

Совершенствование терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с помощью операций экстракорпоральной гемокоррекции

К. В. МАРКОВА¹, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, К. В. СЕРЕДНЯКОВ^{1,2}, Ю. В. ЛОБЗИН¹,
Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, В. Е. КАРЕВ¹, А. Н. УСКОВ¹, А. А. ВИЛЬНИЦ^{1,2}, Е. Ю. ГОРЕЛИК¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) являются значимой причиной смерти, достигающей при септическом шоке 80%. В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России разработан алгоритм лечения детей с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), включающий в себя базисную медикаментозную терапию с проведением полимиксиновой гемоперфузии в комплексе с продленными методами экстракорпоральной гемокоррекции.

Цель исследования: оценить эффективность операций экстракорпоральной гемокоррекции у детей с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН.

Материалы и методы исследования: в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за анализируемый период 2006—2020 гг. было госпитализировано 34 ребенка с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН. Сформировано две группы: 1 группа — дети, госпитализированные в клинику ДНКЦИБ в период 2014—2020 гг. ($n = 23$), которым одновременно с продленными методами экстракорпоральной гемокоррекции проводилась полимиксиновая гемоперфузия, 2-я группа — дети, госпитализированные в период 2006—2013 гг. ($n = 11$), методы экстракорпоральной гемокоррекции не проводились. Для оценки результатов использовался U-критерий Манна — Уитни, дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты и обсуждение: применение операций экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН у детей обеспечивает стабилизацию центральной гемодинамики, уменьшает клинико-лабораторные воспалительные реакции, способствует снижению дозы вазопрессорных препаратов и параметров респираторной поддержки, а также увеличивает выживаемость пациентов на 82,6%.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, *N. meningitidis*, рефрактерный септический шок, синдром полиорганной недостаточности, экстракорпоральная терапия, полимиксиновая гемоперфузия, дети

Improving the therapy of generalized forms of Meningococcal infection in children using extracorporeal hemocorrection

K. V. Markova¹, E. Yu. Skripchenko^{1,2}, K. V. Serednyakov^{1,2}, Yu. V. Lobzin¹,
N. V. Skripchenko^{1,2}, V. E. Karev¹, A. N. Uskov¹, A. A. Vilnits^{1,2}, E. Yu. Gorelik¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Invasive meningococcal infection is a significant cause of death, reaching 80% in septic shock. The Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (PRCCID) has developed an algorithm for the treatment of children with invasive meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome, which includes basic drug therapy with polymyxin hemoperfusion in combination with extended methods of extracorporeal hemocorrection.

Purpose: to evaluate the effectiveness of extracorporeal hemocorrection operations in children with invasive meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome.

Materials and research methods: to the intensive care unit of the PRCCID for the analyzed period 2006—2020 34 children were hospitalized with invasive meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome. Two groups were formed: Group 1 — children admitted to the PRCCID in the period 2014—2020 ($n = 23$), who underwent polymyxin hemoperfusion simultaneously with extended methods of extracorporeal hemocorrection, group 2 — children hospitalized in 2006—2013 ($n = 11$), methods of extracorporeal hemocorrection were not performed. The Mann-Whitney U-test and ANOVA were used to evaluate the results.

Results and discussion: the use of extracorporeal hemocorrection operations in the complex therapy of invasive forms of meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome in children provides stabilization of central hemodynamics, reduces clinical and laboratory inflammatory reactions, helps to reduce the dose of vasopressor drugs and parameters of respiratory support, and also increases patient survival rate by 82.6%.

Keywords: meningococcal infection, *N. meningitidis*, refractory septic shock, multiple organ failure syndrome, extracorporeal therapy, polymyxin hemoperfusion, children

Для цитирования: К.В. Маркова, Е.Ю. Скрипченко, К.В. Середняков, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.Е. Карев, А.Н. Усков, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик. Совершенствование терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с помощью операций экстракорпоральной гемокоррекции. Детские инфекции. 2021; 20(2):49-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-49-56

For citation: K.V. Markova, E.Yu. Skripchenko, K.V. Serednyakov, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, V.E. Karev, A.N. Uskov, A.A. Vilnits, E.Yu. Gorelik. Improving the therapy of generalized forms of Meningococcal infection in children using extracorporeal hemocorrection. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(2):49-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-49-56

Информация об авторах:

Маркова Ксения Витальевна (K. Markova, postgraduate student), очный аспирант научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; ksenija-sidorova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-8652-8997

Скрипченко Елена Юрьевна (E. Skripchenko, MD, Associate Professor), д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейротрансмиттерной и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Санкт-Петербург; wwave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Середняков Константин Владимирович (K. Serednyakov, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation), заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; srbny@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-2213-0477>

