

Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых

К.В. Жданов¹, А.Н. Коваленко^{✉1}, В.С. Чирский¹, Д.А. Гусев², Н.А. Наливкина¹, В.А. Цинзерлинг², С.Г. Григорьев¹, Р.А. Хайрутдинова¹, А.Н. Исаков², В.В. Шарабханов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

С целью анализа причин тяжелого течения и высокой летальности генерализованных форм менингококковой инфекции рассмотрены клинические характеристики и патоморфологические проявления у 69 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет с фатальным исходом заболевания. Установлено, что основной клинической формой оказалась менингококцемия (90%), у большинства – в сочетании с менингитом (52%). Фульминантное течение у 77% пациентов с менингококковым сепсисом проявлялось внезапным началом, бурным развитием типичных симптомов. Геморрагическая экзантема выявлена в первые сутки менингококцемии. Ведущими осложнениями и критическими состояниями стали инфекционно-токсический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса–Фридериксена). Тяжелое течение менингита (у 10%) приводило к развитию мозговой комы, морфологический субстрат которой был отек – набухание головного мозга.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, летальный исход, менингококцемия, менингит, непосредственная причина смерти, патоморфология

Для цитирования: Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С., Гусев Д.А., Наливкина Н.А., Цинзерлинг В.А., Григорьев С.Г., Хайрутдинова Р.А., Исаков А.Н., Шарабханов В.В. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых. Терапевтический архив. 2022;94(11):1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults

Konstantin V. Zhdanov¹, Aleksandr N. Kovalenko^{✉1}, Vadim S. Chirsky¹, Denis A. Gusev², Natalia A. Nalivkina¹, Vsevolod A. Zinserling², Stepan G. Grigoriev¹, Regina A. Khairutdinova¹, Artem N. Isakov², Valerian V. Sharabkhanov¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Clinical characteristics and pathomorphological manifestations in 69 patients aged 18 to 86 years with a fatal outcome of the disease were examined in order to analyze the causes of severe course and high mortality of generalized forms meningococcal infection. It was found that the main clinical form was meningococemia (90%), in the majority in combination with meningitis (52%). The fulminant course in 77% of patients with meningococcal sepsis manifested itself as a sudden onset, rapid development of typical symptoms. Hemorrhagic exanthema was detected on the first day of meningococemia. The leading complications and critical conditions were infectious-toxic shock, disseminated intravascular coagulation and acute adrenal insufficiency (Waterhouse–Friederiksen syndrome). The severe course of meningitis (in 10%) led to the development of cerebral coma, the morphological substrate of which was edema – swelling of the brain.

Keywords: meningococcal infection, death, meningococemia, meningitis, immediate cause of death, pathomorphology

For citation: Zhdanov KV, Kovalenko AN, Chirsky VS, Gusev DA, Nalivkina NA, Zinserling VA, Grigoriev SG, Khairutdinova RA, Isakov AN, Sharabkhanov VV. Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коваленко Александр Николаевич** – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)926-87-54; e-mail: 9268754@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8051

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. инфекционист МО РФ – начальник каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Чирский Вадим Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-3215-3901

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., глав. врач СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-9202-3231

Наливкина Наталья Александровна – преподаватель каф. патологической анатомии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-9592-6858

Цинзерлинг Всеволод Александрович – врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-7361-1927

✉ **Aleksandr N. Kovalenko**. E-mail: 9268754@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8051

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Vadim S. Chirsky. ORCID: 0000-0003-3215-3901

Denis A. Gusev. ORCID: 0000-0001-9202-3231

Natalia A. Nalivkina. ORCID: 0000-0001-9592-6858

Vsevolod A. Zinserling. ORCID: 0000-0001-7361-1927

Введение

Менингококковая инфекция (МКИ) распространена повсеместно, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев генерализованной формы МКИ (ГФМИ) с летальностью 5–15% [1–3]. Возбудитель МКИ (*Neisseria meningitidis*) занимает 3-е место среди этиологических агентов острых бактериальных менингитов, но является причиной менее чем 1% бактериального сепсиса [4, 5]. Заболеваемость МКИ в Российской Федерации имеет многолетнюю тенденцию к снижению, однако в последние годы наблюдается умеренный рост. Показатель заболеваемости в 2019 г. увеличился на 33,3% по сравнению с 2016 г. (0,5 на 100 тыс. населения) и достиг 0,75 на 100 тыс. населения. На ГФМИ в 2019 г. пришлось 79,8% случаев МКИ (в 2018 г. – 73,9%). Летальность составила 22% в 2018 г. и 21% в 2019 г. [6].

