https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2544

И.Я. Извекова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Генерализованная менингококковая инфекция у новорожденного: клинический пример и обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:
Извекова Ирина Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета
Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52, **тел.:** +7 (383) 218-19-95, +7 (913) 709-70-91, **e-mail:** izvekova@inbox.ru

Neisseria meningitidis — один из основных этиологических факторов менингита и сепсиса у детей и взрослых, но в неонатальном периоде обнаруживается редко. Клиническое распознавание неонатальной менингококковой инфекции затруднено, исход заболевания часто фатальный, в связи с чем своевременная диагностика и адекватная терапия критически важны. В статье описан новорожденный ребенок с менингококковым сепсисом, госпитализированный на 5-й день после рождения, и представлен обзор литературы от конца XIX в. и до настоящего времени.

Ключевые слова: *менингококковая инфекция, новорожденные*

Для цитирования: Извекова И.Я. Генерализованная менингококковая инфекция у новорожденного: клинический пример и обзор литературы. *Педиатрическая фармакология.* 2023;20(2):141–155. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2544

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная и достоверная этиологическая диагностика при менингококковой инфекции (МИ) имеет жизненно важное значение. Особенно сложна постановка верного диагноза у новорожденных, у которых сепсис и менингит любой этиологии в дебюте часто проявляются неопределенной, неспецифической симптоматикой, что объясняет отсроченное распознавание, зачастую запаздывающую терапию и, как следствие, высокую смертность. МИ у детей первых дней жизни встречается редко, протекает стремительно и особенно тяжело, с высоким риском летального исхода, поэтому любое уточнение и расширение знаний об этой инфекции, предоставление дополнительных данных существенно для практических врачей, в том числе неонатологов.

В публикации представлен случай тяжелой генерализованной МИ, менингококцемии и менингита у 5-дневного ребенка, а также обзор опубликованной в мире литературы, демонстрирующей, что, несмотря на редкость, генерализованные формы МИ (ГФМИ) у новорожденных не являются казуистикой, как и другие неонатальные инфекции, возможны вследствие анте-, интра- или постнатального инфицирования и при атипичной начальной клинической картине характеризуются быстрым ухудшением в течение примерно 12 ч.

ИСТОРИЧЕСКАЯ РЕТРОСПЕКТИВА ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ НЕОНАТАЛЬНОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ С МОМЕНТА ПЕРВОГО ОПИСАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В XIX ВЕКЕ

Neisseria meningitidis — редкий этиологический фактор менингита и септицемии у новорожденных. В мировой литературе опубликовано несколько десятков сообщений о верифицированной неонатальной МИ (чаще — менингококковом менингите). С начала

Irina Ya. Izvekova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Generalized Meningococcal Disease in the Newborn: Clinical Case and Literature Review

Neisseria meningitidis is one of the main etiological factors of meningitis and sepsis in children and adults, however, it is rarely diagnosed in the neonatal period. Clinical definition of neonatal meningococcal disease is complicated, the disease outcome is commonly lethal, and therefore its timely diagnosis and adequate therapy are crucial. This article describes clinical case of the newborn with meningococcal sepsis hospitalized on the 5th day after birth and provides the literature review of the data from the late 19th century until the present.

Keyword: *meningococcal disease, newborns*

For citation: Izvekova Irina Ya. Generalized Meningococcal Disease in the Newborn: Clinical Case and Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2023;20(2):141–155. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2544

XX в. случай неонатальной МИ доказывали выделением *Neisseria meningitidis* из обычно стерильного локуса (ликвор, кровь) у ребенка в возрасте ≤ 30 дней (в большинстве случаев), часто в сочетании с обнаружением грамотрицательного диплококка при микроскопии. С появлением серологических, в том числе молекулярно-генетических, методов диагностики диагноз ГФМИ основывали на следующих факторах: положительная культура спинномозговой жидкости (СМЖ) и/или крови; и/или положительный тест на агглютинацию латекса на менингококковые антигены в СМЖ; и/или положительные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) СМЖ и/или крови [1–5].

Одни из первых случаев гнойного менингита новорожденных были описаны Sherer в 1895 г.: автор сообщал о трех случаях менингита у младенцев в возрасте 8 дней, 9 дней и 6 нед соответственно. Аутопсия во всех трех случаях установила фибринозно-гнойный менингит с двусторонним средним отитом, возбудителем в каждом случае, предположительно, была кишечная палочка [6]. В 1899 г. R.L. Bruce [7] в своей публичной лекции, посвященной цереброспинальному менингиту, ссылаясь в том числе на статью доктора Still в «Журнале патологии и бактериологии» (№ 2 за 1898 г.) «Простой задний базальный менингит младенцев» и аналогичную в British Medical Journal (BMJ) от 15 октября 1898 г., поддержал мнение автора, основанное на вскрытии и бактериологическом исследовании, что «этот младенческий недуг является скорее специфическим заболеванием, обусловленным инфекцией, связанной с определенным микроорганизмом, который Still выделил и описал как разновидность или модификацию “*Diplococcus* (иногда называемого *Tetracoccus*) *intracellularis* Вейксельбаума”. Теперь известно, что цереброспинальная лихорадка связана с этим особым диплококком — так что в будущем придется обращаться к бактериологу для постановки диагноза в сомнительных случаях. Этот интересный и ценный вклад в этиологию менингита, несомненно, должен быть поддержан другими наблюдателями».

В 1908 г. в журнале The Lancet W.J. Wilson [8] представил случай «гнойного менингита» у 3-месячного ребенка, при микроскопии ликвора которого были обнаружены многочисленные внутри- и внеклеточные грамотрицательные диплококки. Автором очень ярко описана клиника болезни: «На ягодицах, нижних конечностях и спине появились петехиальная сыпь и крапчатость. Роднички набухли. В 19:20 присоединились судороги, подергивались почти все мышцы тела. Глаза дергались из стороны в сторону и вверх-вниз. Появились пена изо рта и рвота. Вся поверхность тела, кроме ладоней и подошв, была покрыта темными синевато-красными пятнами и пятнами, исчезающими при надавливании. Пульс был очень быстрым и слабым. Дыхание было быстрым. Смерть наступила в 2 часа ночи — общая продолжительность болезни составила около 11 часов».

Первый доказанный случай младенческого менингококкового менингита у ребенка 5-недельного возраста при обсуждении 300 случаев менингита в младенчестве и детстве упомянут L.E. Holt в 1911 г. [9]. Пациент умер от «маразма» после того, как все острые симптомы стихли.

H. Koplik (1916) в статье о менингите у новорожденных и детей до 3-месячного возраста [10] сообщил о двух случаях младенческой МИ. Один из двух детей вылечился от острых симптомов, позже у него развилась гидроцефалия. Второй пациент в возрасте 6 нед умер.

D.J.M. Miller в 1917 г. сообщил о случае менингококкового менингита у младенца в возрасте около 2 нед; ребенок умер на 40-е сут болезни [11].

T.W. White (1917) описал случай менингококкового менингита у младенца в возрасте 29 дней [12].

J.H. Root в 1921 г. [13] подробно описал случай МИ у новорожденного ребенка, развившейся в 10-дневном возрасте («появление пестрой сыпи, которую родители приняли за корь, лихорадки, “молочницы”, срыгиваний, напряжения родничка»), с последующим формированием обструктивной гидроцефалии («все симптомы неуклонно прогрессировали, повторялись приступы лихорадки и рвота, на 33-й день болезни присоединились судороги, развилась гидроцефалия — окружность головы — 37,5 см, груди — 31 см»). При пункции желудочка была получена мутная жидкость под повышенным давлением — 20 мл вентрикулярной жидкости удалили из правого желудочка. В мазке из этой жидкости обнаружили много клеток, в основном полиморфноядерных, с обилием грамотрицательных внутриклеточных и внеклеточных диплококков. Культуральным исследованием была доказана этиология — менингококк. Автор в своей статье подчеркивал, что «в литературе удалось найти сообщения только о шести случаях менингококкового менингита у младенцев в возрасте до 2 мес, и только один из них сопровождался обструктивной гидроцефалией».

В последующие годы количество публикаций, посвященных младенческой МИ, в том числе неонатальной МИ, неуклонно росло [14–19]. География заболеваний младенцев была представлена самая разнообразная, однако обращает на себя внимание неравномерность выявления МИ у новорожденных по странам, что, видимо, определялось региональными отличиями качества диагностики и степени настороженности врачей. Так, в Великобритании с 1916 г. до конца XX в. было описано 48 случаев неонатальной МИ [20], при этом 15 случаев подтвержденного неонатального менингококкового менингита из 424 случаев неонатального бактериального менингита (3,5%) было выявлено в Англии и Уэльсе за 5-летний период (1985–1987, 1996–1997), но только один случай неонатальной МИ за 9-летний период (1961–1970) был сообщен доктором П. Верле из Южной Калифорнии [21, 22].

В США в 1990-е гг. частота неонатального менингококкового менингита была оценена и ранжировалась от 0,8 до 1,3 на 100 000 населения, но при более тщательных эпидемиологических исследованиях, проведенных с 1990 по 1999 г. (программа Active Bacterial Core Surveillance), был обнаружен более высокий уровень заболеваемости МИ новорожденных, чем предполагалось ранее, — 9 на 100 000 новорожденных. Таким образом, заболеваемость новорожденных МИ в США к концу XX в. оказалась сопоставимой с заболеваемостью детей в возрасте от 6 до 23 мес [2, 23], хотя, возможно, эти показатели отражали особенности эпидситуации по МИ в стране на анализируемом отрезке времени.

При изучении эпидемиологических закономерностей МИ в Азии был проведен ретроспективный молекулярный анализ образцов СМЖ, собранных в ходе проспективного наблюдения детей в возрасте до 5 лет в Китае (1 января 2000 — 31 декабря 2002 г.), Южной Корее (1 сентября 1999 — 31 декабря 2001 г.) и Вьетнаме (4 марта 2000 — 3 марта 2002 г.). В общей сложности 295 изолятов из 2302 образцов СМЖ были протестированы с помощью ПЦР, специфичной для определенных видов и серогрупп менингококков, нацеленной на ген *ctrA Neisseria meningitidis* с мультилокусным типированием в анализе амплификации гена. Среди

детей в возрасте < 5 лет (всего *n* = 1392) 69 детей с МИ были в возрасте < 1 мес (Китай — 18 чел., Корея — 28, Вьетнам — 23 [24]) — это позволяет предполагать, по мнению авторов, существенную опасность МИ и для новорожденных.