Лобзин Юрий Владимирович (Yu. Lobzin, MD, Professor, Academician), д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Санкт-Петербург; niidi@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko, MD, Professor), д.м.н., Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Санкт-Петербург; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Карев Вадим Евгеньевич (V. Karev, MD), д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; vadimkarev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Усков Александр Николаевич (A. Uskov, MD, Professor), д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; aouskov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3185-516X>

Вильниц Алла Ароновна (A. Vilnits, MD), д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом терапии неотложных состояний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург; vilnits@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Горелик Евгений Юрьевич (E. Gorelik, PhD, Senior Researcher), к.м.н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего научно-исследовательским отделом нейротрансмиттерной и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3130-1717>

Проблема менингококковой инфекции (МИ) сохраняет свою актуальность в связи с высокой медико-социальной значимостью, обусловленной непредсказуемостью течения, высокой летальностью (при септическом шоке до 80%) и инвалидизацией после перенесенного заболевания в 10–20%. Общеизвестно, что заболеваемость МИ имеет четкую цикличность с эпидемическими подъемами в среднем в 20–30 лет [1]. Учитывая тенденцию за последние три года в Российской Федерации в виде увеличения заболеваемости на 33,3% (в 2019 году 0,75 на 100 тыс. населения) [2] можно сделать предположение о начале очередного периодического эпидемического подъема МИ [1, 2]. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году», несмотря на увеличение количества иммунизированных в 1,6 раз, сохраняется высокий уровень летальности до 21% у детей (в возрасте до 4 лет — 25%, у подростков 15–19 лет — 20%) [2]. Общеизвестно, что рефрактерный септический шок и синдром полиорганной недостаточности (СПОН) являются основной причиной смерти девяти из десяти пациентов с летальным исходом, и меньшая часть пациентов погибает от других причин (синдром внутричерепной гипертензии с отеком головного мозга и развитием дислокационного синдрома, остановки мозгового кровообращения и др.) [3].

Известно, что комплексная терапия септического шока и СПОН у детей включает в себя инфузионную терапию, антибактериальную терапию, гемодинамический мониторинг, кортикостероиды, вазопрессорные препараты, ингибиторы протонной помпы, респираторную поддержку [4, 5]. Необходимо отметить, что септический шок при менингококковой инфекции тесно связан с уровнем в крови эндотоксина *N. meningitidis* [6–10]. Обращает внимание, что высокий уровень эндотоксина в крови предопределяет септический процесс в связи с тем, что эндотоксин вызывает изменение в экспрессии более 300 генов, активацию макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, вызывает активацию

системы свертывания крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с последующими органическими и полиорганными дисфункциями [7, 9–11]. Тем не менее применение продленных методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемодиализ/гемофильтрация) не позволяют удалить эндотоксин (липолисахарид) в связи с его большой молекулярной массой [12–16], однако он является важным этиологическим триггером, запускающим каскад патологических реакций, обуславливающих развитие танатогенеза. Сорбционные технологии с использованием картриджей Toraymixin™ стали успешно применяться в Японии с 1994 года [17–21], однако в настоящее время данных о лечении ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН немногочисленны.

В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России разработан алгоритм лечения детей с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН, включающий в себя проведение полимиксиновой гемоперфузии в комплексе с продленными методами экстракорпоральной гемокоррекции [22]. Критерием для включения полимиксиновой гемоперфузии в терапию являются показатели экспресс-теста определения активности эндотоксина EAA™ (SPECTRAL Diagnostics, США) в цельной крови, который проводится дополнительно со стандартным клинико-лабораторным обследованием. EAA™ основан на реакции эндотоксина с антиэндотоксическим антителом с последующим образованием иммунного комплекса «антиген-антитело», вследствие чего иммунный комплекс активирует нейтрофилы в крови и вызывает в них «взрыв» с продукцией оксидантов, которые вступают в реакцию с люминолом и в процессе реакции испускают хемилюминисценцию, регистрируемую счетчиком фотонов люминометра. При значениях EAA-теста более 0,6 у.е. показано проведение операции полимиксиновой гемоперфузии [22].

Техника проведения полимиксиновой гемоперфузии заключается в следующем, что колонка с иммобилизованным полимиксином В (Toray-20R, Япония), после соответствующей подготовки, включающей в себя промы-

вание физиологическим раствором (0,9% NaCl) в объеме 4 л, гепаринизируется и встраивается в экстракорпоральный контур операции продленной заместительной почечной терапии (полимиксиновая гемоперфузия в 97% случаев комбинируется с методами экстракорпоральной гемокоррекции). Сосудистый доступ осуществляется с помощью двухпросветного катетера 6,5–11F, размер подбирается в зависимости от анатомо-физиологических особенностей больного. Оптимальной для постановки центрального катетера для проведения продленных методов экстракорпоральной гемокоррекции является правая яремная вена, возможна постановка в бедренную или подключичную вены. Катетеризация проводится с помощью УЗИ-навигации, в связи с чем развитие различных осложнений сводится к минимуму. Для предотвращения возможных отрицательных гемодинамических эффектов при подключении колонка заполняется одноклассной свежзамороженной плазмой. При подключении экстракорпорального контура к пациенту скорость кровотока минимальна (для предотвращения отрицательного эффекта на гемодинамику), затем скорость кровотока увеличивается. Оптимальная скорость кровотока составляет 100–120 мл/мин. Через 24 часа после окончания операции полимиксиновой гемоперфузии выполняется повторно ЕАА™ и при значениях более 0,6 у.е. показано повторное проведение гемоперфузии [22].