Клиническими проявлениями ГФМИ являются менингококкемия (МКЦ) и менингококковый менингит (ММ). Реже встречаются первичная пневмония (до 10% регистрируемых случаев ГФМИ), септический артрит (2%), хроническая МКЦ, гнойный перикардит, конъюнктивит, синусит, отит и др. [7]. МКЦ, как и ММ, могут протекать изолированно или сочетанно [1, 8]. По обзорным данным, наиболее распространенным является ММ с частотой 40–65% [7]. Фульминантная (синоним – молниеносная) МКЦ с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ, синоним – септический), но без ММ установлена в 10–18%, сочетанная форма – в 7–12%, а менингококкемия (МКК) без шока или ММ наблюдалась в 18–33% [9, 10, 11]. Общепринято, что максимальный вклад в формирование летальности от МКИ приходится на детей в возрасте до года, что подтверждается и последними данными [12]. В XXI в. отмечен значительный вклад возрастных групп 45–64 года и старше 65 лет (27 и 31% соответственно).

Тяжелое течение МКЦ закономерно приводит к развитию ИТШ, который наряду с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и наиболее грозным его проявлением – двусторонним геморрагическим некрозом надпочечников (синдром Уотерхауса–Фридериксена – СУФ) чаще всего является непосредственной причиной смерти (НПС) [1]. При ММ структура НПС иная – значительная часть принадлежит отеку и набуханию головного мозга (ОНГМ) [13, 14].

Цель исследования – изучить взаимосвязь клинических проявлений и патоморфологических изменений у взрослых с летальным исходом ГФМИ.

Материалы и методы

Исследование основано на экспертном анализе клинических данных и результатов патологоанатомических исследований 69 пациентов с летальным исходом МКИ, поступивших на лечение в СПб ГБУЗ «Больница Боткина» за период с 2001 по 2020 г. Среди пациентов преобладали

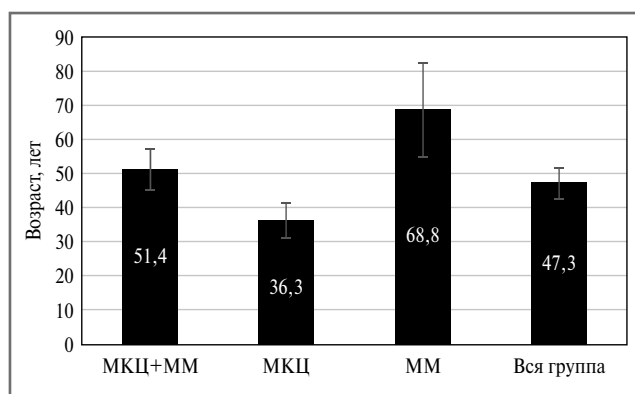


Рис. 1. Средний возраст пациентов с ГФМИ (М; 95% доверительный интервал).

Fig. 1. Average age of patients with generalized forms meningococcal infection (M; 95% CI).

дали женщины (59%), возраст больных составлял от 18 до 86 лет. Установлены статистически значимые возрастные различия между всеми группами пациентов с различными клиническими формами ГФМИ, о чем свидетельствуют данные **рис. 1**.

Диагноз ГФМИ подтвержден идентификацией *N. meningitidis* бактериологическим (71%) и молекулярно-биологическим (в 1 случае) методами. Данный результат соответствует установленной частоте подтверждения диагноза ГФМИ в РФ в 73,2% [12]. Относительно невысокая частота выделения возбудителя в анализируемой группе обусловлена как применением антибактериальных препаратов до госпитализации пациентов, так и кратковременностью нахождения в стационаре в большинстве случаев, что не позволило выполнить весь комплекс исследований, направленных на этиологическую верификацию. Окончательный диагноз МКИ установлен на основании анамнеза, клинических проявлений и данных лабораторных исследований, результатов комплексного патологоанатомического исследования.