Окончательное значение *Neisseria meningitidis* как возбудителя неонатального сепсиса не выяснено до настоящего времени. В обзоре литературы, выполненном с использованием баз данных PubMed, Google Scholar и Scirus [25] за 97-летний период (с 1916 по 2012 г.), авторы нашли информацию о 33 случаях неонатальной МИ в 27 публикациях, после ревизии данных подтвержденным они сочли 31 случай. В обзоре литературы тех же баз данных за 102-летний период (1916–2018) авторы выявили только 21 случай доказанной неонатальной МИ [26]. В обзоре литературы с использованием баз данных PubMed, EMBASE, MEDLINE и Google Scholar L. Basani и R. Aepala выявили 127 случаев неонатальной МИ в 55 публикациях с 1916 по 2014 г. [5] и объединили в сводную таблицу (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика новорожденных с менингитом, вызванным *Neisseria meningitidis* [5]

Table 1. Characteristics of newborns with meningitis caused by *Neisseria meningitidis* [5]

Author	Year	No. of cases	Age in days	Group	Complications	Outcome
Koplik H.	1916	1	3	ND	Hydrocephalus	Survived
Barron M.	1916	1	Newborn*	ND	–	Unknown
Miller D.J.M.	1917	1	14	ND		Died
White T.W.	1917	1	29	ND	–	Survived
Root J.H.	1921	1	Newborn*	ND	Hydrocephalus	Died
Cooke J.V.	1922	1	17	ND		Died
Neal J.B.	1927	2	21, 21	ND		Both died
McLean S.	1928	1	23	ND	–	Unknown
Brown A.	1933	1	22	ND	–	Survived
Ravid J.M.	1935	1	27	ND	–	Unknown
Garrow D.H.	1951	1	10	ND	–	Died
Carmona E.	1953	2	2, 4	ND, ND	–	Survived
Smith E.S.	1954	1	30	ND	–	Unknown
Yung-en K.	1956	5	8, 22, 25, 26, 28	ND		1 Died / 4 Survived
Watson D.G.	1957	1	24	ND	Subarachnoid haemorrhage	Died
Ziai M.	1958	1	Newborn*	ND		Unknown
Stiehm E.R.	1966	1	7	B	–	Survived
Wherle P.	1976	1	Newborn*	ND		Unknown
Sunderland W.A.	1972	1	2	C		Died
Jones R.N.	1976	1	15	ND		Died
Manginello F.P.	1979	1	15	B	–	Survived
Clegg H.W.	1980	1	25	B		Survived
Mulder C.J.J.	1984	3	Newborn*	B, B, A[#]		Unknown
Donald P.R.	1986	4	Newborn*	ND		Unknown
Embree J.	1987	1	1	W135	–	Survived
Chugh K.	1988	1	3	A	Cerebral abscess, hydrocephalus	Died
Bhutta Z.A.	1991	1	1	ND		Died
de Louvois J.	1991	11	≤ 28 days	ND	–	Survived
Ellis M.	1992	2	2,3	C, W135	–	Survived
Sapan N.	1993	1	20	ND		Died
Kirkpatrick M.	1994	1	21	B	Spinal dysfunction	Survived
Chiu C.H.	1994	2	28, 16	ND,ND	–	Survived
Arango C.A.	1996	2	21, 13	B, B		Survived
Falero G.M.P.	1999	1	25	C	–	Survived
Campagne G.	1999	11	< 1 month	ND	–	Unknown
Casanova R.M.	2000	1	3	B	–	Survived
Shepard L.W.	2003	6	< 7 days	ND		Unknown
Shepard C.W.	2003	16	8–30 days	ND		Unknown

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

Author	Year	No. of cases	Age in days	Group	Complications	Outcome
Lo W.T.	2003	1	1	C		Survived
Katier N.	2003	1	12	C		Survived
Huang H.R.	2006	2	28, 28	–/B	–, Subdural empyema	Survived
Falcao M.C.	2007	1	15	C		Survived
Arya S.	2007	1	1	A		Died
Tinsa F.	2008	1	20	B		Survived
Ahmareen O.	2008	1	12	B	–	Survived
Kurlenda J.	2010	1	1	B	–	Survived
Cho H.K.	2010	2	< 1 month	ND		Unknown
Fuentes A.D.	2011	3	9,15,15	B, B, B	–	Survived
Gaschignard J.	2011	14	5–28	ND		Unknown
Smith A.	2013	1	7	B		Died
Ramsamy Y.	2013	1	21	W135	Subdural empyema, hydrocephalus	Survived
Bosman M.	2013	1	3	Y	–	Survived
Shah S.	2013	1	12	B		Died
Kumar D.	2014	1	9	ND	–	Survived
Devi U.	2014	1	14	Y	–	Survived
Kiray Baş E.	2014	1	10	ND		Died
Present report		1	5	B	Cerebral abscesses, hydrocephalus	Survived

Примечание. <*> — новорожденный: возраст не указан; ND — не выполнено, не кластеризовано или не раскрыт ранний неонатальный период; <#> — серотипы A, B.

Note. <*> — newborn: age not specified; ND — not performed, not clustered, or early neonatal period not revealed; <#> — serotypes A, B.

В одном из исследований, выполненном уже в XXI в. (Франция, 2001–2013), было выявлено 23 случая неонатальной МИ из 831 (2,8%) случая бактериального менингита новорожденных [27]. В исследование были включены все пациенты в возрасте ≤ 28 дней с подтвержденным бактериальным менингитом из 233 педиатрических отделений страны, составляющих 61% педиатрических отделений и 45% неонатальных отделений Франции. *Neisseria meningitidis* в этиологии неонатального бактериального менингита заняла третье место — после *S. agalactiae* (*n* = 464; 55,8%) и *E. coli* (*n* = 232; 27,9%). Средний возраст детей составил 17,9 дня (от 0 до 28); из 23 случаев только у одного было раннее начало (4-й день); у остальных — позднее (96%); у 6 пациентов (27,3%) был как минимум один признак тяжести заболевания: у всех был шок (27,3%), 3 нуждались в искусственной вентиляции легких (13,6%), 2 находились в коме (9,1%) и у 2 имела место обширная пурпура (9,1%).

В настоящий момент частота неонатальной МИ в развитых странах оценивается в общем (без подразделения на ранние и поздние неонатальные инфекции) как 2–9 случаев на 100 000 новорожденных [20, 28–30], однако истинной эпидемиологической оценки встречаемости неонатальной МИ по-прежнему нет, при этом следует учитывать, что даже более хорошо исследованная эпидемиология инвазивной МИ у детей раннего возраста (до 12 мес) имеет существенные территориальные различия (табл. 2) [31].

Согласно многолетним данным референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, представленным в государственных докладах Российской Федерации, дети в возрасте до 14 лет болеют МИ в среднем в 5 раз чаще, чем взрослые; среди них группой наиболее высокого риска традиционно остаются дети 0–4 лет, при этом основной вклад в эпидемический процесс МИ вносят дети первых двух лет жизни, на которых приходится 56,1% всех детей, заболевших ГФМИ [32–36]. Наивысшие показатели заболеваемости МИ в Российской Федерации именно среди детей до 1 года — 7,14 на 100 000 и среди детей 1–2 лет — 4,93 на 100 000 населения при высоких показателя летальности в этих группах — 15,6%. Целенаправленного анализа заболеваемости МИ в группе новорожденных в нашей стране не проводили, в то же время спорадические случаи неонатальной МИ в Российской Федерации встречаются и описаны, как и во всем мире [37, 38].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А., д.р. 03.07.2019, находилась на лечении в детском стационаре 09.07.2019 (досуточная летальность): госпитализирована в 3 ч 35 мин, летальный исход — в 12 ч 25 мин.

Анамнез заболевания: заболела вечером 08.07.2019 (5-е сут жизни), повысилась температура тела до 38 °C, появились вздутие живота, беспокойство, общая бледность. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, в 23 ч 30 мин ребенок был доставлен в хирургический стационар для исключения острой хирургической патологии. В приемном покое стационара ребенок был осмотрен педиатром и хирургом, выполнены обзорная рентгенограмма грудной клетки («нельзя исключить течение пневмонии») и обзорная рентгенограмма брюшной полости («кишечник газирован, свободной жидкости и газа в брюшной полости нет»). Проведено зондирование *rectum* — был получен стул нормального цвета и консистенции. Диагноз острой хирургической патологии

Таблица 2. Эпидемиология инвазивной менингококковой инфекции у детей раннего возраста (до 12 мес) [31]

Table 2. Epidemiology of invasive meningococcal disease in infants (up to 12 months old) [31]

Country/region (year)	Incidence in infants (per 100,000)	Incidence in general population (per 100,000)	Case fatality in infants, %	Case fatality in general population, %
The Americas				
Canada (2011)	7.15	0.51	–	8.1
United States (2018)	0.83	0.10	12.9[a]	12.0
European Union (2018)	8.40	0.62	7.6	11.6
Croatia	16.45	0.76	–	–
Hungary	18.07	0.41	17.6	15.0
Ireland	19.30	1.82	22.2	19.1
Malta	22.44	0.84	–	–
Poland	11.41	0.52	6.7	11.6
Portugal	20.87	0.55	11.1	10.5
Slovakia	18.73	0.66	11.1	14.7
United Kingdom	14.31	1.17	4.4	8.8
Western Pacific				
New Zealand (2017)	23.1	2.3	–	8.0

Примечание. < [a] > — смерти на 100 случаев с известным исходом.

Note. < [a] > — deaths per 100 cases with known outcome.

исключен. Ребенок транспортирован на госпитализацию в педиатрический стационар.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности (первая беременность — в 2011 г., физиологическая, завершилась самопроизвольными родами здоровым доношенным ребенком, масса при рождении — 4800 г, девочка; К настоящему моменту девочке 7 лет, здорова). Мать: 26 лет, из диаспоры мигрантов из Средней Азии, по-русски не говорит, считает себя соматически здоровой, гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сифилис отрицает. Настоящая беременность протекала с анемией средней степени тяжести в 20 нед, угрозой преждевременных родов в 35–36 нед, хронической урогенитальной инфекцией — 35–36 нед. Роды вторые, срочные, самопроизвольные, в 39–40 нед. Масса тела ребенка — 3290 г, окружность головы — 34 см, окружность груди — 33 см, длина тела — 51 см. Оценка по APGAR — 8/9 баллов. Привита против туберкулеза и гепатита В в роддоме. Неонатальный скрининг выполнен 04.07.2019. Аудиологический скрининг 05.07.2019 — отоакустическая эмиссия не зарегистрирована с обеих сторон. Общий анализ крови 04.07.2019: гемоглобин — 193 г/л, эритроциты — 5,72 × 10^{12}/л, тромбоциты — 287 × 10^{9}/л, лейкоциты — 26,6 × 10^{9}/л, нейтрофилы — 74%, эозинофилы — 1%, лимфоциты — 21%, моноциты — 4%. Выписаны на 3-и сут — мать отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре.

Контакт с инфекционными больными мать отрицает, карантина дома нет. Вскармливание естественное, по требованию, интервал — 1–2 ч.

Состояние ребенка при поступлении в педиатрический стационар дежурные доктора оценили как тяжелое за счет симптомов интоксикации, желтушного синдрома; масса — 3170 г, дефицита массы нет (массо-ростовой показатель — 64), температура — 37,6 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 160 уд./мин, сердечные тоны приглушены, частота дыхательных движений (ЧДД) — 50/мин, окружность головы — 34 см, окружность груди — 32 см. Сознание сохранено, шкала Глазго — 15 баллов, эмоциональна, беспокойна, негативна, крик громкий, глаза открывает, плавающие движения глазных яблок. Физиологические рефлексы вызываются в полном объеме, сосательный рефлекс сохранен, сухожильные рефлексы сохранены, зрачковые реакции нормальные, зрачки средней величины, большой родничок — 2 × 2 см, не напряжен, не выбухает, швы сомкнуты, патологической неврологической симптоматики на момент осмотра не выявлено. Кожный покров чистый, иктеричный до II степени по Крамеру, с серым колоритом, симптом белого пятна — 2 с, отеков нет. Тургор мягких тканей и эластичность кожи — нормальные. Слизистые оболочки влажные, чистые, отделяемого из глазных щелей нет. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, дыхание самостоятельное с ретракцией нижних межреберий на вдохе. Коробочный перкуторный звук. Сатурация — 98–100%. Аускультативно над легкими: проведение дыхания не нарушено, хрипов не выслушано. Гемодинамика стабильная. Пульс на периферических сосудах отчетливый. Границы сердца перкуторно не расширены; аускультативно — тоны сердца приглушены, склонность к тахикардии. Живот умеренно вздут, пальпации доступен, перистальтика кишечника выслушивается. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена, пупочная ранка — под корочкой, околопупочная область без признаков воспаления. Мочеиспускание свободное — мочится на приеме. Стул при осмотре кашицей, желто-зеленый, слизистый. Анус сомкнут, трещина на 12 ч.

Диагноз: «Врожденная инфекция неуточненной этиологии (вирусно-бактериальная?), пневмония. Конъюгационная желтуха I–II степени по Крамеру. Группа риска по тугоухости».

С поступления ребенку были начаты антибактериальная терапия (цефотаксим), инфузионная терапия (в периферическую вену) с целью коррекции метаболических нарушений из расчета общего объема жидкости 130 мл/кг/сут.

В 7 ч, учитывая сохранение лихорадки, выраженность интоксикации, беспокойство ребенка и изменения в общем анализе крови (табл. 3), была выполнена люмбальная пункция. Ликвор вытекал частыми каплями,

Таблица 3. Данные лабораторного и инструментального обследования. Общий анализ крови в динамике

Table 3. Laboratory and instrumental data. Complete blood count dynamics

	Hb	L	Plt	Ht	RBC	Миелоцит	Юные	П/я	С/я
6 ч	160 г/л	$4{,}5 \times 10^9$/л	116×10^9/л	44%	$4{,}6 \times 10^{12}$/л	7%	6%	6%	36%
9 ч	175 г/л	$8{,}3 \times 10^9$/л	51×10^9/л	53%	$5{,}1 \times 10^{12}$/л	4%	6%	4%	32%

Примечание. Hb — гемоглобин; L — лейкоциты; Plt — тромбоциты; Ht — гематокрит; RBC — эритроциты; П/я — палочкоядерные; С/я — сегментоядерные.

Note. Hb — hemoglobin; L — white blood cells; Plt — platelets; Ht — hematocrit; RBC — red blood cells; RNC (П/я) — rod nuclear cells; SC (С/я) — segmentated cells.

прозрачный. Через 30 мин по результатам микроскопии ликвора сделано заключение о течении менингита бактериальной этиологии.

В 7 ч 30 мин дежурным врачом отмечено появление геморрагической сыпи на лице, животе, спине, конечностях — сыпь быстро нарастала, становилась диффузной, сливающейся «на глазах». Осуществлен перевод в ОРИТ. Девочка помещена в ОРС Drager Babytherm 8010, проведена декомпрессия желудка, дотация увлажненного кислорода через лицевую маску.

Состояние ребенка врачом-реаниматологом расценено как тяжелое за счет выраженности инфекционного токсикоза, нарастающего геморрагического синдрома. Ребенок при этом оставался в сознании, реагируя на осмотр гримасой, движениями конечностей, открыванием глаз — выставлена оценка по шкале Глазго 13 баллов (клиническая часть). Большой родничок имел прежние характеристики: 2 × 2 см, не напряжен, не выбухал, швы черепа сомкнуты. Судорог не было. Симптом белого пятна — 3 с. Оценка по шкале SOFA — 8. Периферических отеков не было. Самостоятельное дыхание оставалось эффективным, сатурация кислорода — 96%. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания оставалось умеренным — втяжение межреберий в нижней трети грудной клетки, ЧДД — 60/мин. Оценка по шкале Downes — 3–4 балла. Аускультативная картина над легкими оставалась прежней. Обращала на себя внимание значительная приглушенность тонов сердца при ЧСС 142 уд./мин, артериальном давлении (АД) 83/47, при этом пульс на периферических и бедренных артериях определялся. Пальпация живота была доступна во всех отделах, перистальтика кишечника выслушивалась, размеры печени немного наросли — 3,5 см из-под края реберной дуги, плотно-эластической консистенции, селезенка не увеличилась. Ребенок мочился, моча была осмотрена — светлая; проводился контроль диуреза.

Диагноз, учитывая данные анамнеза, динамику клинической картины за 4 ч пребывания ребенка в стационаре, полученные к этому моменту результаты обследования, был дополнен: «Ранний неонатальный сепсис неуточненной этиологии (вероятно, вирусно-бактериальной), врожденная двусторонняя пневмония, септицемия, менингоэнцефалит».

Проведена эмпирическая замена антимикробной терапии на меропенем в комбинации с ванкомицином и ацикловиром; осуществлен доступ к центральной вене (катетеризация подключичной вены) и коррекция качественного состава инфузионной терапии.

При последующем мониторировании состояния девочки отмечена стремительная отрицательная динамика в клинической картине: к 8 ч 20 мин состояние уже оценили как крайней степени тяжести (рис. 1), наросло угнетение сознания, общая гипотония (шкала Глазго — 8 баллов), лихорадка сменилась нормотермией. Ребенок был переведен в условия ИВЛ (поток — 9 л/мин, FiO_2 — 1,0, PIP — 27 mbar, PEEP — 6,8 mbar, Tin — 0,33 с, Rate — 50/мин). ЧСС — 134 уд./мин, АД — 68/32, Sat — 90%, симптом белого пятна — 5 с.

Продолжалась интенсификация терапии согласно протоколу лечения септического шока. Развитие полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома, острого поражения почек в стадии олиго-анурии, нарастание церебральной недостаточности обусловили коррекцию инотропной поддержки (титрование допамина в сочетании с адреналином), гормональной терапии (гидрокортизон) и инфузионной терапии (коррекция гемостаза, ДВС-синдрома).

С 9 ч 30 мин до 11 ч 50 мин состояние ребенка быстро ухудшилось до терминального, развились атония, арефлексия, анурия, мидриаз, исчезли фотореакции (оценка по шкале Глазго — 3 балла), сливная геморрагическая сыпь распространилась по всему телу. Тоны сердца оставались резко глухими, появилась брадикардия, пульс на периферии больше не определялся, симптом белого пятна — более 5 с. Асистолия развилась в 11 ч 55 мин. Реанимационные мероприятия с полным комплексом сердечно-легочной реанимации оказались безуспешными, биологическая смерть зафиксирована в 12 ч 25 мин 09.07.2019. Общая длительность заболевания с учетом примерного времени появления лихорадки на дому составила около 15 ч; с момента появления геморрагической экзантемы — 5 ч; время пребывания в стационаре — 9 ч.

Рис. 1. Девочка А., возраст 6 дней, на утро 09.07.2019

Fig. 1. Girl A., 6 days of age, morning of 09.07.2019

Примечание. Фото предоставлено врачами с консультативной целью, демонстрируется с разрешения родителей.

Источник: личный архив И.Я. Извековой.

Note. Photo was provided by doctors for consultatory purposes, it is displayed with the permission of parents.

Source: I.Ya. Izvekova personal archive.

Ликвор 09.07.2019, 7 ч: 1,3 мл, слегка мутный, белок — 2,9 г/л, глюкоза — 5 ммоль/л, хлориды — 120 ммоль/л, цитоз — 231 в 1 мкл, полинуклеары/макрофаги — 50/50%, микроскопия — единичные грамотрицательные диплококки.

Биохимический анализ крови 09.07.2019, 10 ч: креатинин — 75,9 мкмоль/л, АСТ — 62 ЕД/л, АЛТ — 34 ЕД/л, общий белок — 50,9 г/л, мочевина — 4,9 ммоль/л, С-реактивный белок — более 42 мг/л, общий билирубин — 166,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 6,6 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 430 Ед/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 42,2 с, протромбиновое время — 32,2 с, концентрация протромбина — 38%, международное нормализованное отношение — 2,34, концентрация фибриногена — 1,07 г/л, протромбиновый индекс — 83%.

Группа крови A(II), Rh+.

ПЦР крови и ликвора на ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) отрицательные.

Кровь на Hbs-антиген и анти-HCV-антитела и антитела к ВИЧ — отрицательные.

Иммуноферментный анализ сыворотки на антитела (IgM, IgG) к Toxo, ЦМВ, ВПГ-1, -2, Rubella: IgG к ВПГ-1, -2 +, авидность 99%, IgG к ЦМВ +, авидность 71%.

Культуральные исследования: посев крови на стерильность — отрицательный; мазок из носа на посев — высев *Staphylococcus aureus*, чувствительного ко всему перечню тестируемых антибиотиков; пупочная ранка — высев *Staphylococcus epidermidis*, резистентного к цефокситину, гентамицину, ципрофлоксацину, эритромицину.

Выполнено быстрое культуральное исследование крови (из забранной в 8 ч 15 мин) на аппарате «BACTEC» с последующим посевом на кровяной агар (КА), Сабуро, жидкую селективную среду (ЖСА), Уроселект, на менингококковую среду. На средах КА, Сабуро, ЖСА, Уроселект рост не получен. Рост микрофлоры был получен только на менингококковой среде. Агглютинация на менингококк получена; возбудитель типирован — менингококк серогруппы A+ (сыворотки ФГЦУП СПбНИИВС Менгрувид А).

Выполнен забор мазка из носоглотки в 9 ч 30 мин с исследованием на аппарате «BACTEC» — получены рост бактерий на менингококковой среде и агглютинация с сывороткой серогруппы A+.

Заключение: из крови и носоглотки выделены бактерии *Neisseria meningitidis* серогруппы А.

Повторный забор крови был выполнен в 10 ч (после 6 ч антибактериальной терапии) с повторным исследованием на аппарате «BACTEC» — рост флоры получен не был.

Учитывая выделение менингококка у новорожденного, было проведено эпидемиологическое расследование — источник инфекции установлен не был, однако отмечены стесненные условия проживания мигрантов. Мать обследована — в мазке из носоглотки высев менингококка не получен.

При патологоанатомическом исследовании подтверждено наличие у новорожденного ребенка раннего неонатального сепсиса смешанной этиологии (вирусно-бактериальной по морфологии): двусторонняя интерстициально-десквамативная пневмония, серозный менингит, серозный лобулярный гепатит, острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов, ДВС-синдром, 3-я фаза (мелкопятнистые кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки и паренхиму внутренних органов, очаговые лептоменингеальные кровоизлияния, геморрагическая сыпь на коже, двусторонние гематомы надпочечников). Септический шок: «шоковые» почки, «шоковое» сердце. Акцидентальная инволюция тимуса 2-й степени.

Таким образом, смерть ребенка в возрасте 6 сут жизни наступила вследствие раннего неонатального сепсиса, расшифрованная этиология которого позволила выставить окончательный диагноз: «Генерализованная менингококковая инфекция, гипертоксическая форма с молниеносным течением, осложненная септическим шоком, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), синдромом Уотерхауса – Фридериксена».

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология менингококковой инфекции — от старого к новому. Факторы риска неонатальной менингококковой инфекции

Neisseria meningitidis — возбудитель из верхних дыхательных путей, передается при тесном продолжительном контакте. От 5 до 10% населения — бессимптомные носители менингококка, что является значимым эпидемиологическим фактором распространения инфекции в популяции. Установленными к настоящему моменту факторами риска МИ выступают множественные генетические дефекты, ассоциированные с дефицитом терминальных компонентов комплемента (C5, C6, C7, C8, C9) и дисфункцией пропердина, с антагонизмом к рецепторам интерлейкина-1, молекулам адгезии носоглотки, белкам сурфактанта и пр. [39, 40]. Найдено также, что генный полиморфизм 4G/4G *PAI-1* связан с более высокими концентрациями PAI-1 (белок острой фазы) и, следовательно, с худшим прогнозом по сравнению с другими генотипами. Давно известно значение функциональной и анатомической асплении и других иммунокомпрометированных состояний, а также воздействия табачного дыма.

На протяжении десятилетий изучалась и роль социально-экономических детерминант МИ в разных регионах планеты. Неоднократно продемонстрирована связь между заболеваемостью и смертностью от МИ — прежде всего у детей раннего возраста и с различного рода социально-экономическими лишениями. Так, в Англии, Израиле, Испании, Дании и пр. выявили, что показатели заболеваемости наиболее бедного слоя были в два и более раза выше, чем для обеспеченных категорий населения [41–43]. Самой высокой заболеваемость МИ была в наиболее неблагополучных районах с относительным риском 1,97 [41]. Хорошо известно значение перенаселенности, скученности с «распространением среди тех, кто проживает вместе в более или менее переполненных квартирах с плохой вентиляцией» — цитата из статьи 1899 г., посвященной эпидемиологии «цереброспинальной лихорадки» [7].

Особое значение играют социальные катаклизмы с массовой миграцией населения и перемешиванием социальных слоев и людей с разной степенью иммунологической защиты и инфицирования [44]. Достаточно вспомнить, что первые описанные вспышки «цереброспинального менингита» в Европе были связаны с продвижением наполеоновской армии, а в США год спустя — с прибытием переселенцев из Европы. В последующем в США болезнь получила широкое распространение во время Гражданской войны, с 1861 по 1864 г., «особенно в Потомакской армии и в лагерях близ Вашингтона, а также среди негров, посланных конфедератами в Мемфис» [7, 45, 46]. Исследователи

тех лет, проводя анализ заболеваемости по странам и континентам, обращали внимание на особенности эпидемиологии «цереброспинального менингита»: болезнь была хорошо известна медицинским работникам тюрем (вспышки в тюрьмах Индии), армейским медикам — массовые вспышки в войсках во Франции с 1839 по 1842 г. и с 1880 по 1882 г., в казармах и в работных домах Дублина — с 1845 по 1866 г.; в казармах Девонпорта и Честера зимой 1885–1886 гг., на борту некоторых военных кораблей в гавани Лондона [7]. В Германии 1834–1843 гг. «вспышки иногда почти полностью ограничивались казармами, работными домами или тюрьмами; население за пределами этих учреждений страдало лишь в незначительной степени. После того как тяжелая эпидемия проходила, болезнь продолжала проявляться по всей стране в виде разрозненных групп случаев, становясь „одомашненной", большую часть последующих смертельных случаев составляли дети, а выздоровевшие дети становились необратимо глухими с параличами конечностей, косоглазием, гидроцефалией и т.д.» [6, 7].

Интересно, что с давних времен в мировой литературе по изучению МИ было мало информации о России: «Об этой стране имеется немного записей. Трудности языка затрудняют извлечение из официальных отчетов каких-либо фактов или цифр, касающихся цереброспинальной лихорадки. В последнее время заголовки в официальных таблицах смертей от некоторых болезней также печатаются на французском языке, но только для более распространенных заразных болезней. Если бы названия всех болезней в статистических таблицах также давались на французском языке, ежемесячные и годовые табличные отчеты о смертности стали бы более доступными для эпидемиологов, по крайней мере в этой стране. В 1863 г. была эпидемия в Калужской губернии, а в 1865 г. — в губерниях в Польше, в Минске, а также в Петербурге. В начале 1866 г. многочисленные случаи были зарегистрированы в Москве, а с 1867 по 1869 г. — в Калише. На юге России была эпидемия, поразившая Кавказ в 1867 и 1868 гг.; она распространилась по всему Крыму. В 1879 г. она напала на Плоцк, Седлице и Плонск. По причинам, изложенным выше, я не могу дать какие-либо табличные данные о смертях за последние годы» [7].

Согласно отечественным историческим данным, ощутимый подъем заболеваемости начался в 1902 г. с западных областей России и стал распространяться на восток. Он проявлялся в виде отдельных подъемов в 1902–1907, 1914–1920 и 1924–1942 гг. с пиком в 1931 г. В 1930-е гг. высокая заболеваемость была отмечена в Татарстане, Средне-Волжском районе, на Кавказе и в соседних с нынешней Россией регионах — Белоруссии и Украине. Подъем продолжался вплоть до окончания Великой Отечественной войны; эпидемическое неблагополучие сохранялось на протяжении первых 50 лет XX в., поддерживаясь массовой миграцией населения, перемещением сельских жителей в города, на стройки первых пятилеток [44]. С 1991 г. в Российской Федерации наступил межэпидемический период; заболеваемость МИ, несмотря на возникновение отдельных вспышек, в целом по России снижается уже более 30 лет.

В последнее десятилетие в различных регионах мира вспышки МИ регистрировали в детских учреждениях, школах, общежитиях, военных лагерях, а также среди паломников, совершающих хадж и умру, и среди перемещенных лиц [47].

Настоящий исторический этап имеет беспрецедентно сложные эпидемиологические характеристики: к концу 2021 г. общемировая численность насильственно перемещенных лиц приближалась к 90 млн, чему способствовали новые конфликты в различных регионах планеты; в мае 2022 г. Управление Верховного комиссара ООН по делам беженцев сообщило, что число лиц, вынужденных спасаться от конфликтов, насилия, нарушений прав человека и преследований, впервые в истории превысило уже 100 млн [48]. В общемировом масштабе для беженцев и некоторых групп мигрантов (например, международных трудящихся-мигрантов низкой квалификации) характерны более низкие показатели здоровья, чем у жителей принимающих стран; часто и условия проживания мигрантов не способствуют хорошему здоровью, а их собственная восприимчивость к инфекциям может возрастать под воздействием факторов риска окружающей среды. С другой стороны, различные инфекционные заболевания рискуют распространиться в другие регионы, если мобильным группам населения, особенно в странах назначения, не будут обеспечены своевременная диагностика и лечение.

Семья нашей пациентки — трудовые мигранты из Средней Азии, проживающие в условиях скученности, с большим количеством сложно выявляемых контактов. Носительство менингококка у матери обнаружено не было, источник инфекции среди контактных в домашнем очаге выявлен не был, однако заболевание новорожденного совпало со вспышкой МИ 2019 г. в Новосибирске, возникшей после мусульманского поста и праздника Рамадан — 06.05–04.06.2019 [49].

Известно, что при развитии неонатального сепсиса следует учитывать не только носоглоточное носительство у матери и контактных лиц, но и колонизацию мочеполовой системы и кишечника матери, так как инфицирование ребенка при различных внутриутробных инфекциях возможно внутриутробно, интранатально (из-за восходящей колонизации после разрыва плодных оболочек либо при прохождении через инфицированные родовые пути), постнатально. До 40% описанных неонатальных МИ имели раннее начало (в течение первых 6–7 дней жизни) [25]. Превалирование поздних неонатальных инфекций в структуре МИ новорожденных чаще связано с воздушно-капельным инфицированием и колонизацией носоглотки и, возможно, соответствует классическим канонам патогенеза МИ. Развитие ранних неонатальных инфекций вызывает многочисленные вопросы и требует тщательного изучения эпидемиологических и патогенетических аспектов, при этом связь между ранней неонатальной МИ и материнским цервиковагинальным носительством менингококка практически не изучена. И хотя выделение менингококка из мочеполового тракта до недавнего времени было редкостью, случаи МИ у новорожденных от матерей с культурально подтвержденным цервиковагинальным носительством *Neisseria meningitidis* описаны [21, 26, 28, 29]. В одном из исследований материнская вагинальная колонизация была обнаружена в 6 (18,75%) случаях неонатальной МИ [25]. Более того, описаны и клинические примеры ранней неонатальной МИ (с рождения) с доказанной плацентарной инфекцией у матери [30, 50–53]. *Neisseria meningitidis* в ряде случаев верифицирована не только культурально, но и с помощью масс-спектрометрии и real-time ПЦР; гистопатологическим исследованием плаценты доказано наличие васкулита сосудов пуповины и хориоамнионита, согласующихся с восходящей инфекцией и воспалительной реакцией матери и ребенка.

Виды *Neisseria* являются известными комменсалами женских половых путей, а нетипируемые штаммы

Neisseria meningitidis могут быть обнаружены в вагинальных образцах [54–57], в урогенитальном тракте (шейка матки, влагалище, уретра), а также в прямой кишке. Несмотря на это, *Neisseria meningitidis* до настоящего момента не рассматривается как серьезная причина урогенитальных инфекций, хотя сообщения о случаях менингококкового уретрита, цервицита, вагинита, проктита, воспалительных заболеваний органов малого таза и послеродового эндометрита относятся еще к 1940-м гг. Не так давно появились данные, свидетельствующие о том, что гиперинвазивная *Neisseria meningitidis* W CC11, возможно, адаптировалась к урогенитальному тракту и также связана с очагами уретрита [58]. С 2015 г. во многих городах США зарегистрировано значительное увеличение заболеваемости менингококковым уретритом среди гетеросексуальных мужчин. Предполагается, что орогенитальные и аногенитальные контакты являются путем передачи МИ, наблюдаемой и в популяции мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. С этим согласуется и то, что в подобных группах населения носоглоточное носительство встречается значительно чаще, чем в общей популяции (> 30%). Так, среди гомосексуальных мужчин частота фарингеального носительства *Neisseria meningitidis* составляет > 40%, уретрального носительства — 0,7% и ректального носительства — до 2% [58].

Множество зарегистрированных случаев урогенитальной инфекции *Neisseria meningitidis* уже не позволяют считать ее редкостью, а следовательно, выделение *Neisseria meningitidis* из этих локусов должно иметь клинические и эпидемиологические последствия, а также учитываться при проведении эпидемиологических расследований.

Летальность и исходы при менингококковой инфекции новорожденных

Истинная заболеваемость неонатальной МИ неясна и, возможно, недооценена; еще более сложна оценка истинной летальности. В анализируемой литературе по объективным причинам (длительный исторический срок) отсутствовало единое определение неонатального или раннего младенческого периода. В ряде публикаций неонатальный период определен как возраст до 30 или даже 90 дней (это особенно присуще публикациям начала XX в.), тогда как Всемирная организация здравоохранения определяет «младенца раннего возраста» как ребенка младше 60 дней. В большинстве публикаций раннюю неонатальную инфекцию определяли как возникающую в первые 5–7 дней жизни, но использованы и более жесткие критерии — возникающую в первые 72 ч жизни [59–61]. Нет и единообразия в оценке критериев поздних инфекций: от первой недели и до нескольких месяцев после рождения и даже от 72 ч до 6 дней жизни [16, 25, 26, 62–66]. В статье применены критерии МКБ-10 [67]: неонатальный период заканчивается через полных 28 дней после рождения; ранний неонатальный период — до 6 дней 23 ч 59 мин; поздний — 7 дней — 27 дней 23 ч 59 мин.

В доантибактериальную эру новорожденные с МИ были обречены либо на смерть в острую фазу болезни, либо на летальный исход в отдаленной фазе от грубых инвалидизирующих последствий заболевания. Антибактериальная терапия, безусловно, изменила прогноз неонатальной МИ, но и с использованием современных возможностей лечения неонатального сепсиса летальность при МИ остается чрезвычайно высокой. Так, в 2003 г. W.T. Lo и соавт. опубликовали обзор литературы о ранней неонатальной МИ и сообщили о 50% летальности [29]; согласно данным D.M. Granoff и соавт. (2004), в случае развития у детей тяжелой пурпуры, СПОН или ДВС-синдрома уровень летальности составлял также не менее 50% [23]; T. Mubashar и соавт. (2020) на основе обзора публикаций за 102-летний период сообщили о летальности 40% [26].

Ряд описанных в литературе осложнений неонатальной МИ редко ассоциируются с МИ в других возрастных группах: так, опубликованы сообщения о неонатальном менингококковом менингите, осложненном субдуральной эмпиемой, множественными церебральными абсцессами, вентрикулитом, васкулитом церебральных сосудов, обструктивной гидроцефалией, миелитом с двигательными нарушениями [4, 5, 10, 13, 19, 45, 68–70], помимо этого, описаны и традиционные исходы неонатальных менингитов в виде глухоты, слепоты, когнитивных нарушений у 25–60% выживших [26, 71, 72]. Частота и тяжесть осложнений снижаются при своевременной адекватной антибактериальной терапии.

Варианты клиники неонатальной менингококковой инфекции

Не теряет своей актуальности (безусловно, с современной коррекцией) описание симптомов «злокачественной эпидемической лихорадки», представленное в «Номенклатуре болезней» [7] Королевского колледжа врачей Британии в 1869 г.: «Заболевание сопровождается болезненным сокращением мышц шеи и запрокидыванием головы; часто сопровождается обильными пурпурными высыпаниями, а иногда и вторичными выпотами в определенные суставы. При вскрытии обнаруживаются поражения головного и спинного мозга, которые классифицируют следующим образом: 1) простая форма, имеющая типичные нервные симптомы; 2) молниеносная форма, «нападающая внезапно и быстро убивающая»; 3) пурпурная форма, сопровождающаяся кровоизлияниями; 4) абортивная форма с аномальными симптомами, протекающая непродолжительно. Эти формы имеют тенденцию накладываться одна на другую. Смертность варьирует: в некоторых вспышках умирает 80% заболевших; в других — только 20%. У выздоравливающих иногда развиваются параличи в конечностях или в других локусах; глухота является распространенным последствием, и в этом последнем случае, когда пациент — младенец, он становится глухонемым». «В смертельных случаях течение болезни чрезвычайно быстрое, продолжаясь в одних случаях всего 12 часов, в других — от 1 до 5 дней. У детей часто судороги. У тех, кто умер в течение 24 часов после начала болезни, по большей части тела появляются высыпания лиловых пятен. Посмертное исследование обнаруживает желеобразный экссудат, покрывающий поверхность головного мозга, и желтое гнойное вещество базальной локализации, а также на нижней поверхности мозжечка и продолговатого мозга».

Название «эпидемический цереброспинальный менингит» было не единственным, под которым описана МИ в архивных источниках; сегодня принято считать, что именно о МИ идет речь при описании таких заболеваний, как эпидемический менингит, эпидемическая лихорадка головного мозга, эпидемический энцефалит, эпидемическая гидроцефалия; она также называлась спинальной лихорадкой, цереброспинальной лихорадкой, цереброспинальным арахнитом, эпидемическим менингомиелитом. Предполагается, что в еще более старых упоминаниях МИ скрывается под названиями «тюремная лихорадка», «пятнистая лихорадка», «петехи-

альная лихорадка» или «госпитальная лихорадка», «пятнистая лихорадка» и «пурпура» — и даже «черная смерть» (хотя этот термин применяли обычно к бубонной чуме и в ином контексте использовать не рекомендовали), а позже еще и «герпетическая лихорадка» (из-за высыпаний герпеса).

Все это многообразие терминов отражало скорость развития и тяжесть заболевания в двух его основных современных инвазивных формах: менингит и менингококцемия. У новорожденных от начала лихорадки до смерти при тяжелой менингококцемии часто проходило всего около 12 ч — с осложнениями молниеносной формой сепсиса, тяжелым септическим шоком, ацидозом, ДВС-синдромом и СПОН [18, 73–75].

В ряде публикаций сообщается, что МИ у новорожденных прогрессирует быстрее, чем в других педиатрических группах: среднее время между началом заболевания и госпитализацией составляет в среднем 13 ч по сравнению с 20–22 ч у детей в возрасте от 5 до 16 лет; ранние симптомы (через 0–4 ч от начала заболевания) включают лихорадку и беспокойство, сниженный аппетит и сонливость, иногда тошноту/рвоту; сыпь у младенцев возникает в среднем через 8 ч от начала заболевания; поздние симптомы (через 13–20 ч после начала заболевания) включают светобоязнь, потерю сознания, выбухание родничка, ригидность затылочных мышц, судороги и жажду [76].

Поразительно схожий с нашим клиническим случаем по скорости развития и последовательной динамике клинических и лабораторных данных пример инвазивной неонатальной МИ, осложненной молниеносным септическим шоком, приводят турецкие врачи E. Kiray Baş и соавт. [25]: 10-дневный ребенок, госпитализированный в стационар в связи с лихорадкой и затруднением дыхания, с развитием геморрагического синдрома и шока через 5 ч пребывания в стационаре и, несмотря на проводимую адекватную терапию, с летальным исходом через 12 ч (рис. 2).

Современные исследования неонатального сепсиса неоднократно подтверждают старую практическую истину: ранние признаки сепсиса у новорожденных, как правило, малозаметны и неспецифичны, и при отсутствии «красных флагов» (недоношенность, внутриамниотическая инфекция и воспаление у матери, преждевременный разрыв плодных оболочек) тщательного контроля требуют прежде всего лабораторные показатели, изменение которых может служить более достоверным критерием тяжести, чем клиническая картина. Сегодня очевидно то, что новорожденные имеют ограниченный репертуар стереотипных реакций на различные патологические стимулы (инфекционные, метаболические, респираторные или травматические), и многие симптомы или признаки сепсиса можно отнести и к неинфекционным заболеваниям новорожденных [59]. Особенность педиатрического шока еще и в том, что дети могут относительно долго компенсировать потерю значительного объема циркулирующей крови без снижения артериального давления и грубого изменения алертности (это показано в том числе на примере МИ), что затрудняет объективную клиническую оценку тяжести сепсиса и шока; развитие гипотензии означает срыв компенсаторных механизмов и, как правило, сопровождается дальнейшей быстрой декомпенсацией витальных параметров. Вызывают интерес результаты исследования ассоциации демографических, клинических, лабораторных, органных дисфункций и переменных составляющих тяжести заболевания с: 1) сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком у детей с инфекцией и 2) с полиорганной дисфункцией или смертью у детей с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком, выполненного Международной целевой группой по определению педиатрического сепсиса и опубликованные в Critical Care Medicine (январь 2022) [77]. Среди новорожденных с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком отсутствовали различия в смертности, значимо связанные с ЧСС, средним АД, систолическим АД, центральным венозным давлением, давлением и насыщением артериальной крови кислородом. Большую информативность с убедительной разницей между не выжившими и выжившими имели лабораторные показатели (более низкий pH сыворотки, более высокий уровень лактата, высокий дефицит оснований, содержание мочевины и креатинина, более низкое количество тромбоцитов, более низкий уровень фибриногена и пр.). При этом ни один из традиционных лабораторных маркеров инфекции — С-реактивный белок, количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, отношение незрелых нейтрофилов к общему количеству — не обладал достаточной чувствительностью или специфичностью для выявления инфицированных детей; их диагностическая ценность особенно ограниченна на ранних стадиях заболевания [59]. Идеальные биомаркеры неонатального сепсиса, с максимальной достоверностью предсказывающие тяжесть заболевания и прогноз, еще не найдены; несмотря на многообещающие результаты, полученные во многих исследованиях, большинство диагностических маркеров еще не соответствуют критериям, необходимым для клинической практики. Создание качественного международного гайдлайна неонатального сепсиса и септического шока по аналогии с Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) — задача ближайшего будущего [77–79].

Вместе с тем у новорожденных описаны и варианты менингококкового менингита, когда заболевание развивалось в течение первой недели жизни, при этом первоначальные симптомы были в целом незначительными и неясными [25], отчетливая симптоматика развивалась только на второй неделе болезни, характерная пурпурная сыпь не формировалась (изолированный менингит), что требовало особенно высокого индекса подозрения

Рис. 2. Генерализованная пурпура у новорожденного
Fig. 2. Generalized purpura in the newborn

Источник: Kiray Baş E. и соавт., 2014 [25].
Source: Kiray Baş E. et al., 2014 [25].

для адекватного обследования [68, 71, 74, 80]. Именно при таких вариантах клинической динамики в литературе описаны достаточно редкие для МИ осложнения — множественные абсцессы в мозге, субдуральная эмпиема, вентрикулит с окклюзионной гидроцефалией.

Проблемы и перспективы диагностики менингококковой инфекции новорожденных

Выявление причинного микроорганизма, безусловно, является определяющим фактором диагностики неонатальной МИ.

Микроскопия субстратов (ликвор, кровь и пр.) с окраской по Граму — дешевый и проверенный временем диагностический инструмент, позволяющий и сегодня быстро идентифицировать возбудителя. Метод имеет дополнительную ценность для пациентов с отрицательными посевами. Современные технологии позволят (и уже сегодня позволяют) улучшать его как в аспектах усовершенствования оптической техники и видеосистем, так с позиции комбинации с иммунологическими методами (обработка антителами, меченными флуорохромами к микробным антигенам, и пр.).

Одним из современных вариантов исследования биологических молекул является MALDI-масс-спектрометрия (матрично-активированная лазерная десорбция) — воздействие импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом с идентификацией микроорганизмов на основе получения общего масс-спектра белков в диапазоне 1000–10 000 Да и биоинформационного сравнения полученного спектра с базой данных референсных спектров. Времяпролетная MALDI-масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) — новая технология в клинической диагностике, позволяющая проводить идентификацию микроорганизмов, определять таксономическое положение неизвестных возбудителей [81]. Выше приведен пример эффективной диагностики урогенитальной МИ с помощью MALDI-масс-спектрометрии в доказательстве материнско-фетальной трансмиссии *Neisseria meningitidis* Serogroup W Clonal Complex 11 [51].

Среди молекулярно-генетических методов широкое распространение сегодня получил метод ПЦР, основанный на многократном избирательном копировании (амплификации) определенного участка ДНК. Для выявления нуклеотидной последовательности фрагментов ДНК используется метод секвенирования путем получения серии комплементарных молекул ДНК, различающихся по длине на одно основание. Для молекулярно-генетических методов характерна 100% специфичность и высокая чувствительность: 1×10^2–1×10^3 м.к./мл [81]. Следует подчеркнуть, что любая, даже мультиплексная, ПЦР обнаружит только те патогены, которые уже заподозрены исследователем и включены в набор праймеров, что предполагает все же первичную роль человека, а не цифрового интеллекта.

Непреходящую ценность и сегодня имеет культуральная диагностика — микробиологический посев крови (и ликвора) является «золотым стандартом» диагностики неонатального сепсиса до настоящего времени [59]. Существует много споров относительно адекватного для исследования объема крови у новорожденных в рамках предположения, что в случаях низкой степени бактериемии (на которую может приходиться до двух третей случаев неонатального сепсиса) могут потребоваться большие объемы, чем это возможно. Сегодня показано, что чувствительность гемокультуры в объеме 1 мл посеянной крови приближается к 100% при бактериемии от 4 колониеобразующих единиц (КОЕ) на миллилитр. Согласно ряду исследований [25, 26, 41], при неонатальной (и младенческой) МИ при изоляции из культур крови и ликвора чаще других менингококков высевали *Neisseria meningitidis* серогрупп B (32%) и C (16%); реже — другие серогруппы (W135 — в 5%, A и Y — в 3%).

С течением времени изменилась оценка эффективности метода латексной агглютинации для этиологической диагностики бактериального менингита (используют бактериальные антитела или коммерчески доступные антисыворотки против капсульных полисахаридов). Чувствительность теста в образцах ликвора от пациентов с бактериальным менингитом чрезвычайно варьировала. Так, в 10-летнем ретроспективном исследовании у детей с менингитом, которые начали получать антибиотики перед люмбальной пункцией, ни у одного не было положительного результата латексной агглютинации в СМЖ [40]. Ограниченная дополнительная к основным диагностическим методам ценность теста на агглютинацию латекса была продемонстрирована неоднократно и в других исследованиях, в том числе и при менингококковом менингите, и поэтому его использование сегодня ограничено.

Клиницистам следует аккуратно подходить и к оценке результатов исследования СМЖ, особенно при неонатальном менингите [82]. В ряде публикаций представлены сложные для интерпретации данные: количество лейкоцитов в СМЖ, например, варьировало от 6 до 21 на мм^3; концентрация глюкозы — от 0 до 11 ммоль/л; концентрации белка — от 0,4 до 19,6 г/л. Окраска по Граму при этом может быть отрицательной, что не исключает инфекции. Поэтому основное значение следует придавать культуральным методам диагностики в сочетании с молекулярно-генетическими методами. Эмпирическую антимикробную терапию новорожденным рекомендуется начинать даже на основании низкого клинического подозрения и продолжать до точного клинико-лабораторного заключения.

Принципы терапии неонатальной менингококковой инфекции

Современная антибактериальная и противошоковая терапия в большинстве случаев все же эффективна в лечении неонатального сепсиса при своевременном и адекватном назначении [78] — раннее и эффективное лечение, без сомнения, имеет решающее значение для исхода и прогноза, что часто требует эмпирического назначения антибиотиков широкого спектра действия у младенцев группы высокого риска.

Бактериальная нейроинфекция на фоне сепсиса (и системной воспалительной реакции) вызывается попаданием бактерий в оболочки и/или паренхиму головного и/или спинного мозга с развитием дополнительной локальной острой инфекционно-воспалительной реакции в течение 3 ч и достигает пика в течение 24 ч после транслокации бактерий за гематоэнцефалический барьер [59]. Возникающее в результате такого воспалительного состояния структурное повреждение развивающегося головного мозга младенцев может приводить к неврологическим последствиям, которые сохранятся на всю их последующую жизнь. Это означает, что в лечении новорожденных ***важно все***: и адекватная антибактериальная терапия, и профессиональная гемодинамическая поддержка в сочетании с актуальными подходами к протезированию нарушенных функций, и современная нутритивная политика в условиях септического процесса, и терморегуляция и т.д. [78, 83].

Выбор антибиотиков определяется прежде всего этиологией септического состояния (на основании эмпирического или лабораторно доказанного заключения клинициста) и чувствительностью значимой флоры в данном регионе или очаге, а также предполагаемой длительностью патологического процесса (влияет на степень проникновения антибиотика в очаг) и фоновыми или коморбидными состояниями у больного.

Эмпирическая антибиотикотерапия неонатальной МИ, согласно литературным данным, чаще проводится бензилпенициллином (обычно в комбинации с аминогликозидом) внутривенно. В зависимости от клинической динамики и конкретной ситуации возможна смена антибиотиков на цефалоспорины или другие препараты согласно чувствительности возбудителя. Менингококки, резистентные к пенициллинам, и сегодня в мире встречаются крайне редко, хотя отдельные сообщения об обнаружении подобных штаммов периодически появляются повсеместно (в том числе и в России), что требует постоянного мониторинга эпидемиологических данных и либо индивидуального подбора препарата, либо коррекции ингибирующих концентраций выбранных средств, если это требуется.

Единого мнения об оптимальной длительности курсов антибактериальной терапии при неонатальных менингитах без осложнений нет; чаще рекомендуют продолжительность лечения от 14 до 21 дня, но описаны и более короткие курсы (7–10 дней).

Профилактика менингококковой инфекции новорожденных: настоящее и перспективы

В идеале вспышка в сообществе перемещенных лиц сегодня требует комбинации профилактических мер — срочной вакцинопрофилактики (в Российской Федерации она проводится согласно календарю по эпидпоказаниям) в сочетании с химиопрофилактикой контактным в очаге.

С целью профилактики вторичных случаев МИ в очаге, и особенно в бедных, перенаселенных группах населения, подход в виде превентивной антибиотикопрофилактики сегодня широко распространен во всем мире. Систематический обзор эффективности антибиотиков в профилактике МИ выявил, что химиопрофилактика, проведенная среди бытовых контактов после одного случая МИ, снижает риск последующих случаев на 89% и что для предотвращения одного последующего случая необходимо пролечить около 200 бытовых контактов [41]. Принимая во внимание социологические характеристики популяции нашей пострадавшей, выявление круга лиц, подпадающих под общепринятое определение «близких контактов», в подобной ситуации, как правило, особенно затруднено и требует качественного, хорошо организованного эпидемиологического расследования. Тактика же оценки и профилактики вторичных случаев МИ у новорожденных в очаге вообще не разработана нигде в мире.

Известно, что неонатальный иммунитет представлен реакциями врожденного иммунитета и уровнем полученных транплацентарно от матери защитных антиген-специфических IgG. Долгое время считалось, что ≈50% новорожденных имеют антитела против *Neisseria meningitidis* при рождении, чем объясняли низкую частоту МИ в неонатальном периоде; эти антитела катаболизируются со временем, защитные титры снижаются в течение первых нескольких месяцев жизни, повышая риск развития МИ, особенно у младенцев, имеющих иммунологические, генетические и эпидемиологические факторы риска. Скорость и факторы распада специфических материнских антител детально не изучены, однако, например, обнаружено, что у детей от матерей с гипергаммаглобулинемиями разного генеза (в том числе на фоне ВИЧ) не только ниже титры защитных IgG (предполагается отрицательное влияние высокого уровня материнских гамма-глобулинов на трансплацентарный перенос IgG), но и выше скорость элиминации материнских антименингококковых антител [84, 85].

Иммунитет беременных от МИ плохо изучен; считается, что уровни циркулирующих материнских менингококковых антител, как правило, низкие в популяции, где беременные женщины не были иммунизированы от МИ. Так, в одном их таких редких исследований авторы сообщили о низких концентрациях анти-MenC-IgG у беременных — только у 10% женщин титры антител достигали значимого уровня ≥ 2 мкг/мл [86].

В таком случае следует предполагать, что в условиях длительного эпидемиологического благополучия по МИ и отсутствия массовой вакцинации снижены и уровень популяционного инфицирования, и доля иммунологически защищенных беременных. Так, по нашим данным, несмотря на постоянное присутствие на нашей территории всех трех основных серогрупп менингококка, доля иммунных лиц среди населения нестабильна, быстро формируются отрицательные тенденции популяционного иммунитета со снижением количества серопозитивных людей ко всем трем серогруппам. Даже в отношении лидирующего менингококка — серогруппы А — в 2019 г. из 240 обследованных людей 199 человек (82,92%) оказались серонегативны. Число серонегативных к MenA лиц по возрастам: 7–14 лет — 46 человек (76,7%), 15–17 лет — 46 (76,7%), 18 и старше — 107 (89,2%). Высокая доля серонегативных лиц — 231 человек (96,25%) — была и в отношении менингококка группы В [49]. При таком низком уровне популяционного иммунитета не защищены и беременные, и их дети.

Таким образом, профилактика неонатальной МИ с помощью вакцинации может иметь решающее значение для защиты этой уязвимой группы. Однако существующие программы вакцинации от МИ предполагают начало в лучшем случае с возраста 2 мес, а схема вакцинации конъюгированной вакциной против МИ в Российской Федерации — с 9 мес. В таких условиях при формировании высокого риска инфицирования новорожденных (как от матери, так и в очаге) следует применять другие стратегии защиты этой популяции — вакцинацию окружающих младенца лиц (защита «кокономм») и, возможно, прямую вакцинацию беременных женщин.

Сегодня не существует рекомендаций по вакцинации от МИ беременных женщин, однако пренатальная вакцинация уже успешно применяется от коклюша, гриппа, столбняка. На примере этих инфекций показано, что вакцинация даже исходно иммунных женщин (после перенесенных инфекций) безопасна и приводит только к дополнительной бустерной реакции и относительно высокому уровню IgG у беременных, а следовательно, и у младенцев. В настоящий момент для использования во время беременности разрабатываются вакцины для профилактики стрептококковой инфекции группы В, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и ЦМВ-инфекции — значимых инфекций для детей раннего возраста.

Существуют и данные об исследовании эффективности менингококковой вакцинации во время беременности — они были выполнены с применением полисахаридных вакцин. Так, исследование MenAC-PS у беременных

в Бразилии в 1975 г. показало, что у 75% беременных женщин наблюдалось ≥ 4-кратное увеличение титра антител против MenA и MenC через 30 дней после иммунизации; титр обычно оставался на этом уровне в течение как минимум 8 мес наблюдения. Трансплацентарная передача менингококковых антител была обнаружена у младенцев как для MenA, так и для MenC, и этот пассивный иммунитет сохранялся в течение 2–5 мес, при этом антитела часто обнаруживались до 80 дней после рождения [86, 87]. Среди 75 беременных женщин в Гамбии, иммунизированных MenAC-PS в течение третьего триместра, наблюдалось 5–7-кратное увеличение уровней антител против MenA и MenC соответственно. Беременные женщины в Бангладеш, иммунизированные MenACWY-PS на 33-й нед беременности, имели 5–6-кратное увеличение концентраций антименингококковых IgG, при этом уровень антител в пуповинной крови был в два раза выше у новорожденных, рожденных матерями, вакцинированными во время беременности, по сравнению с невакцинированными. Таким образом, исследованные полисахаридные вакцины иммуногенны во время беременности, и можно ожидать, что и конъюгированные и белковые вакцины также будут и иммуногенны, и безопасны, хотя необходимы современные качественные исследования, чтобы продемонстрировать и доказать это на практике.

Согласно новым мировым рекомендациям, современная и эффективная схема вакцинации против МИ предполагает комбинацию двух вакцин: 4-валентной полисахаридной конъюгированной MenACWY и одной из двух белковых вакцин MenB. Современные вакцины высокоиммуногенны, обеспечивают длительный специфический иммунитет; конъюгированные вакцины еще и снижают частоту носительства менингококков в популяции. Решение о применении конкретных схем вакцинации в регионе — достаточно сложный процесс, который базируется на целом комплексе экономических, эпидемиологических, медицинских аргументов. Учитывая непредсказуемость изменений эпидемиологии МИ в России в ближайшие годы, высокий риск завершения периода эпидемиологического благополучия, использование комбинированной вакцинопрофилактики МИ, в том числе в целях защиты от МИ младенцев, — задача, требующая срочного решения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингококковая инфекция новорожденных — редкое, но потенциально смертельное заболевание, истинная частота которого неизвестна. Менингококковую этиологию следует подозревать в случаях неонатального сепсиса даже в отсутствие менингококцемии. Начальная клиническая картина атипична, наблюдается быстрое клиническое ухудшение в течение нескольких часов от начала болезни. Необходимы высокий уровень клинической настороженности, быстрое начало эмпирической терапии и адекватный объем обследования с включением *Neisseria meningitidis* в этиологический спектр неонатального сепсиса, что особенно актуально в фазу высокого риска ухудшения эпидемической ситуации по МИ в стране.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие получено от родителей пациента.

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from the patient's parents.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.Я. Извекова

https://orcid.org/0000-0001-8673-1952

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pinner RW, Gellin BG, Bibb WF, et al. Meningococcal disease in the United States, 1986. Meningococcal Disease Study Group. *J Infect Dis*. 1991;164(2):368–374. doi: https://doi.org/10.1093%2Finfdis%2F164.2.368
2. Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):418–422. doi: https://doi.org/10.1097/01.inf.0000066876.77453.04
3. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Med J*. 2006;29(1):107–112.
4. Kawai Y, Gosling RD, Jones V, Hosein IK. An unusual case of meningococcal meningitis complicated with subdural empyema in a 3 month old infant: a case report. *Cases J*. 2009;2:6335. doi: https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6335
5. Basani L, Aepala R. Neisseria Meningitidis Causing Multiple Cerebral Abscesses in Early Neonatal Period: Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):SD01–SD03. doi: https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25284.10151
6. Sherer. Ein Beitrag zur Aetologie der Leptomeningitis Purulenta Sauglingen, *Jahrsb. f. Kinderh.* 1895;39:1.
7. Bruce RL. Epidemic Cerebro-Spinal Meningitis. *Trans Epidemiol Soc Lond*. 1899;18:53–84.
8. Wilson WJ. Bacteriology of cerebrospinal meningitis. *Lancet*. 1908;171(4424):1686–1687.
9. Holt LE. Observations on Three Hundred Cases of Acute Meningitis in Infancy and Childhood. *Am J Dis Child*. 1911;1:26.
10. Koplik H. Meningitis in the newborn and in infants under three months of age. *Arch Pediatr*. 1916;33(7):481–500.
11. Miller DJM. A case of meningococcal meningitis in the newborn with interesting unusual features. *Arch Pediatr*. 1917;34:824–826.
12. White TW. Case reports of infectious meningitis developing in babies 29 and 39-day-old respectively. *Arch Pediatr*. 1917;34:312–316.
13. Root JH. A case of meningococcus meningitis with obstructive hydrocephalus in the newly born. *Am J Dis Child*. 1921;21:500-505.
14. Barron M. Meningitis in the newborn and in early infancy. *Am J Med Sci*. 1918;156(3):358.
15. McLean S, Caffey JP. Endemic meningococcus meningitis, clinical manifestation in infancy and in early childhood. *Am J Dis Child*. 1928;35(3):357–387.
16. Brown A, Silverthrone N. Meningococcic meningitis in infancy: report of a case. *JAMA*. 1933;101(4):272–273.
17. Ravid JM. Meningococcic and nonmeningococcic meningitis in the new-born and yaung infants. *Am J Dis Child*. 1935;49(5):1282–1298. doi: https://doi.org/10.1001/archpedi.1935.01970050180020
18. Garrow DH. Neonatal meningococcosis. *Postgraduate Med J*. 1951;27(309):358–363. doi: https://doi.org/10.1136/pgmj.27.309.358
19. Reta MA, Zeleke TA. Neonatal bacterial meningitis in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia: a 10-year retrospective review. *Springerplus*. 2016;5(1):1971. doi: https://doi.org/10.1186/s40064-016-3668-1
20. Ahmareen O, Donnell SO, Satas S, et al. Neonatal meningococcal meningitis: case report. *Arch Dis Child*. 2008;93:206.

21. Jones RN, Slepack J, Eades A. Fatal Neonatal Meningococcal Meningitis: Association With Maternal Cervical-Vaginal Colonization. *JAMA*. 1976;236(23):2652–2653. doi: https://doi.org/10.1001/jama.1976.03270240048028
22. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F173–F178. doi: https://doi.org/10.1136/fn.88.3.f173
23. Granoff DM, Gilsdorf JR. Neisseria meningitidis (Meningococcus). In: *Nelson Textbook of Pediatrics.* Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM, eds. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. pp. 929–935.
24. Kim SA, Kim DW, Dong BQ, et al. An expanded age range for meningococcal meningitis: molecular diagnostic evidence from population-based surveillance in Asia. *BMC Infect Dis*. 2012;12:310. doi: https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-310
25. Kiray Baş E, Bülbül A, Cömert S, et al. Neonatal infection with Neisseria meningitidis: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3478–3482. doi: https://doi.org/10.1128/JCM.01000-14
26. Mubashar T, Turner PC, Paul SP. Early-onset neonatal sepsis caused by Neisseria meningitidis serogroup B: case report and literature review of a 102-year period. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):125–129. doi: https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.01.018
27. Bilal A, Taha MK, Caeymaex L, et al. Neonatal meningococcal meningitis in France from 2001 to 2013. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1270–1272. doi: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001296
28. Falcao MC, de Andrade SB, Ceccon MEJR. Neonatal sepsis and meningitis caused by Neisseria meningitidis: A case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007;49(3):191–194. doi: https://doi.org/10.1590%2FS0036-46652007000300010
29. Lo WT, Yuh US, Wang CC. Early onset neonatal infection with Neisseria meningitidis serogroup C: case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):785–787. doi: https://doi.org/10.1007/s00431-003-1307-7
30. Arya S, Nair D, Harish Chellani H, et al. Molecular evidence suggestive of intrauterine transmission of Neisseria meningitidis serogroup A from mother to infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;2(1):45–50. doi: https://doi.org/10.1055/s-0035-1557014
31. Presa J, Serra L, Weil-Olivier C, York L. Preventing invasive meningococcal disease in early infancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(5):1979846. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1979846
32. *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. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2018. 268 p. (In Russ).]
33. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. — 254 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2019. 254 p. (In Russ).]
34. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. — 299 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2020. 299 p. (In Russ).]
35. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. — 256 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021. 256 p. (In Russ).]
36. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году*: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. — 340 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2022. 340 p. (In Russ).]
37. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С. и др. Менингиты у детей раннего возраста. Критерии ранней диагностики // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2019. — Т. 64. — № 5. — С. 183–188. — doi: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-183-188 [Khaliullina SV, Anokhin VA, Khayertynov KhS, et al. Meningitis in children of early age. Criteria for early diagnostics. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):183–188. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-183-188
38. Мазанкова Л.Н., Тебеньков А.В., Россина А.Л. Менингококковая инфекция у детей — новые вызовы // *Практика педиатра*. — 2021. — № 3. — С. 25–29. [Mazankova LN, Teben'kov AV, Rossina AL. Meningokokkovaya infektsiya u detei — novye vyzovy. *Praktika pediatra*. 2021;(3):25–29. (In Russ).]
39. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):31–44. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70261-5
40. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467–492. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.00070-09
41. Stein-Zamir C, Abramson N, Zentner G, et al. Invasive meningococcal disease in children in Jerusalem. *Epidemiol Infect*. 2008;136(6):782–789. doi: https://doi.org/10.1017/S0950268807009259
42. Fone DL, Harries JM, Lester N, Nehaul L. Meningococcal disease and social deprivation: a small area geographical study in Gwent, UK. *Epidemiol Infect*. 2003;130(1):53–58. doi: https://doi.org/10.1017/s095026880200794x
43. Pereiró I, Díez-Domingo J, Segarra L, et al. Risk factors for invasive disease among children in Spain. *J Infect*. 2004;48(4):320–329. doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.10.015
44. Костюкова НН, Бехало ВА, Чернышова ТФ. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2014. — № 2. — С. 73–79. [Kostyukova NN, Bekhalo VA, Chernyshova TF. Meningococcal infection in russia: the past and the immediate prospects. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2014;(2):73–79. (In Russ).]
45. Wright JH, Councilman WT. *Epidemic cerebro-spinal meningitis and its relation to other forms of meningitis*: a report of the State board of health of Massachusetts. Boston: Wright & Potter printing Co., State printers; 1898.
46. Mallory FB, Wright JH. *Epidemic Cerebro-Spinal Meningitis and its Relation to Other Forms of Meningitis*. A report of the State board of health of Massachusetts. Councilman, W. T. (William Thomas), 1854–1933. Boston: Wright & Potter printing co., State printers; 1898.
47. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 2):B26–B36. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.032
48. World report on the health of refugees and migrants. Geneva: World Health Organization; 2022.
49. Извекова И.Я., Самойлова Л.В., Чернышева Л.Ю. и др. Менингококковая инфекция в Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 60–75. — doi: https:////doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75 [Izvekova IYa, Samoilova LV, Chernyshova LYu, et al. Meningococcal infection in Novosibirsk: changes in epidemiology and prevention problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):60–75 (In Russ). doi: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75]
50. Katier N, Traen M, De Dooy J, et al. Neonatal Purpura fulminans due to Neisseria meningitidis serogroup C infection. *Eur J Ped*. 2003;162(4):283–284. doi: https://doi.org/10.1007/s00431-003-1163-5
51. Gilbey T, McIver C, Brandenburg U, et al. Suspected Materno-Fetal Transmission of Neisseria meningitidis Serogroup W Clonal Complex 11 Causing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):ofaa039. doi: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa039

52. Kurlenda J, Agata KP, Grinholc M. Neonatal intrauterine infection with Neisseria meningitidis B. *Clin Pediatr*. 2010;49(4):388–390. doi: https://doi.org/10.1177/0009922809352376
53. Filippakis D, Gkentzi D, Dimitriou G, Karatza A. Neonatal meningococcal disease: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(21):4190–4195. doi: https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849092
54. Givan KF, Thomas BW, Johnston AG. Isolation of Neisseria meningitidis from the urethra, cervix, and anal canal: Further observations. *Br J Vener Dis*. 1977;53(2):109–112. doi: https://doi.org/10.1136/sti.53.2.109
55. Conde-Glez CJ, Calderón E. Urogenital infection due to meningococcus in men and women. *Sex Transm Dis*. 1991;18(2):72–75. doi: https://doi.org/10.1097/00007435-199118020-00003
56. Maini M, French P, Prince M, Bingham JS. Urethritis due to Neisseria meningitidis in a London genitourinary medicine clinic population. *Int J STD AIDS*. 1992;3(6):423–425. doi: https://doi.org/10.1177/095646249200300604
57. Lourenço MC, Reis RS, Andrade AC, et al. Subclinical infection of the genital tract with Neisseria meningitidis. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(2):154–155. doi: https://doi.org/10.1590/s1413-86702006000200015
58. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, et al. Emergence of a new Neisseria meningitidis clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(16):4237–4242. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.1620971114
59. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. (2022)10:840288. doi: https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288
60. Clegg HW, Todres ID, Moylan FM, et al. Fulminant neonatal meningococcemia. *Am J Dis Child*. 1980;134(4):354–355. doi: https://doi.org/10.1001/archpedi.1980.04490010012004
61. Embree J, Law BJ, Williams T, Edye-Mazowita G. Early onset neonatal sepsis due to Neisseria meningitidis W135. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(3):299–300. doi: https://doi.org/10.1097/00006454-198703000-00024
62. Falero GMP, Arroyos PA, Santillana FL, et al. Late neonatal sepsis with meningitis due to meningococcus serogroup C. *An Esp Pediat*. 1999;50(6):639–640.
63. Casanova-Román M, Rios J, Garcia-Del-Rio M, Martínez-Valverde A. Early onset neonatal sepsis due to Neisseria meningitidis B. *Minerva Pediatr*. 2000;52(11):659–660.
64. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health*. 2011;16(6):672–679. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02750.x
65. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, et al. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 12):1781–1789. doi: https://doi.org/10.1099/jmm.0.059840-0
66. Xu M, Hu L, Huang H, et al. Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front. Pediatr*. 2019;7:31. doi: https://doi.org/10.3389/fped.2019.00031
67. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н., Буслаева Г.Н. *Неонатология*: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 896 с. [Volodin NN, Degtyarev DN, Baibarina EN, Buslaeva GN. *Neonatologiya*: National guidelines. Volodin NN, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 896 p. (In Russ).]
68. Chugh K, Bhalla CK, Joshi KK. Meningococcal brain abscess and meningitis in a neonate. *Pediat Infect Dis J*. 1988;7(2):136–137. doi: https://doi.org/10.1097/00006454-198802000-00015
69. Kirkpatrick M, Brooker RJ, Helma PJ, Cole GF. Spinal cord dysfunction in neonatal meningococcal meningitis. *Eur J Ped*. 1994;153:367–368. doi: https://doi.org/10.1007/BF01956421
70. Ramsamy Y, Mahabeer P, Archary M, et al. An unusual case of neonatal meningococcal meningitis complicated by subdural empyema and hydrocephalus. *South African Journal of Child Health*. 2013;7(1):35–37. doi: https://doi.org/10.7196/SAJCH.483 стр 125/1
71. Tinsa F, Jallouli M, Ben Lassouad M, et al. Neonatal meningitis by *Neisseria meningitis*. *Tunis Med*. 2008;86(11):1014–1015.
72. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198772. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772
73. Kumar D, Yadav RK, Singh DK, et al. Fulminant meningococcemia with meningococcal meningitis in the neonate: a case report. *Int J Contemp Pediatr*. 2014;1:190–192. doi: https://doi.org/10.5455/2349-3291.ijcp20141117
74. Smith A, Zehetner A. Early onset neonatal serogroup B meningococcal meningitis and septicaemia. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(2):158. doi: https://doi.org/10.1111/jpc.12079
75. Fuentes DA, Fuhrmann FC, Santis AD. Neonatal meningococcal disease. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):213–215. doi: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.04.010
76. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006;367(9508):397–403. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4
77. Menon K, Schlapbach L, Akech S, et al. for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce of the Society of Critical Care Medicine. Criteria for Pediatric Sepsis — A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med*. 2022;50(1):21–36. doi: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005294
78. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288
79. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–1247. doi: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
80. Devi U, Mahanta J. Neonatal meningitis due to Neisseria meningitidis serogroup Y. *Indian Pediatr*. 2014;51(9):757.
81. Спицин А.Н., Уткин Д.В., Куклев В.Е. и др. Применение MALDI масс-спектрометрии в диагностике особо опасных инфекционных болезней: современное состояние и перспективы // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014. — № 3. — С. 77–82. — doi: https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-3-77-82 [Spitsyn AN, Utkin DV, Kuklev VE, et al. Application of MALDI Mass-Spectrometry for Diagnostics of Particularly Dangerous Infectious Diseases: Current State of Affairs and Prospects. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;(3):77–82. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-3-77-82]
82. Garges HP, Moody CM, Cotten PB, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117(4):1094–1100. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2005-1132
83. Viallon A, Bothelo-Nevers E, Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open Access Emerg Med*. 2016;8:7–16. doi: https://doi.org/10.2147/OAEM.S69975
84. Olin A, Henckel E, Chen Y, et al. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045
85. Keij FM, Achten NB., Tramper-Stranders GA, et al. Stratified Management for Bacterial Infections in Late Preterm and Term Neonates: Current Strategies and Future Opportunities Toward Precision Medicine. *Front Pediatr*. 2021;9:590969. doi: https://doi.org/10.3389/fped.2021.590969
86. Marchant A, Sadarangani M, Garand M, et al. Maternal immunisation: collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):e197–e208. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30229-3
87. Abu Raya B, Sadarangani M. Meningococcal vaccination in pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1188–1196. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2018.144544

Статья поступила: 20.01.2023, **принята к печати:** 14.04.2023.
The article was submitted 20.01.2023, **accepted for publication** 14.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Извекова Ирина Яковлевна, д.м.н., профессор [***Izvekova Irina Ya.***, MD, PhD, Professor]; **адрес**: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52 [**address**: 52 Krasny prospekt Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation]; **телефон**: +7 (383) 218-19-95; **e-mail**: izvekova@inbox.ru; **eLibrary SPIN**: 2663-2580