Цель исследования: оценить эффективность операций экстракорпоральной гемокоррекции у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).

Материалы и методы исследования

В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, ранее ФГБУ НИИДИ ФМБА России) за анализируемый период 2006–2020 гг. было госпитализировано 34 ребенка с генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) с рефрактерным септическим шоком и СПОН. Клинический диагноз ГФМИ устанавливался при наличии общеинфекционного (острое начало болезни, повышение температуры тела в пределах фебрильных цифр (38,1–40°C), апатичности, расстройства аппетита и сна, раздражительности, общей мышечной слабости, реже сильных болей в животе и ногах), общемозгового синдромов (диффузная головная боль распирающего характера, повторные рвоты, гиперестезия, нарушение поведения и сознания) и синдрома экзантемы (геморрагическая сыпь). Септический шок диагностировали на основании международных рекомендаций по лечению сепсиса и септического шока (2016 г.). Общая оценка тяжести состояния пациентов оценивалась по шкалам PRISM III (Pediatric Risk of Mortality / риск летального исхода в педиатрии III) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment / динамическая оценка органной недостаточности). Этиологическая верификация заболевания

проводилась путем выделения культуры *N. meningitidis* (кровь и/или цереброспинальная жидкость, и/или отделяемое носоглотки), проведение молекулярных (полимеразная цепная реакция) и серологических методов диагностики с использованием типоспецифических сывороток, а также в качестве экспресс метода использовалась реакция латекс-агглютинации.

Критерии включения в исследование: наличие у детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН.

Критерии исключения: терминальное состояние.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — дети, госпитализированные в клинику ДНКЦИБ в период 2014–2020 гг. ($n = 23$), которым одновременно с продленными методами экстракорпоральной гемокоррекции проводилась полимиксиновая гемоперфузия, 2-я группа — дети, госпитализированные в период 2006–2013 гг. ($n = 11$), методы экстракорпоральной гемокоррекции не проводились. Большинство пациентов 79,4% ($n = 27$) были госпитализированы в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России из дома через $15,5 \pm 1,2$ часов от начала болезни и через $3,1 \pm 0,4$ часа от момента обнаружения родителями геморрагической сыпи. Семь пациентов были переведены из стационаров Ленинградской области через $19,8 \pm 1,5$ часов от начала болезни. Состояние всех пациентов, поступающих в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России расценивалось как крайней степени тяжести, сопровождающееся рефрактерным септическим шоком и СПОН. Тяжесть состояния на момент поступления в ОРИТ по шкале PRISM составляла в 1-ой группе от 10 до 40 баллов ($23,6 \pm 3,5$); по шкале SOFA 6–21 баллов ($14,1 \pm 1,5$), во 2-ой группе по шкале PRISM от 10 до 42 баллов ($22,6 \pm 4,3$); по шкале SOFA 6–21 баллов ($13,8 \pm 1,3$) ($p > 0,05$). В двух группах отмечалось преобладание мальчиков в соотношении 2,5:1 в 1-ой группе и 1,2:1 во 2-ой группе ($p > 0,05$). Серогрупповой пейзаж в 1-ой группе был представлен преимущественно *N. meningitidis* серогруппы B (NmB) ($n = 13$), реже NmC ($n = 2$), NmW ($n = 1$) и неустановленная серогруппа *N. meningitidis* была у 7 пациентов; во 2-ой группе преобладала неустановленная серогруппа менингококка ($n = 5$), реже была выявлена NmB ($n = 3$), NmC ($n = 2$) и NmW ($n = 1$). В возрастном аспекте преобладали дети в возрасте до 3-х лет, однако медиана возраста в 1-ой группе составила 2,0 г. ($Q_{25} - Q_{75} - 1 - 4$ года), во 2-ой группе составила 1,0 г. ($Q_{25} - Q_{75} -$ дети до 1 года — 8 лет) ($p > 0,05$). У всех пациентов была смешанная форма ГФМИ (менингококцемия + менингит).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью прикладных программ Excel 15.0 (Microsoft Office 2016) и программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). При анализе качественных признаков вычисляли относительную частоту признака (распространенность) в процентах. При проверке распределения количественных признаков тестами Шапиро — Уилка установлено нормальное распределение, не удовлетворяющее критериям нормальности, поэтому для анализа ко-

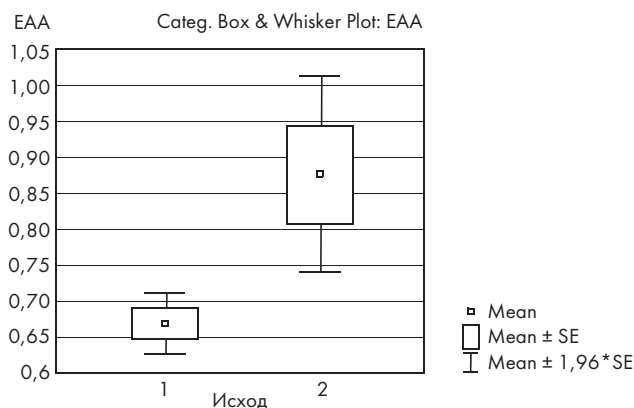


Рисунок 1. Характеристика показателей EAA^{TM} у детей с ГФМИ, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период с 2014 по 2020 гг. 1 — выздоровление, 2 — летальный исход

Figure 1. Characteristics of EAA^{TM} indicators in children with invasive meningococcal infection, hospitalized at the PRCCID in the period from 2014 to 2020. 1 — recovery, 2 — death

личественных показателей определяли медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$). Статистическая значимость различий определялась с использованием методов непараметрической статистики U-критерий Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп количественных признаков проводилось с применением параметрических (дисперсионный анализ ANOVA). Данные считались статистически достоверными при величине $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что включение в терапию ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН у детей полимиксиновой гемоперфузии в комбинации с продленными ме-

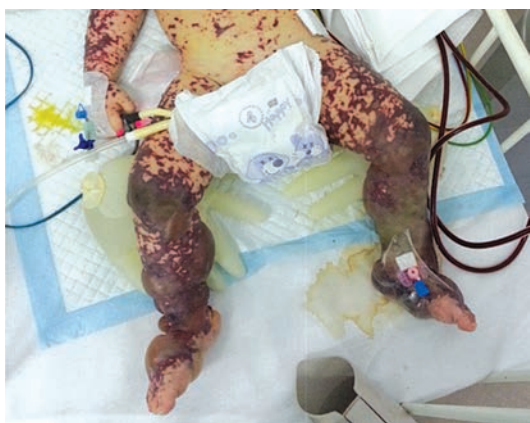


Рисунок 2. Некробиотическое поражение мягких тканей нижних конечностей у больного 9 мес. с ГФМИ

Figure 2. Necrobiotic lesions of soft tissues of the lower extremities in a 9 month old patient with invasive meningococcal infection

тодами экстракорпоральной гемокоррекции позволило стабилизировать центральную гемодинамику, что позволило снизить уровень вазопрессорных препаратов и снизить параметры респираторной поддержки. Отмечалось достоверное повышение систолического артериального давления до $104,1 \pm 5,7$ мм. рт. ст., тогда как при поступлении у детей до года систолическое давление составило $45,6 \pm 1,5$ мм.рт.ст., до 10 лет — $82,5 \pm 7,8$ мм.рт.ст., до 17 лет — $77,0 \pm 11,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение показателей азотемии: уровень мочевины при поступлении составил $8,2 \pm 0,8$ ммоль/л (норма: $2,78-8,07$ ммоль/л), затем снизился до $3,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$). Отмечалось снижение уровня показателей EAA^{TM} с $0,71 \pm 0,1$ у.е. до $0,56 \pm 0,1$ у.е.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что в первой группе пациентов применение экстракорпоральных методов терапии позволило увеличить выживаемость на 82,6% ($n = 19$), тогда как в группе сравнения (2 группа) все дети погибли ($n = 11$) ($p < 0,001$). У выживших детей в 60,8% случаев наблюдались различной степени некрозы мягких тканей, однако хирургическая обработка потребовалась в 4 случаях: у 2-х пациентов в связи с развитием сухой гангрены были ампутированы дистальные фаланги пальцев ног и рук, еще у двоих детей в связи с глубокими обширными некрозами мягких тканей проведена ампутация голеней с сохранением коленных суставов. Когнитивная функция была сохранена у всех пациентов. В первой группе пациентов у 3 из 22 детей с ГФМИ тяжелой степени тяжести заболевание закончилось летально. Уровень показателей EAA^{TM} у детей с летальным исходом были достоверно выше $0,88 \pm 0,7$ у.е., нежели у выживших — $0,66 \pm 0,02$ у.е. ($p < 0,01$) (рис. 1). Необходимо отметить, что в двух из трех летальных случаев отмечалась фульминантная форма ГФМИ, однако в связи с применением операций экстракорпоральной гемокоррекции в течение первых двух часов от момента госпитализации в стационар летальный исход был отсрочен до 15 и 28 часов. В 3-м случае, также окончившемся летально, тяжесть состояния пациента и обширность зоны некробиотического поражения мягких тканей нижних конечностей (рис. 2) не позволили в остром периоде осуществить радикальную хирургическую обработку пораженной области, летальный исход наступил на 10 сутки стационарного лечения. Обращает внимание, что в связи с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции у 3-го пациента отмечался положительный эффект в виде ограниченности кровоизлияний в оба надпочечника, возникших в остром периоде с последующей реализацией компенсаторно-приспособительных реакций в виде гипертрофии сохраненных отделов паренхимы (рис. 3). Непосредственной причиной смерти у данного пациента явилась нарастающая интоксикация при прогрессирующем миоцитоллизе.

Приводим клиническое наблюдение ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН у ребенка Б. 1 г. 1 мес. с благоприятным исходом.

Клиническое наблюдение. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 6 беременности (первые три беременности — медицинский аборт, 4-ая — роды (здоровая девочка 11 лет), 5-ая беременность — медицинский аборт), протекающей на фоне сахарного диабета беременных, угрозы прерывания в 3 триместре. Плановое кесарево сечение проведено на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 4000 г, длина тела 50 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, до настоящего заболевания ребенок ничем не болел. Эпидемиологический анамнез без особенностей, вакцинация проведена согласно национальному календарю профилактических прививок, против менингококковой инфекции ребенок не привит.

Из анамнеза заболевания известно, что заболел остро, когда в 16:00 появилась вялость, сонливость. В 19:00 — подъем температуры тела до $39,5^{\circ}\text{C}$, вызвана бригадой скорой медицинской помощи. К моменту прибытия температура тела нормализовалась (после приема антипиретика), при объективном осмотре выявлена гиперемия зева. Установлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция. Рекомендована симптоматическая терапия и динамическое наблюдение. В полночь отмечался повторный подъем температуры тела до 39°C , однократная рвота после приема жаропонижающего препарата. В 05:00 мама заметила геморрагические элементы сыпи на ногах, стремительно нарастающие в динамике и распространяющиеся по всему телу. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе проводилась оксигенация, в/м введение преднизолона 30 мг. В 6:30, минуя приемное отделение, ребенок доставлен в ОРИТ в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении (через 11,5 часов от начала болезни, через 1,5 часа от момента появления геморрагической сыпи) состояние крайней степени тяжести. По шкале комы Глазго 12 баллов (оглушение). Кожный покров бледный с многочисленными «звездчатыми» элементами сыпи на голове, туловище, конечностях со склонностью к слиянию, видимые слизистые бледные с цианотичным оттенком (рис. 4). Гемодинамика декомпенсирована: температура дистальных отделов конечностей снижена до уровня предплечий, голени. Время капиллярного наполнения более 5 сек. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 190 уд. в мин., артериальное давление (АД) 70/30 мм.рт.ст. Дыхание самостоятельное, стонущее, симметрично проводилось во все отделы легких, жесткое, хрипов не было. Частота дыханий (ЧД) 50 в мин., SpO_2 92% без дополнительной дотации кислорода. Живот обычной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. В неврологическом статусе зрачки D = S, средней величины, положение центральное, фотореакция снижена. Очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальные симптомы сомнительные, большой родничок нормотоничный.

При обследовании в клиническом анализе крови лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $6,0\text{--}17,5 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные

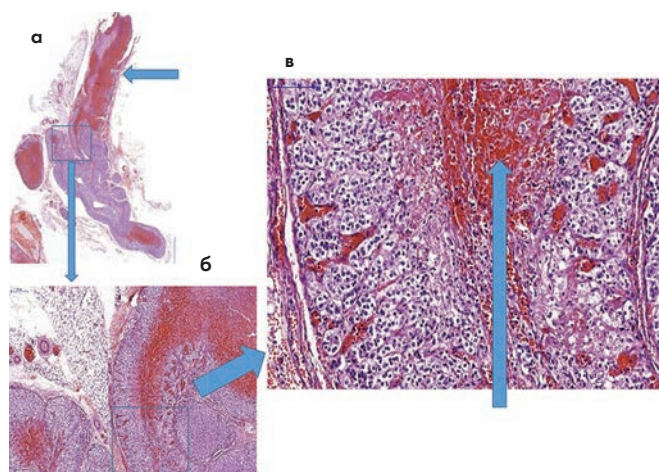


Рисунок 3. Крупноочаговое кровоизлияние в надпочечник у ребенка 9 мес. с ГФМИ с неблагоприятным исходом. Окраска гематоксилином и эозином. а — сканированный тотальный препарат среза надпочечника. б — окраска гематоксилином и эозином, ув. 100. в — окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

Figure 3. Large-focal adrenal hemorrhage in a 9 month old child with invasive meningococcal infection with an unfavorable outcome. Staining with hematoxylin and eosin. а — scanned total preparation of the adrenal gland slice. б — staining with hematoxylin and eosin, magnification, x 100. в — staining with hematoxylin and eosin, x200.

нейтрофилы 23% (норма — 0–6%), сегментоядерные нейтрофилы 27% (норма — 15,5–49,0%), нейтрофильные метамиелоциты 6%, миелоциты 4%), тромбоцитопения до $78 \times 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 99 г/л (норма — 110–135 г/л). В биохимическом анализе крови повышение креатинкиназы до 435 ед/л (норма — 0–228 ед/л), глюкозы до 8,23 ммоль/л (3,5–5,8 ммоль/л), лактатдегидрогеназы до 1667 ед/л (норма —



Рисунок 4. Больной с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН 1 сутки болезни

Figure 4. A patient with invasive meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome on day 1 of illness



Рисунок 5. Больной с ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН на 3 сутки болезни

Figure 5. A patient with invasive meningococcal infection with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome on the 3rd day of illness

195–450 ед/л), повышение СРБ до 93,7 мг/л (норма — 0–5 мг/л), прокальцитонина до 177,22 нг/мл (норма менее 0,05 нг/л). Диссеминированное внутрисосудистое свертывание в стадии гипокоагуляции: МНО 2,71 (норма — 0,95–1,1), АЧТВ 72,2 сек (норма — 24–35 сек.), фибриноген 1,5 г/л (норма — 2–4 г/л). рН 7,34, рСО₂ 47, ВЕ 0 ммоль/л. Значение ЕАА-теста 0,74 у.е. Методом ПЦР (кровь) выявлена *Neisseria meningitidis* серогруппы В.

На основании клинко-анамнестических данных и результатов обследования ребенку выставлен диагноз клинический основной: гипертоксическая форма менингококковой инфекции, менингококцемия, бактериаль-



Рисунок 6. Некроз концевых фаланг пальцев конечностей и левой нижней конечности у ребенка 1 г. 1 мес. с ГФМИ

Figure 6. Necrosis of the terminal phalanges of the fingers of the extremities and the left lower extremity in a 1 year and 1 month old child with invasive meningococcal infection

ный гнойный менингит, вызванный *N. meningitidis* серогруппы В, тяжелой степени тяжести. Осложнение: Сепсис, декомпенсированный рефрактерный септический шок, СПОН, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции.

Ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проводилась инфузионная терапия кристаллоидами в ограничительной стратегии, антибактериальная терапия (лендацин (цефтриаксон), цефалоспорин III поколения 100 мг/кг/сут), заместительная минерало- и глюкокортикоидная терапия, внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM) — пентаглобин 5 мл/кг/сут), гемодинамическая поддержка, реанимационная поддержка и операции экстракорпоральной гемокоррекции. Через 24 часа после окончания полимиксиновой гемоперфузии был выполнен повторно ЕААTM, и уровень эндотоксина составил 0,64 у.е., что потребовало повторного проведения полимиксиновой гемоперфузии.

В динамике на 2 сутки, несмотря на проводимую комплексную терапию, сохранялась декомпенсированная недостаточность ЦНС смешанного генеза, декомпенсированная недостаточность кровообращения преимущественно сосудистая и кардиогенная, требующая вазопрессорной и инотропной поддержки. Был высокий риск нарастания миокардиального повреждения с развитием острой кардиогенной недостаточности. Декомпенсированная дыхательная недостаточность смешанного генеза, в том числе обструктивно-рестриктивная. ДВС в стадии гипокоагуляции. Выраженная системная воспалительная реакция. Формирующееся обширное ишемическое повреждение тканей. У ребенка имела место декомпенсированная недостаточность 4 жизненно важных систем, что определяет тяжелый прогноз. В терапию были добавлены кардиотрофики (фосфокреатин — неотон) в связи с появлением признаков миокардиального повреждения, и с целью предотвращения перегрузки по малому кругу кровообращения в терапию также был добавлен спиронолактон — верошпирон 3,3 мг/кг/сут.

На 3 сутки отмечалась умеренно выраженная пастозность лица и дистальных отделов конечностей. На коже туловища, конечностей визуализировались обширные геморрагические высыпания с тенденцией к слиянию, с формирующимися некрозами в центре элементов сыпи. Обширная геморрагическая пурпура, ишемическое поражение тканей левой ноги до уровня верхней трети бедра (рис. 5). При повторном тесте ЕААTM показатели составили 0,07 у.е., в связи с чем повторное проведение полимиксиновой гемоперфузии не требовалось. На фоне комплексной терапии отмечалась стабилизация гемодинамики, дыхание было на ИВЛ, однако на этом фоне газообмен компенсирован, ДВС-синдром купирован. Сохранялась тромбоцитопения до 18×10^9 /л (норма — $180\text{--}400 \times 10^9$ /л), поддающаяся коррекции посредством трансфузии тромбоцитарной взвеси.

На 4 сутки кожный покров был бледный, сухой, с некротическими элементами на туловище, конечностях.

Отмечался некроз концевых фаланг пальцев конечностей, левая нижняя конечность была некротизирована до уровня бедра, холодная на ощупь. Артериальная пульсация была сохранена на плечевых, локтевых, бедренных артериях. Отмечалась пастозность мягких тканей по всему телу.

На 5 сутки болезни состояние оставалось тяжелым. Ребенок периодически просыпался, восстанавливал двигательную активность. Температура тела нормализовалась на фоне дополнительного согревания. Гемодинамика характеризовалась стойкой централизацией кровообращения, что позволило уменьшить вазопрессорную и инотропную поддержку, уменьшить заместительную минералокортикоидную терапию. АД поддерживалось в пределах 100–110/60–65 мм.рт.ст. Отмечалось обширное ишемическое повреждение тканей конечностей. Некроз тканей. Влажная гангрена левой конечности, некрозы концевых фаланг пальцев (рис. 6). Эндотоксемия, обусловленная реабсорбцией продуктов распада тканей. В связи с чем ребенок был проконсультирован хирургом, и для продолжения терапии и проведения ампутации конечности мальчик был переведен в профильный стационар с диагнозом клиническим основной: гипертоксическая форма менингококковой инфекции, менингококцемия, бактериальный гнойный менингит, вызванный *N. meningitidis* серогруппы В, тяжелой степени тяжести. Осложнение: компенсированный рефрактерный септический шок, СПОН, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. Влажная гангрена левой голени и стопы. Некроз концевых фаланг пальцев конечностей. При катamnестическом наблюдении установлено, что помимо двигательных проблем, связанных с утратой конечности, когнитивных нарушений у ребенка не было.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что применение операций экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН у детей обеспечивает стабилизацию центральной гемодинамики, уменьшает клинико-лабораторные воспалительные реакции, способствует снижению дозы вазопрессорных препаратов и параметров респираторной поддержки, а также увеличивает выживаемость пациентов на 82,6%.

Представленный клинический пример иллюстрирует тяжелое течение ГФМИ у ребенка 1 г. 1 мес. с рефрактерным септическим шоком и СПОН. Заболевание началось остро с внезапным появлением вялости, сонливости, повышения температуры тела в пределах фебрильных цифр, однако госпитализация в стационар была только после появления геморрагической сыпи. Тем не менее острое начало заболевания и несоответствие состояния ребенка и температурной реакции должно было насторожить врачей скорой медицинской помощи о возможном развитии генерализованной бактериальной инфекции, однако этого не произошло и ребенку был выставлен диагноз острая респираторная вирусная инфекция, что привело к отсроченной госпитализации.

В данном примере отмечалось течение гипертонической формы менингококковой инфекции, однако включение в комплексную терапию операций экстракорпоральной гемокоррекции позволило обеспечить стабилизацию центральной гемодинамики, уменьшить клинико-лабораторные воспалительные реакции, снизить дозы вазопрессорных препаратов и параметров респираторной поддержки. Удаление основного патогенетического звена ГФМИ — липополисахарида, высокий уровень которого в крови предопределяет септический процесс, вызывает активацию системы свертывания крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с последующими органными и полиорганными дисфункциями, что позволяет снизить риск летального исхода [21, 23, 24].

Одни авторы [19] отмечают, что применение операций экстракорпоральной терапии улучшает гемодинамический статус у пациентов с сепсисом, другие [17] — эффективность полимиксиновой гемоперфузии в виде снижения концентрации цитокинов, уровня лактата, а также положительного влияния на функцию легких и сердечно-сосудистую систему [17]. Таким образом, применение операций экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии ГФМИ с рефрактерным септическим шоком у детей имеет решающее значение в исходах болезни.

Выводы

Применение операций экстракорпоральной гемокоррекции в максимальные ранние сроки в комплексной терапии ГФМИ с рефрактерным септическим шоком и СПОН у детей способствует увеличению выживаемости на 82,6% пациентов, ранее считавшихся incurable. Тем не менее возникает другая проблема, связанная с невозможностью восстановления кровообращения в дистальных отделах конечностей в 21,1% случаев, что требует проведения хирургического лечения. Все выше сказанное обосновывает комплексное ведение данной группы пациентов анестезиологами-реаниматологами, инфекционистами, педиатрами, неврологами, хирургами и в динамике ортопедами.

Литература/References:

1. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015:840. [Skripchenko N.V., Vil'nits A.A. Meningococcal infection in children. St. Petersburg: Taktik-Studio, 2015:840. (In Russ.)]
2. 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. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka=Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2020:299. (In Russ.)]
3. 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.

4. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar; 43(3):304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.
5. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020 Feb; 46(Suppl 1):10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
6. Белобородов В.Б. Нерешенные вопросы менингококковой инфекции. *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение.* 2018; 1:46–53.
[Beloborodov V.B. Unresolved issues of meningococcal infection. *Infektsionnye Bolezni. Novosti. Mneniya. Obucheniye=Infectious Diseases. News. Opinions. Training.* 2018; 1:46–53 (In Russ.)]
7. Brusletto B.S., Hellerud B.C., Loberg E.M., Goverud I.L., Vege Å., Berg J.P., Brandtzaeg P., Ovstebo R. Traceability and distribution of *Neisseria meningitidis* DNA in archived post mortem tissue samples from patients with systemic meningococcal disease. *BMC Clin Pathol.* 2017 Aug 16; 17:10. doi: 10.1186/s12907-017-0049-9. eCollection 2017.
8. Darton T., Guiver M., Naylor S., Jack D.L., Kaczmarek E.B., Borrow R., Read R.C.. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1; 48(5):587–94. doi: 10.1086/596707.
9. Hackett S.J., Guiver M., Marsh J., Sills J.A., Thomson A.P., Kaczmarek E.B., Hart C.A. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Arch Dis Child.* 2002; 86(1):44–6.
10. Ovstebo R., Brandtzaeg P., Brusletto B., Haug K.B., Lande K., Hoiby E.A., Kierulf P. Use of robotized DNA isolation and real-time pcr to quantify and identify close correlation between levels of *neisseria meningitidis* DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(7):2980–7.
11. Rosa S.D., Villa G., Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif Organs.* 2020 Feb; 44(2):184–186. doi: 10.1111/aor.13550. Epub 2019 Sep 2.
12. Лобзин Ю.В., Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Карев В.Е., Горелик Е.Ю., Середняков К.В., Конеv А.И. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения генерализованной менингококковой инфекции и новые возможности терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018; 7; 1(24):69–77.
[Lobzin Yu.V., Ivanova M.V., Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Karev V.E., Gorelik E.YU., Serednyakov K.V., Konev A.I. Modern clinical and epidemiological features of the course of generalized meningococcal infection and new treatment options. *Infektsionnye Bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2018; 7; 1(24):69–77 (In Russ.)]
13. Carcillo Joseph A. Multiple Organ System Extracorporeal Support in Critically Ill Children. *Pediatr Clin N Am.* 2008; 55:617–646.
14. Gomez-Jimenez J., Salgado A., Mourelle M., Martín M.C., Segura R.M., Peracaula R., Moncada S. L-arginin: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit. Care Med.* 1995; 23(2):253–258. doi: 10.1097/00003246-199502000-00009.
15. Theilen U., Wilson L., Wilson G., Beattie J.O., Qureshi S., Simpson D. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ.* 2008; 336(7657): 1367–1370.
16. Pelkonen T., Roine I., Cruzeiro M.L., Pitkäranta A., Kataja M., Peltola H. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *The Lancet. Inf. Dis.*, 2011; 11 (8):613–621. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70055-X
17. Zagli G., Bonizzoli M., Spina R., Cianchi G., Pasquini A., Anichini V., Matano S., Tarantini F., Di Filippo A., Maggi E., Peris A. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2010; (76):405–12.
18. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., Mori S., Saito S., Iwagaki H., Tanaka N., Morita K., Ohtsuka A. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Med. Okayama.* 2009; (63):65–9. PMID: 19247424. doi: 10.18926/AMO/31855.
19. Tanaka Y., Okano K., Tsuchiya K., Yamamoto M., Nitta K.. Polymyxin B. Hemoperfusion improves hemodynamic status in patients with sepsis with both gram-negative and non-gram-negative bacteria. *J. Clin. Exp. Nephrol.*, 2015; (1):4. DOI:10.21767/2472–5056.100004
20. Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M. Effect of selective adsorption of endotoxin on mortality. Abstracts of the Scientific-Practical Conference «Actual Questions of Nephrology, Dialysis, Surgical Correction and Hemodialysis». Moscow, 2011:10.
21. Ishibe Y., Shibata S., Takahashi G., Suzuki Y., Inoue Y., Endo S. Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion. *J. Clin. Apher.* Oct 2017; 32(5):302–10. DOI: 10.1002/jca.21507. PMID:27623356.
22. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Середняков К.В., Маркова К.В. Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности. Патент на изобретение RU 2712050 C1, 24.01.2020. Заявка № 2019123073 от 17.07.2019.
[Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Serednyakov K.V., Markova K.V. Method of treating a generalized form of meningococcal infection in children with refractory septic shock and multiple organ failure syndrome. *Patent na izobretenie=Patent for invention* RU 2712050 C1, 24.01.2020. Application No. 2019123073 dated 17.07.2019 (In Russ.)]
23. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., Cook D.J., Cohen J., Dellinger R.P., Opal S., Abraham E., Brett S.J., Smith T., Mehta S., Derzko A., Romaschin A., MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004; 190(3):527–34. doi: 10.1086/422254. Epub 2004 Jul 2.
24. Terayama T., Yamakawa K., Umemura Y., Aihara M., Fujimi S. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18(3):225–233. doi: 10.1089/sur.2016.168. Epub 2017 Jan 16.

Статья поступила 06.04.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.