Также рассмотрены диагностика МКИ на догоспитальном этапе и в стационаре, анализ НПС и роль интеркуррентных заболеваний. Для статистической обработки данных применялись параметрические и непараметрические методы. Значимость различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Статистическая и математическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel 2019 и ее модуля «Анализ данных». Результаты представлены в графическом виде.

Результаты и обсуждение

Госпитализация пациентов с ГФМИ осуществлена в среднем на 1,4 сут от появления первых симптомов. Толь-

Григорьев Степан Григорьевич – д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр. НИО (Всерамский медицинский регистр МО РФ) НИЦ ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1095-1216

Хайрутдинова Регина Алексеевна – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3762-332X

Исаков Артем Николаевич – врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Больница Боткина». ORCID: 0000-0001-7294-8560

Шарабханов Валериан Валерьевич – адъюнкт каф. инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-0526-6006

Stepan G. Grigoriev. ORCID: 0000-0003-1095-1216

Regina A. Khairutdinova. ORCID: 0000-0002-3762-332X

Artem N. Isakov. ORCID: 0000-0001-7294-8560

Valerian V. Sharabkhanov. ORCID: 0000-0002-0526-6006

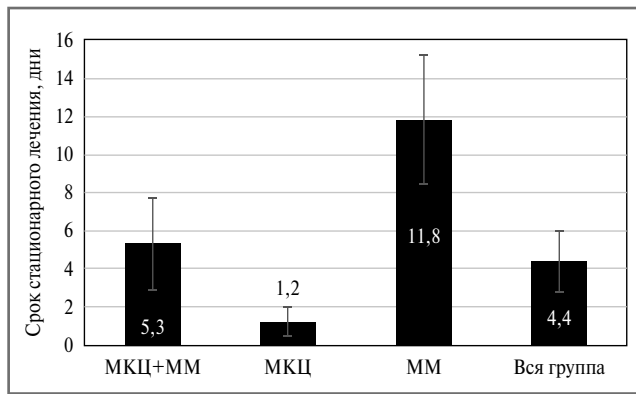


Рис. 2. Средний срок пребывания в стационаре в зависимости от клинической формы ГФМИ (М; 95% доверительный интервал).

Fig. 2. Average hospital stay depending on the clinical form of generalized forms meningococcal infection (M; 95% CI).

ко 15% больных поступили в инфекционный стационар позже 48 ч. Медиана времени от начала заболевания до поступления по поводу сочетанной формы (МКЦ+ММ) вдвое меньше, чем при изолированных формах (МКЦ или ММ), – сутки против двух. Это примерно в 2 раза больше, чем дают результаты исследований в Нидерландах [15, 16]. Другие специалисты сообщают о медиане 19 ч до госпитализации [9].

Менингококковый сепсис, как изолированный (38%), так и в сочетании с менингитом (52%), – основная клиническая форма (90% наблюдений). ММ без bacteriemia – у 10% пациентов.

В большинстве наблюдений (77%) МКЦ протекала в фульминантной форме, при этом временное окно от начальных симптомов до смерти могло быть очень малым (часы). Так, у 12% пациентов МКЦ длилась менее суток. Подобное «молниеносное» течение заболевания известно [7, 9, 17], однако сведения о частоте данной формы МКЦ не приводятся. Тяжесть клинической формы ГФМИ определяла и длительность стационарного лечения до наступления летального исхода. Установлены статистически значимые различия по срокам стационарного лечения между всеми группами пациентов с различными клиническими формами ГФМИ, о чем свидетельствуют данные **рис. 2**.

