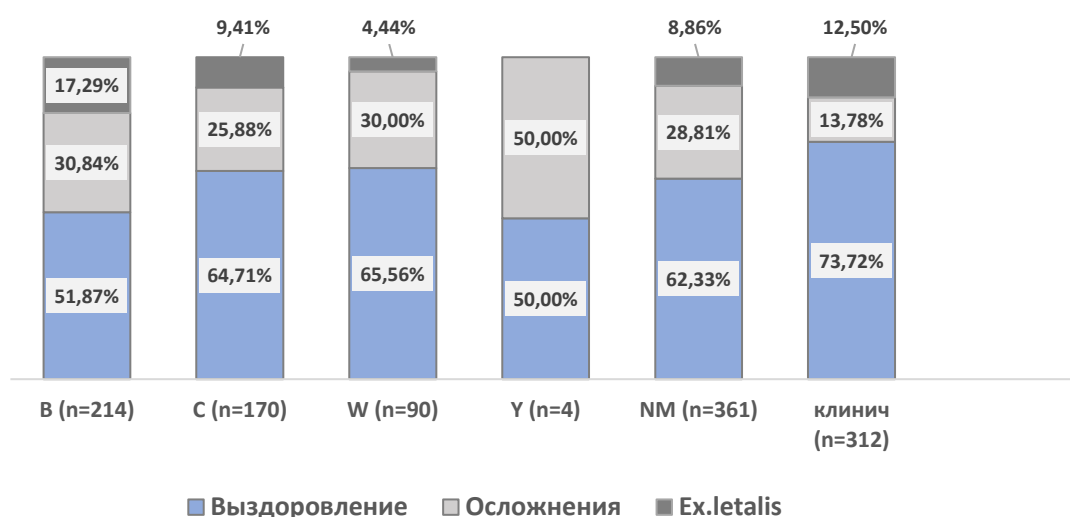


Рисунок 18. Исходы ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы NM ($\chi^2 = 22,36$; $p=,000$)

На момент выписки из стационара у 30,2% реконвалесцентов выявлялись осложнения, связанные с перенесенной ГФМИ. У половины из них выявлялось наличие сочетанных проблем. По данным, представленным РЦ, органная дисфункция/недостаточность отмечалась у 13,2% пациентов, в 1,3% - выраженная (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика исходов острого периода реконвалесцентов ГФМИ (n=1193)

| Остаточные явления/осложнения ГФМИ | Абсолютное количество | % |
|---|------------------------------|----------|
| Наличие какой-либо органной дисфункции/недостаточности | | |
| Компенсированной | 142 | 11,9 |
| Выраженной | 16 | 1,3 |
| Всего | 158 | 13,2 |
| Наличие церебральной недостаточности | | |
| Легкая | 177 | 14,8 |
| Умеренная | 49 | 4,1 |
| Грубая | 9 | 0,7 |
| Всего | 235 | 19,6 |
| Наличие двигательного дефицита, необходимость ортопедического/хирургического вмешательства | | |
| Наличие двигательного дефицита, необходимость ортопедического/хирургического вмешательства | 10 | 0,8 |
| Сенсоневральная тугоухость | 7 | 0,6 |
| Без остаточных явлений | 845 | 70,8 |

Наиболее часто отмечалось наличие церебральной недостаточности (19,6%), в большинстве случаев в легкой степени. Доля грубых нарушений, связанных с выраженным психо-неврологическим дефицитом, формированием сенсоневральной тугоухости, необходимостью проведения ортопедических/хирургических вмешательств составляли соответственно 0,7%, 0,6% и 0,8% (Таблица 4).

Заключение.

В данной публикации представлены результаты первого в Российской Федерации ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного клиническим проявлениям и исходам менингококковой инфекции у детей с использованием единых подходов для составления базы данных. Исследовательские региональные центры (РЦ - всего 14), принявшие участие в данной работе, представляли различные регионы и федеральные округа Российской Федерации. В исследование были включены

обезличенные данные 1327 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, перенесших ГФМИ в период 2012-2021 гг. Репрезентативность выборки составила 28,2% от числа всех госпитализированных детей за данный период времени в федеральных округах (ФО), вошедших в исследование.

Полученные в ходе РМЦИ данные подтверждают хорошо известный факт о преобладании среди пациентов детей раннего возраста, медиана (Ме) которого составила 27,4 месяцев (10,7-70,4 мес). Однако, сравнение возрастного распределения больных по ФО выявило достоверно большее число случаев ГФМИ у детей старше 36 мес жизни в ЦФО и ЮФО, что вероятно связано с тем, что в отличие от других ФО, большинство случаев были вызваны NMA.

Всеми исследователями, занимающимися проблемой ГФМИ, признается факт чрезвычайной сложности клинической диагностики ГФМИ до появления характерной сыпи. В данном исследовании наличие сыпи отмечено в 88,2% случаев, причем в ¼ случаев ее появление отмечалось спустя 12-24 часа от появления первых симптомов, а у части детей на 2-е сутки (8,2%) и даже в более поздние сроки (5,4%). Более чем в 30% случаев к моменту обращения пациентов за помощью, температура тела не превышала 38,5%; у четверти детей ГФМИ развивалась на фоне ОРИ. Возможно, этими обстоятельствами можно объяснить то, что только в 61,0% случаев пациентов направляли в стационар с подозрением на ГФМИ либо бактериальный менингит, в остальных случаях направительные диагнозы звучали как «ОРИ» либо «ОКИ». С учетом того, что на догоспитальном этапе этиология ОРИ не определялась, нельзя исключить, что у части детей развитию ГФМИ предшествовал менингококковый назофарингит. В 25,5% случаев дети первоначально госпитализировались в непрофильные отделения. Анализ полученных данных, выявил, что в ряде случаев госпитализация в непрофильные отделения происходила даже при наличии классических проявлений ГФМИ, что может свидетельствовать о недостаточной осведомленности врачей об особенностях клинических проявлений ГФМИ и недооценке рисков развития жизнеугрожающих состояний у детей и подростков.

Учитывая, что в ходе исследования объединялись несколько региональных Центров, представляющих различные субъекты, относящиеся к конкретному ФО, однозначно трактовать различия в сроках госпитализации детей с ГФМИ не представляется возможным: потребуется более детальный анализ для объяснения

поздних сроков госпитализации в ПФО, ЦФО и УрФО с сопоставлением сроков госпитализации отдельных региональных центров, участвующих в РМКИ.

В ходе исследования выявились проблемы, связанные с лабораторным подтверждением менингококковой природы заболевания. В целом, только в 76,5% (n=1015) имелось бактериологическое подтверждение диагноза, при этом в 36,6% устанавливалась только видовая принадлежность возбудителя, без уточнения серогруппы. В 23,51% случаев диагноз ГФМИ базировался исключительно на клинико-лабораторных проявлениях и не имел бактериологического подтверждения. Большинство таких случаев наблюдалось в ПФО и ЮФО, что, безусловно, требует анализа для объяснения связано ли это с особенностями преаналитического этапа либо с проблемами лабораторного обеспечения стационаров, оказывающих помощь данной категории больных.

Анализ серогрупповой принадлежности NM, вызывающих ГФМИ у детей, выявил существенные различия в серогрупповой структуре менингококков между ФО: доминирование NMB в СЗФО и УрФО (35,4% и 30,6% соответственно), NMA в ЮФО и ЦФО (50,0% и 28,8%, соответственно), NMC в ПФО (42,9%); процент только видовой верификации возбудителя был минимальным в ПФО (17,7%) до 38,8% в УрФО. Полученные результаты свидетельствуют о разнообразии спектра менингококков, вызывающих ГФМИ в РФ, однако можно предполагать, что при большем числе этиологически верифицированных случаев, доля отдельных серогрупп в структуре NM по отдельным ФО может быть иной, чем в данном исследовании.

Существенных отличий в клинических проявлениях ГФМИ у детей в сравниваемых ФО не отмечалось, за исключением большей доли менингитов в ЮФО. Во всех ФО превалировало сочетание менингококцемии с менингитом.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии осложнений острого периода в 47,6% случаев. В большинстве из них отмечалось сочетание интра- и экстракраниальных осложнений, чаще всего связанных с отеком головного мозга, септического шока и ДВС-синдрома. Вполне вероятно, что в действительности число осложнений ГФМИ значительно больше, чем регистрировалось в ходе настоящего исследования, учитывая, что во многих стационарах, оказывающих помощь больным данного профиля, отсутствует возможность проведение ранней диагностики интракраниальных осложнений, таких как: тромбозы венозных синусов, субдуральный

выпот, сенсоневральная тугоухость и др. (аппаратура для проведения нейросонографии, доплерографии, ЭЭГ, для регистрации стволовых вызванных потенциалов).

Выявленные в ходе РМЦИ проблемы, свидетельствуют о необходимости оснащения лабораторной службы и отделений/палат интенсивной терапии стационаров, оказывающих помощь пациентам с ГФМИ, необходимым оборудованием и расходным материалом для проведения этиологической диагностики, своевременного выявления осложнений острого периода и осуществления адекватной помощи больным, в том числе с применением высокотехнологических методов терапии.

В результате проведенного исследования было установлено, что вне зависимости от клинической формы ГФМИ, дети выписывались из стационара с выздоровлением, однако у 30% переболевших отмечено наличие остаточных явлений/осложнений, обусловленных перенесенной инфекцией. Существенные проблемы со здоровьем, связанные с наличием органических нарушений, грубым психоневрологическим дефицитом, потребностью в ортопедической коррекции, по данным РЦ, отмечались в 1,3%, 0,7% и 0,8% случаев, соответственно. На первый взгляд, может показаться, что процент остаточных проблем после перенесенной ГФМИ не велик, однако нельзя исключать, что представленные цифры существенно занижены. Следует учитывать, что в ходе данного исследования анализировались сведения, указанные в форме 003/у (медицинская карта стационарного больного), где в графе «исходы» указывалось выздоровление от самой инфекции и, далеко не всегда, наличие каких-либо осложнений, сохраняющиеся на момент выписки из стационара. Сложно предположить, что ребенок, перенесший септический шок, либо отек головного мозга, находившийся несколько дней на ИВЛ, полностью восстанавливался через 2 недели. Еще большую проблему в оценке последствий ГФМИ представляют дети раннего возраста, у которых невозможно предугадать формирование когнитивных и поведенческих нарушений в последствии, которые по данным зарубежных коллег составляют более 20% [4-6]. Вероятность отсроченного проявления осложнений, связанных с перенесенной ГФМИ, обосновывает необходимость тщательного диспансерного наблюдения за реконвалесцентами после выписки из стационара для своевременного реагирования на выявляемые проблемы. Несмотря на то, что заболеваемость менингококковой инфекцией в Российской Федерации с середины 80-х годов прошлого столетия имеет тенденцию к снижению, в период 2016-2019 гг., предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции, был отмечен постепенный рост заболеваемости ГФМИ с абсолютным приростом 0,15 на

100 тыс. населения в год и вовлечением в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых (за 2016–2019 гг. в 2,4 и 2,6 раза), свидетельствуя о риске очередного эпидемического подъема. Строгие противоэпидемические меры, введенные в РФ в период пандемии COVID-19, на время приостановили дальнейший рост числа заболеваний, более того, в период 2020-2021 гг отмечены минимальные показатели заболеваемости за весь период наблюдения за МИ в РФ (0,22-0,28/100тыс.населения). Между тем, вслед за отменой ограничительных мер связанных с COVID-19, в России выявлен 2-кратный рост показателя заболеваемости относительно 2021 года и увеличение числа очагов с двумя и более случаями заболеваний ГФМИ. Как и в предшествующие годы, дети первых лет жизни остаются основной группой риска развития ГФМИ. Показатели летальности от ГФМИ остаются высокими, составив в 2022 году, по данным РЦБМ, 13% с максимальными значениями в когортах детей первых 2-х лет жизни (18%) и лиц старше 65 лет (до 25%) [7,13].

Учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции – риск резкого подъема заболеваемости в короткие временные промежутки, жизнеугрожающий характер самого заболевания, необходимо сохранять настороженность в отношении данных рисков и предпринимать все возможные меры для своевременной полноценной помощи заболевшим и предпринимать все возможные меры для профилактики заболевания с использованием всех доступных средств, наиболее эффективным из которых является вакцинопрофилактика.

Благодарности.

Авторы выражают большую благодарность за помощь в организации исследования сотрудникам ДГБ №8, г. Челябинска Дубровской А.М., к.м.н., заместителю главного врача по лечебной работе, Кондрашовой Ю.М. врачу-инфекционисту, Яровой И.В., ассистенту кафедры Факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск), главному врачу ГБУЗ СО «Самарская областная детская инфекционная больница» (СОДИБ), к.м.н., доценту кафедры детских инфекций Самарского ГМУ Китайчику С.М., заместителю главного врача ГБУЗ СО СОДИБ, к.м.н., доценту кафедры детских инфекций, Самарского ГМУ Кабановой Н.П., заместителю главного врача по лечебной работе ГБУЗ ТО ОИКБ Семенюк Е.Н., а так же клиническим ординаторам кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ (Екатеринбург) Муллугалиевой

К.Р., Фрайфельд Т.А., кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «СГМУ» (Смоленск) Литвиновой А.А., Шамшину Е.Н., Трус А.А., Павловой М.А., кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ (Красноярск) Злобину Д.В., кафедры инфекционных болезней Северного ГМУ (Архангельск) Летовальцевой Е.Р., кафедры инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Ребась Л.А., Майыловой М. А, студентке 6-го курса института педиатрии ФГБОУ ВО Самарского ГМУ Синякиной В.Ю. за помощь в проведении РМЦИ.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование.

Исследование проходило без финансовой поддержки третьих сторон.

Список литературы.

1. Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации десятилетнее наблюдение / М.А. Королева, М.И. Грицай, И.С. Королева, А.А. Мельникова // Менингококковая инфекция в Российской Федерации десятилетнее наблюдение// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т.12, №2. – С. 6–11.
2. Baloche A, Dussart C, Bedouch P et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jan;12(3):849. DOI: 10.3390/jcm12030849.
3. Лобзин Ю.В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, К.В. Маркова // Журнал поликлиника. – 2020.- № 3.- С. 43-46
4. Zainel A., Mitchell H. Sadarangani, M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms*. 2021;9,:535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>
5. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1078. doi:10.1186/s12889-022-13342-2
6. Voss SS, Nielsen J, Valentiner-Branth P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease // *BMC Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(1):148. DOI: 10.1186/s12879-022-07129-4. PMID: 35148717; PMCID: PMC8831877.

7. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в РФ 2021 г. // Информационно-аналитический обзор Российского Референс-центра по мониторингу за МИ и ГБМ в Федеральной службы Роспотребнадзора РФ. — Москва. — 2022.
8. Скрипченко Н.В. Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Н.В. Скрипченко, В.Е. Карев, К.В. Маркова, А.А. Вильниц, Н.Ф. Пульман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. - 64(5). С. 114-122. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122>
9. Самодова О.В. Менингококковая инфекция у детей: факторы, влияющие на исход / О.В. Самодова, Е.В. Кригер, Л.В. Титова, О.Ю. Леонтьева // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11. - №3. – С. 13-19. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-13-19>
10. Мартынова Г.П. Менингококковая инфекция в Красноярском крае: проблемы и перспективы иммунопрофилактики / Г.П. Мартынова, И.А. Кутищева, Г.М. Дмитриева, А.А. Конончук, А.А. Колодина, А.Б. Белкина, А.В. Карасев // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 7. - № 3. - С. 73–79.
11. Маркова К.В. Клинико-микробиологические особенности менингококковой инфекции у детей / К.В. Маркова, Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Л.Н. Мазанкова, С.В. Сидоренко, Э.А. Мартенс, Е.Ю. Горелик// Практическая медицина. 2021. – Т.19. - №2. – С. 61-69.[URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-mikrobiologicheskie-osobennosti-meningokokkovoy-infektsii-u-detey](https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-mikrobiologicheskie-osobennosti-meningokokkovoy-infektsii-u-detey)
12. Извекова И.Я. Менингококковая инфекция в г. Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики / И.Я. Извекова, Л. В. Самойлова, Л. Ю. Чернышева, О. А. Симкина, Т. Ю. Ивлева, Е. И. Краснова, У. А. Архипова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т.20. - №3. – С. 60-75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75>
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. - 368 с.