Клинические проявления начального периода МКЦ характеризовались ярким проявлением лихорадочно-интоксикационного синдрома (ЛИС) у всех пациентов, вовлечением желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота – у 63%, жидкий стул – у 52%, гипотонией и тахикардией, бледностью кожи и цианозом (75%). Эти неспецифические симптомы возникали в первые 4–6 ч, затем, примерно через 8–12 ч, присоединялись более тяжелые симптомы, такие как боли в ногах, мраморность кожи и цианоз (у 75%), одышка, сыпь. Данная клиническая картина соответствовала «классической» для начального периода МКЦ [17, 18]. В ряде случаев возникали затруднения в диагностике, что приводило к запаздыванию с оказанием соответствующей медицинской помощи. Объяснение можно найти в небольшом количестве случаев ГФМИ в России на современном этапе: врачи первичного звена редко встречаются с подобными больными. Сочетание нескольких синдромов и в особенности отсутствие или малая заметность в первые часы заболевания характерной для МКЦ экзантемы обусловили диагностические затруднения у 35% пациентов на догоспитальном этапе и у 12% в приемном отделении. Со-

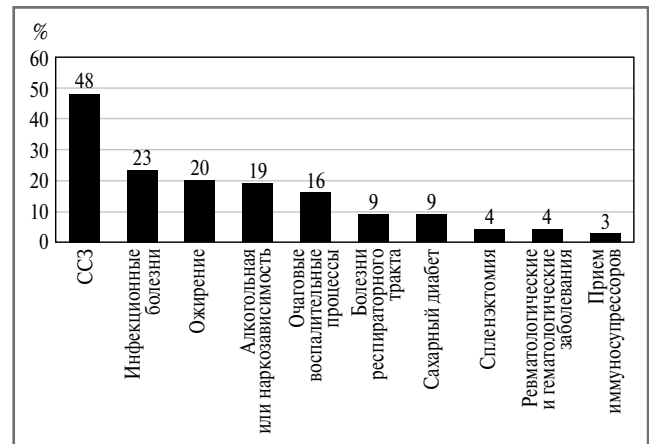


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний.

Fig. 3. Frequency of concomitant diseases.

четание ЛИС и острого гастроэнтероколита приводило к диагностике направления «острая кишечная инфекция» (у 18%). Пациенты без явного поражения желудочно-кишечного тракта направлены с диагнозом «острое респираторное заболевание», включая «токсический грипп») – 13%.

Характерная для МКЦ геморрагическая экзантема выявлялась в первые 12 ч заболевания, у части больных – не позже 6 ч с момента внезапного начала ГФМИ, дебютировавшей развитием ЛИС.

Появление распространенных геморрагий на коже и слизистых (проявления ДВС-синдрома) совпадало с возникновением одышки, нарушением сознания (сопор), снижением артериального давления, у части больных – с появлением рвоты и диареи. В совокупности эти проявления свидетельствовали о развивающемся ИТШ 1–2-й степени. Все больные поступали в тяжелом состоянии, в том числе с документированными проявлениями ИТШ (79%). Особенно серьезное течение наблюдалось при фульминантной форме МКЦ, в 37% случаев закончившейся наступлением смерти в первые 24 ч стационарного лечения.

У 81% пациентов с ГФМИ установлена коморбидная патология, в различной степени определяющая иммунокомпетентность организма (**рис. 3**). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имелись у лиц среднего и старшего возраста. Среди сопутствующих инфекционных болезней выявлены хронический вирусный гепатит (6 случаев), острая кишечная инфекция (3), туберкулез (2), герпетическая инфекция (2), ВИЧ-инфекция и сифилис (по 1 случаю). У 13 пациентов младше 30 лет сопутствующая патология не определена.

У 3 пациентов с удаленной селезенкой МКЦ имела атипичные проявления, в частности необильная экзантема имела характер петехий, выявлялась в более поздние сроки, лихорадка менее выражена. Наличие спленэктомии в анамнезе заболевания расценено как отягощающий фактор, о чем уже сообщалось [19].

Практически во всех наблюдениях исследованной группы (97%) установлены проявления ИТШ, ДВС-синдрома и СУФ. ОНГМ различной степени выраженности выявлен при патологоанатомическом исследовании в 49% случаев. Существенного проявления ОНГМ с синдромом дислокации и ущемлением ствола мозга, которое наблюдается у 10–20% больных ГФМИ [1], не установлено. Наличие одновременного сочетания нескольких тяжелых осложнений и критических состояний затрудняло определение степени их воздействия на формирование летального исхода у части

умерших больных. Действовал принцип взаимного отягощения нескольких синдромов (ИТШ, ДВС, СУФ и др.), что закономерно приводило к развитию фатального исхода.

СУФ при МКК выявлялся далеко не во всех случаях. Возможно, что при наступлении летального исхода в течение первых суток заболевания геморрагические поражения надпочечников просто не успели проявиться. Четко прослеживается и возрастная тенденция – СУФ чаще и более выражен у лиц молодого возраста в сравнении с пациентами старше 60 лет. Можно ли это объяснить общей реактивностью организма или атеросклеротическими изменениями сосудов? Возможность прижизненной диагностики СУФ остается дискуссионной [17].

Летальный исход пациентов с МКЦ обусловлен лавинообразно нарастающим ИТШ, морфологическим эквивалентом которого стал ДВС-синдром, у значительной части – с документированными проявлениями СУФ. Изменения в надпочечниках в форме их полнокровия (20% лиц с МКЦ) или начальных проявлений геморрагического инфарктирования (23%) расценивались как проявления ДВС-синдрома. У 52% пациентов с МКЦ наличие субтотального (56% из них) и тотального (44%) кровоизлияния в надпочечники стало основанием для документирования СУФ. В одном наблюдении начальные проявления геморрагического инфарктирования установлены при ММ, однако ни клинических, ни патологоанатомических проявлений, которые могли быть оценены как МКК, не выявлено.

Смерть больных с ММ (без МКЦ) наступала при явлениях мозговой комы, морфологическим субстратом которой стал ОНГМ с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие. Молниеносной формы ММ [1] в анализируемой группе не установлено аналогично изученной ранее группы лиц молодого возраста [20].

При патоморфологическом исследовании во всех наблюдениях отмечались изменения эндотелиальной выстилки сосудов в виде десквамации эндотелиальных клеток в просвет сосудов, набухание ядер эндотелиальных клеток, а также изменение структуры субэндотелиальных отделов сосудистой стенки за счет неравномерно выраженного отека. Патологические изменения стенок кровеносных сосудов микроциркуляторного русла сопровождались периваскулярными кровоизлияниями. Установлено поражение почек (шоковая почка) с признаками острого почечного повреждения в виде резко выраженной неравномерности полнокровия кровеносных сосудов с преобладанием полнокровия сосудов переходной зоны и распространенными дистрофическими, вплоть до некробиотических, изменениями клеток эпителиальной выстилки почечных канальцев, легких (шоковое легкое) и печени (шоковая печень). Миокардит установлен в 17% случаев, что существенно меньше в сравнении с данными авторов [21, 22], установивших миокардит различной степени тяжести более чем у 1/2 пациентов, умирающих от МКИ. Однако эти сведения опубликованы в середине XX в., а исследования последних десятилетий отсутствуют. Следует отметить, что при МКИ воспалительная инфильтрация в миокарде, как правило, неравномерная и умеренная, что может привести к гиподиагностике миокардитов.

Редкие проявления МКИ – эндокардит, полиартрит, пневмония и иридоциклит [7, 17] – в анализируемой группе не установлены.

Отечественная классификация МКИ [1] выделяет такую форму МКЦ, как «острая осложненная ИТШ (СУФ)». Однако, как свидетельствуют данные исследования, крайне тяжелое течение МКЦ (фульминантное) не всегда сопровождается геморрагическими изменениями в надпочечниках даже на микроскопическом уровне. Реальным проявлениям ГФМИ в большей степени соответствует классификация В.И. Покровского и соавт. (1976 г.), в которой выделяют молниеносную МКЦ, осложненную ИТШ (острейший менингококковый сепсис) [8, 17]. Прижизненная диагностика СУФ практически невозможна, визуализация поражения надпочечников методами лучевой диагностики (компьютерная спиральная и/или магнитно-резонансная томография) трудно осуществима из-за тяжести состояния пациента.

Заключение

Крайне тяжелые формы МКИ у взрослых (МКЦ, ММ) часто характеризуются внезапным началом болезни с выраженной лихорадкой и интоксикацией, быстрым развитием ДВС-синдрома, проявляющегося характерной экзантемой, в случае ММ – выраженным менингеальным синдромом с преобладанием общемозговой и очаговой симптоматики, что иногда приводит к задержке в начале терапии и госпитализации. Проблемы быстрой диагностики и немедленного начала терапии, раннее вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем организма, не до конца изученные генетические предикторы крайне тяжелого течения объясняют трудности лечения и высокую летальность, в особенности при МКЦ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИТШ – инфекционно-токсический шок
ЛИС – лихорадочно-интоксикационный синдром
МКИ – менингококковая инфекция
МКК – менингококкемия

МКЦ – менингококкемия
ММ – менингококковый менингит
НПС – непосредственная причина смерти
ОНГМ – отек и набухание головного мозга
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СУФ – синдром Уотерхауса – Фридериксена

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менингококковая инфекция. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 468-83 [Meningokokkovaia infektsiia. Pod red. ND Yushchuka, YuYa Vengerova. Moscow: GEOTAR, Media, 2019; p. 468-83 (in Russian)].
2. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):421-38. DOI:10.1007/s40121.018.0213.2
3. Huang L, Heuer OD, Janßen S, et al. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claims database. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228020. DOI:10.1371/journal.pone.0228020.eCollection 2020
4. Hasbun R, van de Beek D, Brouwer MC, Tunkel AR. Acute Meningitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 1183-219.
5. Van der Poll T, Wiersinga WJ. Sepsis and Septic Shock. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 980-1008.
6. 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. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 21.06.2021 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
7. Stephens DS. Neisseria meningitidis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier, 2019; p. 2585-607.
8. Клинические рекомендации. Менингококковая инфекция у взрослых. Менингококкемия. М., 2015 [Klinicheskie rekomendatsii. Meningokokkovaia infektsiia u vzroslykh. Meningococcemia. Moscow, 2015 (in Russian)].
9. de Greeff SC, de Melker HE, Schouls LM, et al. Pre-admission clinical course of meningococcal disease and opportunities for the earlier start of appropriate intervention: a prospective epidemiological study on 752 patients in the Netherlands, 2003–2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(10):985-92. DOI:10.1007/s10096-008-0535-1
10. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1276-81. DOI:10.1093/cid/cix993
11. Brandtzaeg P, van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol Biol.* 2012;799:21-35. DOI:10.1007/978-1-61779-346-2_2
12. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы.* 2021;11(1):6-11 [Koroleva MA, Gritsay MI, Koroleva IS. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. *Epidemiology of infectious diseases. Current issues.* 2021;11(1):6-11 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.1.6–11
13. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. М.: ЭлБИ-СПб, 2011 [Zinserling VA, Chukhlovina ML. Infektsionnye porazheniia nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki. Moscow: ELBI-SPb, 2011 (in Russian)].
14. Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 58-9. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419922.html>. Ссылка активна на 18.05.2021 [Patologicheskaiia anatomiia: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. MA Paltseva, LV Kaktursky, OV Zayratyantsa. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; p. 58-9. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419922.html>. Accessed: 18.05.2021 (in Russian)].
15. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):144-66. DOI:10.1128/cmr.13.1.144-166.2000
16. Brandtzaeg P. Pathogenesis and pathophysiology of invasive meningococcal disease. In: Frosch M, Maiden M, eds. Handbook of Meningococcal Disease. Weinheim: Wiley-VGH-Verlag, 2006; p. 427-80. DOI:10.1002/3527608508.ch21
17. Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. М.: Медицина, 1976 [Pokrovsky VI, Favorova LA, Kostyukova NN. Meningokokkovaia infektsiia. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian)].
18. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet.* 2006;367:397-403. DOI:10.1016/S0140-6736(06)67932-4
19. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8. DOI:10.3324/haematol.2013.092460
20. Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С., и др. Клинико-патоморфологическая характеристика менингококковой инфекции с летальным исходом у лиц молодого возраста. *Военно-медицинский журнал.* 2020;341(12):35-40 [Zhdanov KV, Kovalenko AN, Chirsky VS, et al. Clinical and pathomorphological characteristics of meningococcal infection with a fatal outcome in young people. *Military Medical Journal.* 2020;341(12):35-40 (in Russian)]. DOI: 10.17816/RMMJ82385
21. Gore I, Saphir Q. Myocarditis, a classification of 1402 cases. *Am Heart J.* 1947;34:827-31
22. Hardman JM. Fatal meningococcal infections: the changing pathologic picture in the '60's. *Mil Med.* 1968;133(12):951-64.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU