

Некоторые вопросы этиотропной терапии генерализованной менингококковой инфекции у детей

*Белорусский государственный медицинский университет
УЗ «Детская инфекционная больница» г. Минска*

Основу лечения генерализованной менингококковой инфекции (ГМИ) составляет этиотропная терапия. Обычно с этой целью используются цефтриаксон 100мг/кг/сут в течение 5-8 дней. Однако в определенных случаях (менингококцемия [кроме молниеносной формы], среднетяжелое течение ГМИ, исчезновение признаков системного воспаления в течение 1-3 дней, санация ликвора к 4-5 дню, отсутствие сопутствующих заболеваний) антибактериальная терапия (АБТ) может быть сокращена до 4-5 суток.

В данной работе были проанализированы истории болезни детей с ГМИ, проходивших лечение в Детской инфекционной больнице г. Минска в 2007-2009 г.г. За этот период на стационарном лечении находилось 118 детей, из которых 4 ребенка погибли от молниеносной формы менингококцемии. Возраст детей колебался от 1 месяца до 17 лет и в среднем составил $34,7 \pm 4,6$ мес. В структуре ГМИ преобладала менингококцемия: одна (59 больных), в сочетании с менингококковым менингитом (44 пациента) или менингоэнцефалитом (5 детей). Все пролеченные пациенты при анализе были разбиты на 3 группы. В первую группу вошли 36 детей с ГМИ, которые получили сокращенную схему АБТ. Вторую группу составили 57 пациентов, у которых АБТ проводилась более 5 дней, но при этом не потребовалась коррекция этиотропной терапии в связи с ее неэффективностью. В третью группу вошли больные (21 ребенок) с наиболее тяжелым течением ГМИ, для которых потребовалось замена стартовой АБТ. Терапия неосложненных форм ГМИ у довольно большой части детей (по нашим данным, примерно у половины) может быть сокращена под контролем клинико-лабораторных показателей системного воспаления до 4-5 суток без ухудшения результатов лечения. Для снижения вероятности развития суперинфекции у пациентов с ГМИ, осложненной ИТШ, им необходимо по возможности раньше отменять ИВЛ, тщательно ухаживать за кожей в местах некрозов, попытаться предупредить транслокацию возбудителей из ЖКТ. При развитии вторичной инфекции в качестве эмпирической этиотропной терапии использовать карбапенемы (в виде монотерапии или в сочетании с другими АБ). В качестве резервных препаратов для коррекции АБТ следует иметь ввиду ванкомицин (или линезолид) в сочетании с метронидазолом и предположительно эффективными в отношении грам-отрицательной флоры АБ (карбапенемами, аминогликозидами или, по жизненным показаниям, фторхинолонами). При продолжительности АБТ более 10-14 дней целесообразно в комплексное лечение включать противогрибковые препараты (флюконазол).

Ключевые слова: менингококковая инфекция, антибактериальная терапия, дети.

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ) является одной из наиболее распространенных бактериальных нейроинфекций в Республике Беларусь. Заболеваемость ГМИ в последние годы у нас составляет около 1,5–2,5 случая на 100 000 населения. Среди детей до 14 лет этот показатель в несколько раз выше: примерно 7,5–12,5 на 100 000 детей соответствующего возраста. Особенно высокий уровень заболеваемости наблюдается у детей до 2-х лет (около 32–56 на 100 тысяч детей этого возраста). Этот уровень сравним с аналогичным показателем в других странах [25, 27, 30].

При ГМИ сохраняется довольно высокий и стабильный уровень летальности, который у детей в РБ составляет 8-13%. Этот показатель примерно совпадает с величиной летальности в Испании (5,7-6,4%) [27, 35], в Австралии до введения вакцинации (6%) [32], Англии (7-10%) [13, 38], США (11,3%) [18] и Голландии (до 15%) [28]. Летальность от ГМИ связана, практически, только с молниеносной формой менингококцемии, осложняющейся тяжёлым инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), ДВС-синдромом и, как следствие, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Остальные варианты ГМИ, как правило, не создают неразрешимых проблем в их терапии и при адекватном лечении заканчиваются выздоровлением.

Стандартная схема терапии ГМИ включает в себя назначение антибиотиков (АБ), глюкокортикостероидов (ГКС), инфузионной (дегидратационной, дезинтоксикационной) и симптоматической терапии. Основу лечения составляет этиотропная терапия. Обычно с этой целью используются высокие дозы антибиотиков (в настоящее время это, как правило, цефтриаксон 100мг/кг/сут или реже – пенициллин 200-400 тыс Ед/кг/сут) в течение 5–8 суток [6; 8, 16, 31, 33, 36, 41]. Этого курса достаточно для элиминации менингококка из организма больного ребенка.

Однако уже давно показано, что санация цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от менингококка при менингококковом менингите происходит в течение первых 18–48 часов [12; 17; 26; 36; 40]. С учетом того, что содержание β -лактамов в ЦСЖ примерно в 5–30 раз ниже, чем в крови [1, 2, 5, 21, 26, 29], очевидно, что элиминация менингококка из крови должна происходить даже раньше. Косвенно это подтверждается тем, что ДНК менингококка (при исследовании с помощью полимеразной цепной реакции) исчезает из крови через 24 часа от начала эффективной этиотропной терапии, а из ликвора – через 72 часа [19].

Это дает основание для сокращения продолжительности АБ терапии (АБТ) до 4–5 суток. Одним из первых сообщений об успешном применении 4-х дневного курса лечения менингококкового менингита с помощью пенициллина G (натриевой соли) без ухудшения результатов терапии была работа Viladrich P.F. и соавт. [23]. Позже появились данные о возможности использования 4-5 дневного курса этиотропной терапии менингококкового менингита. Чаще всего при этом использовались цефалоспорины 2-го (цефуросим) или 3-го поколения (цефтриаксон, цефотаксим, моксалактам) [12; 34; 36; 37; 39], реже – пенициллин [11; 26], ампициллин [11].

С учётом существования штаммов менингококков со сниженной чувствительностью к β -лактамам [10; 14; 15;], сокращать продолжительность

этиотропного лечения без надёжных критериев эффективности небезопасно. О возможности развития рецидива менингококкового менингита при сокращении курса АБТ в литературе ранее уже указывалось [7].

Ранее мы разработали показания для сокращения продолжительности этиотропной терапии до 4-5 дней детей с ГМИ [4]. К ним были отнесены:

- 1) менингококцемия (за исключением молниеносной формы) и среднетяжелое течение ГФМИ;
- 2) нормализация температуры в течение первых 1-2 суток лечения;
- 3) улучшение общего состояния и в первые 1-3 суток госпитализации;
- 4) нормализация или значительное улучшение общего анализа крови к 4-5 дню лечения (исключая СОЭ);
- 5) санация ликвора от менингококка и нормализация или значительное улучшение показателей рутинного исследования СМЖ (цитоз менее 100 клеток в мкл, лимфоциты более 70-80%, нормализация биохимических показателей ликвора);
- 6) снижение содержания СРБ до нормального уровня или не менее чем 10-кратное снижение концентрации этого белка при его исходно высоком уровне;
- 7) повышение содержания железа до ≥ 9 мкМ/л;
- 8) отсутствие сопутствующих заболеваний или осложнений, требующих АБ терапии.

В настоящей работе мы проанализировали проводившуюся детям с ГМИ этиотропную терапию с учетом возможного сокращения сроков лечения. Для анализа были отобраны истории болезни детей с ГМИ, проходивших лечение в Детской инфекционной больнице (ДИКБ) г. Минска в 2007-2009 г.г. За этот период на стационарном лечении находилось 118 детей, из которых 4 ребенка погибли от молниеносной формы менингококцемии и их данные не вошли в представленный анализ. Из 114 выживших детей распределение по полу было одинаковым: 59 мальчиков и 55 девочек. Возраст детей колебался от 1 месяца до 17 лет и в среднем составил $34,7 \pm 4,6$ мес. В структуре клинических форм ГМИ преобладала менингококцемия (МЕ): одна (59 больных), в сочетании с менингококковым менингитом (44 пациента) или менингоэнцефалитом (5 детей). Случаи изолированного менингококкового менингита (ММ) и менингоэнцефалита (ММЭ) регистрировались редко: по 3 эпизода каждой из указанных форм ГМИ. У 40 больных заболевание протекало в среднетяжелой форме и у 74 – в тяжелой. Признаки инфекционно-токсического шока (ИТШ) зафиксированы у 30 детей, при этом у 14 пациентов развился синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Некроз кожи и мягких тканей, потребовавший оперативного вмешательства, отмечался у 9 детей, а отек головного мозга с мозговой комой – у 5. Из сопутствующих заболеваний чаще регистрировались ОРИ (у 19 больных), энтеровирусная инфекция (у 7), тяжелые формы герпетической инфекции в виде менингита или генерализованного процесса (у 5), аллергия на цефтриаксон (у 5).

Диагноз ГМИ ставился на основании характерной клинической картины заболевания, результатов исследования общего и биохимического анализов крови, цитологического и биохимического исследования цереброспинальной

жидкости (ЦСЖ), данных бактериоскопического и бактериологического анализа крови и ликвора, бактериологического исследования мазка из носоглотки. В качестве стартовой терапии в большинстве случаев использовался цефтриаксон в стандартной дозе (100 мг/кг/сут). Однако у 11 детей (переведенных из других стационаров) начинали лечение карбапенемами (меропенемом) или другими цефалоспоридами 3-го поколения (ЦС 3) (цефотаксимом, цефоперазоном), иногда в сочетании с амикацином или ванкомицином. При поступлении в ДИКБ им, как правило, также назначался цефтриаксон.

Все пролеченные пациенты при анализе были разбиты на 3 группы. В первую группу вошли дети с ГМИ, которые получили сокращенную схему АБТ в соответствии с перечисленными ранее критериями. Вторую группу составили пациенты, у которых проводимая АБТ составила более 5 дней, но при этом не потребовалась коррекция этиотропной терапии. В третью группу вошли больные с наиболее тяжелым течением ГМИ, для которых потребовалось проводить такую коррекцию в связи с неэффективностью АБТ.

В 1-ю группу вошло 36 детей: 35 – с МЕ и 1 – с МЕ+ММ. Из них у 30 пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме и у 6 – в тяжелой. Вторую группу составили 57 больных. Из них 33 пациента переносили МЕ+ММ, 18 – МЕ, 2 – МЕ+менингококковый менингоэнцефалит (ММЭ), 3 – ММ и 1 – ММЭ. Тяжелое течение заболевания отмечено у 47 детей, среднетяжелое – у 10. В этой группе больных иногда развивались осложнения: ИТШ у 5 пациентов, отек головного мозга с мозговой комой – у 2 и некрозы кожи – тоже у 2. В третью группу вошли дети (21 человек) с наиболее тяжелым и осложненным течением ГМИ: 10 пациентов с МЕ+ММ, 6 – с МЕ, 3 – с МЕ+ММЭ и 2 – с ММЭ. Из них у 12 отмечено развитие септического шока со СПОН-ом, у 6 – множественные некрозы мягких тканей и у 2 отек головного мозга с мозговой комой.

Сравнительная характеристика детей всех трех групп представлена в таблице. Сравнительная характеристика детей разных групп с ГМИ.

	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, мес	13,7±2,5	39,4±6,5*	57,6±15,5*
Молодые нейтрофилы, %	9,9±1,5	22,6±1,6*	31,5±3,5* †
Сдвиг лейкоцитограммы влево, дн	1,5±0,2	3,2±0,3*	8,1±1,1* †
Длительность лейкоцитоза, дн	1,0±0,2	3,7±0,4*	10,6±1,4* †
Максимальный уровень СРБ, мг/л	30,1±7,0	114,0±17,2*	107,6±16,0*
Длительность повышения СРБ, дн	1,2±0,3	3,1±0,4*	7,8±1,1* †
Максимальный цитоз в ликворе, *10 ⁶ /л	-	4227,5±1159,9	2664,5±1055,7
Срок санации ЦСЖ, дн	-	7,8±0,4	11,4±1,8
Продолжительность АБТ, дн	4,3±0,1	7,9±0,2*	13,3±1,5* †
Продолжительность госпитализации, дн	6,6±0,1	14,7±0,6*	22,7±1,9* †

* - достоверность отличий по сравнению с больными 1-й группы,

† - достоверность отличий по сравнению с больными 2-й группы.

Как видно из представленных данных, у детей 1-й группы лабораторные показатели системного воспаления купировались значительно быстрее, чем у пациентов других групп. Это и послужило основанием для сокращения продолжительности терапии. Однако анализ историй болезней детей, вошедших во 2-ю группу, показал, что исчезновение признаков системного воспалительного ответа (СВО) в первые 4-5 дней АБТ имело место, по крайней мере, у 16 пациентов этой группы, а у 5 – произошла санация ликвора. (Последнее, вероятно, могло иметь место и чаще, однако проведение люмбальной пункции осуществлялось в более поздние сроки, что не позволяет говорить о точных сроках санации ЦСЖ). Таким образом, примерно у 1/3 детей второй группы, по-видимому, можно было ограничиться более коротким курсом АБТ без ухудшения результатов лечения. Это не только сократило бы стоимость лечения, сроки госпитализации, но и уменьшило бы негативное воздействие стационарного лечения на психо-эмоциональный статус пациентов (особенно раннего возраста).

Достоверно более ранний возраст детей 1-й группы не должен вводить в заблуждение в отношении того, что у младших детей ГМИ протекает более легко. С одной стороны, родители грудных детей могли раньше обращаться за медицинской помощью, и, соответственно, адекватная АБТ назначалась в более ранние сроки. А с другой стороны, четверо умерших за анализируемый период времени детей с молниеносной формой МЕ были в возрасте от 1 до 14 месяцев, что говорит о возможной бурной генерации СВО с быстрым развитием ИТШ, ДВС, СПОН и, как следствие, летальным исходом.

Отдельно хотелось бы поговорить об АБТ больных, которые вошли в 3-ю группу, и у которых заболевание протекало наиболее тяжело.

Дети с ГМИ, осложненной ИТШ, имеют высокий риск развития суперинфекции. Это связано, по крайней мере, с несколькими возможными механизмами. Во-первых, эти пациенты в течение какого-то времени находятся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). И если ИВЛ затягивается более 3 суток, риск госпитальной инфекции увеличивается до 50% [3]. Во-вторых, возможна транслокация микробов и их токсинов из ЖКТ. Теоретически такую возможность легко себе представить, учитывая развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров в условиях гипоперфузии органов спланхического бассейна на фоне шока. Существует ряд исследований, в которых данная гипотеза нашла подтверждение [22, 24]. А это означает, что при сохранении признаков СВО у больных с ГМИ более 5 суток (время элиминации менингококка) врач с большой вероятностью имеет дело с суперинфекцией. И, наконец, в-третьих, при некрозе мягких тканей нарушается целостность кожного барьера, что может послужить входными воротами для инфекции, в первую очередь, грамположительной кокковой. (Вторая волна СВО может быть также связана с развитием асептического воспаления вследствие некроза мягких тканей).

Действительно, в 3-й группе пациентов необходимость в длительной АБТ была обусловлена тяжелым течением основного заболевания (5 детей с признаками

менингоэнцефалита) или развитием осложнений (ИТШ, СПОН, некрозы мягких тканей, что, как уже указывалось, повышает риск развития суперинфекции). Продолжительность пребывания пациентов этой группы в стационаре колебалась от 12 до 38 дней. ИТШ был выражен в разной степени и сопровождался развитием ДВС-синдрома и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) у всех детей, токсико-гипоксическим поражением печени и миокарда - у 67%. Необтурационная динамическая кишечная непроходимость (парез кишечника) встречалась у всех детей, однако более 1 суток она сохранялась у 67% пациентов. Острая почечная недостаточность (ОПН) имела место у 75% больных с ИТШ (при этом органо-протезирующие мероприятия потребовались 25% выживших детей).

Как уже говорилось, стартовым АБ в большинстве случаев (у 17 пациентов 3-й группы) был цефтриаксон, у остальных – другие ЦС 3 (цефотаксим, цефоперазон), причем в 2 случаях - в сочетании с амикацином (эти дети переводились из других стационаров). Длительность назначения цефтриаксона колебалась от 2 до 7 дней и в среднем составила $4,4 \pm 0,4$ дня. Сохранение признаков СВО (лихорадка, воспалительные изменения в общем анализе крови, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или сниженный уровень сывороточного железа) или их возобновление после временного улучшения служили основанием для того, чтобы заподозрить суперинфекцию и заменить АБТ.

Смена этиотропной терапии чаще всего заключалась в назначении карбапенемов (меропенем) в виде монотерапии у 11 детей или в комбинации с другими АБ (ванкомицин, линезолид, амикацин, метронидазол) у 4 пациентов. Реже использовались ванкомицин (в сочетании с ЦС 3, метронидазолом) или амикацин (в комбинации с цефтриаксоном и метронидазолом). При наличии грибковой инфекции или подозрения на нее 9 детям назначался флуконазол. Положительного результата от второго курса АБТ удалось добиться у 17 пациентов. Причем в одном случае смена этиотропного лечения носила целенаправленный характер с учетом выделенной из трахеального аспирата микрофлоры. У этого больного была выявлена *Acinetobacter baumannii* в сочетании с *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* (эффект получен от меронема с зивоксом).

Еще в трех случаях эффективной оказалась только третья схема АБТ. Эти пациенты завершили лечение при использовании ванкомицина с меронемом (вместо меронема с амикацином), ванкомицина со стизоном (вместо ванкомицина с цефтриаксоном) и меропенема (вместо амикацина с цефтриаксоном).

Одному ребенку, длительно находившемуся на ИВЛ, АБТ пришлось менять четыре раза. Он завершил лечение на амикацине, который был назначен в соответствии с чувствительностью выделенной из трахеального аспирата *Enterobacter spp.* Очевидно, в этом случае мы столкнулись с ситуацией, когда имела место смена госпитальной инфекции в процессе лечения, однако верифицировать суперинфекцию удалось только раз, т.к. выделенный микроб по данным антибиотикограммы был чувствителен к ранее применявшимся препаратам.

Наиболее эффективными АБ, которые использовались у наших пациентов, оказались карбапенемы (меропенем). Их применение позволило в итоге получить положительный результат у 16 из 17 пролеченных с их помощью детей (94,1%). При этом в 11 случаях использовалась монотерапия, а в остальных – комбинация с другими препаратами (ванкомицином, метронидазолом, линезолидом). В остальных случаях эффективным оказалось использование ванкомицина (в сочетании с метронидазолом, стизоном, цефтриаксоном) или амикацина (одного или в комбинации с цефтриаксоном и метронидазолом).

Безусловно, лучше предупредить развитие суперинфекции, чем потом ее героически лечить. Поэтому у больных ГМИ, осложненной ИТШ и СПОН-ом, необходимо максимально уменьшать риск присоединения вторичной инфекции. С этой целью пациентов необходимо по возможности раньше снимать с ИВЛ. Нужен тщательный уход за кожей в местах некрозов, чтобы перекрыть данный путь проникновения инфекции. Конечно же, хотелось бы предупредить и транслокацию возбудителей из ЖКТ с помощью селективной деконтаминации кишечника. За рубежом обычно рекомендуют использовать с этой целью комбинацию полимиксина, тобрамицина и амфотерицина (энтерально) или рифаксимина с амфотерицином. Однако мнения специалистов по использованию такого пути уменьшения риска суперинфекции неоднозначны [9, 20]. Системное назначение АБ с этой целью обычно не применяют. Идеальным было бы использование неабсорбирующихся в ЖКТ антимикробных средств с соответствующим спектром действия, но при парезе кишечника рассчитывать на их эффект не приходится. Эти препараты (а, возможно, в ряде случаев и системные АБ) имеет смысл использовать у детей с динамической кишечной непроходимостью, вероятно, сразу после восстановления перистальтики в случаях длительного (в течение 3 и более суток) пареза кишечника. Во всяком случае, этот вопрос требует обсуждения.

Таким образом, АБТ неосложненных форм ГМИ у довольно большой части детей (по нашим данным, примерно у половины) может быть сокращена под контролем клиничко-лабораторных показателей системного воспаления до 4-5 суток без ухудшения результатов лечения. Это не только сократит стоимость лечения, сроки госпитализации, но и уменьшит негативное воздействие стационарного лечения на психо-эмоциональный статус детей.

Для снижения вероятности развития суперинфекции у пациентов с ГМИ, осложненной ИТШ, их необходимо по возможности раньше снимать с ИВЛ, тщательно ухаживать за кожей в местах некрозов, попытаться предупредить транслокацию возбудителей из ЖКТ с помощью селективной деконтаминации кишечника. Если же развитие вторичной инфекции избежать не удалось, целесообразно в качестве стартовой эмпирической этиотропной терапии использовать карбапенемы (в виде монотерапии или в сочетании с другими АБ в зависимости от предполагаемой этиологии). В качестве резервных препаратов для коррекции АБТ следует иметь ввиду ванкомицин (или линезолид) в сочетании с метронидазолом и предположительно эффективными в отношении грам-отрицательной флоры АБ (карбапенемами, аминогликозидами или, по жизненным показаниям, фторхинолонами). При продолжительности АБТ более

10-14 дней целесообразно в комплексное лечение включать противогрибковые препараты (флюконазол).

Литература

1. Антимикробная терапия: карманный справочник / Сэнфорд Дж. [и др.]: пер. с англ. М.: Практика, 1996. 224 с.
2. Антонова, Л. Н. Сравнительная эффективность ампициллина и пенициллина при генерализованных формах менингококковой инфекции / Л. Н. Антонова, В. П. Тимина // Антибиотики. 1976. № 8. С. 741–745.
3. Илюкевич, Г. В. Современная тактика антибактериальной терапии госпитальных пневмоний / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий, В. М. Смирнов // Медицинские новости. 2005. № 9. С. 30–35.
4. Кудин, А. П. Короткий курс этиотропной терапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей / А. П. Кудин // Рецепт. 2001. № 4. С. 84–88.
5. Лукьянов, А. М. Клинико-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение больных нейросифилисом и серорезистентным сифилисом: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / А. М. Лукьянов // Минск: БГМУ, 2000. 24 с.
6. Менингококковая инфекция у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика: метод. рекомендации. СПб., 2000. 55 с.
7. Покровский, В. И. Менингококковая инфекция / В. И. Покровский, Л. А. Фаворова, Н. Н. Костюкова. М., 1976. С. 82–120, 144.
8. Практические рекомендации по лечению бактериальных менингитов: учеб.-метод. пособие / В. Б. Белобородов [и др.]. Минск: Асобны, 2008. 48 с.
9. Руднов, В. А. Клинические рекомендации по ведению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign 2008): анализ и комментарии / В. А. Руднов, П. И. Миронов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. № 3. С. 192–200.
10. Чувствительность менингококков к антибиотикам выбора / А. П. Кудин [и др.]. // Мед. новости. 2000. № 3. С. 60–63.
11. Шатобалов, В. К. Короткий курс антибиотиков в лечении бактериального менингита у детей старше 3-месячного возраста / В. К. Шатобалов, М. Г. Романов, Н. С. Вязигина // Педиатрия. 1998. № 3. С. 77–79.
12. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children / U. B. Schaad [et al.] // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322, № 3. P. 141–147.
13. Ali, S. Review of meningococcal infection in children at United Kingdom hospital / S. Ali, J. L. Hovenden, D. N. Symon // Acta Microbiol. Immunol. Hung. 2009. Vol. 56. № 1. P. 81–87.
14. Angyo, I. A. Changing patterns of antibiotic sensitivity and resistance during an outbreak of meningococcal infection in Jos, Nigeria / I. A. Angyo, E. S. Okpeh // J. Trop. Pediatr. 1998. Vol. 44, № 5. P. 263–265.
15. Annual report of the Australian Meningococcal Surveillance Programme, 2008 // Commun. Dis. Intel. 2009. Vol. 33, № 3. P. 259–267.
16. Antibiotic susceptibility of invasive *Neisseria meningitidis* isolates from 1995 to 2008 in Sweden – the meningococcal population remains susceptible / S. T. Hedberg [et al.] // Scand. J. infect. Dis. 2010. Vol. 42, № 1. P. 61–64.

17. Ceftriaxone monotherapy for bacterial meningitis in children / H. M. Grubbauer [et al.] // *Chemotherapy*. 1990. Vol. 36, № 6. P. 441–447.
18. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease / A. C. Cohn [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50, № 2. P. 184–191.
19. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis: 1997 survey report / L. Raganathan [et al.] // *J. Infect.* 2000. Vol. 40, № 1. P. 74–79.
20. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomized controlled trial / E. de Jonge [et al.] // *Lancet*. 2003. Vol. 362, № 9362. P. 1011–1016.
21. Ellner, P. D. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data / P. D. Ellner, H. C. Neu // *JAMA*. 1981. Vol. 246, № 14. P. 1575–1578.
22. Evidence of intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis / J. P. Derikx [et al.] // *Shock*. 2007. Vol. 28, № 5. P. 544–548.
23. Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis / P. F. Viladrich [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1986. Vol. 146, № 12. P. 2380–2382.
24. Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome / J. P. Derikx [et al.] // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, № 1. P. 133–137.
25. Harrison, L. H. Global epidemiology of meningococcal disease / L. H. Harrison, C. L. Trotter, M. E. Ramsay // *Vaccine*. 2009. 27 Suppl. 2. B. 51–63.
26. Hieber, J. P. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis / J. P. Hieber, J. D. Nelson // *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 297, № 8. P. 410–413.
27. Hospital admissions for meningococcal infection in Spain (1997–2005) / J. M. Montero [et al.] // *J. Infect.* 2009. Vol. 58, № 1. P. 15–20.
28. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era / M. Maat [et al.] // *Crit. Care*. 2007. Vol. 11, № 5. P. 112–114.
29. Infectious diseases and medical microbiology / eds. A. I. Braude, C. E. Davis, J. Fierer. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986. P. 188, 220–222, 284–287.
30. Invasive meningococcal disease in children in Jerusalem / C. Stein-Zamir [et al.] // *Epidemiol. Infect.* 2008. Vol. 136, № 6. P. 782–789.
31. Kastenbauer, S. Prophylaxe der Meningokokkenmeningitis / S. Kastenbauer, B. Grabein, W. Pfister // *Nervenarzt*. 2000. Bd. 71, № 2. S. 134–137.
32. Modern trends in mortality from meningococcal disease in Australia / D. Simpkins [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis.* 2009. Vol. 28, № 12. P. 1119–1120.
33. Nicolas, P. *Neisseria meningitidis* et meningites / P. Nicolas, J. M. Debonne, G. Martet // *Med. Trop. (Mars)*. 1999. Vol. 59, № 1. P. 68–78.
34. Pecco, P. Basi razionali della moderna terapia eziopatogenetica della meningite batterica. Revisione della letteratura ed esperienza personale su 122 casi pediatrici / P. Pecco, D. Pavesio, M.G. Peisino // *Minerva Pediatr.* 1991. Vol. 43, № 12. P. 753–775.
35. Pre-hospital antibiotic treatment and mortality caused by invasive meningococcal disease, adjusting for indication bias / E. Perea-Milla [et al.] // *BMC Public Health*. 2009. Vol. 9, № 9. P. 95.

36. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the shortterm treatment of bacterial meningitis in children / H. Scholz [et al.] // *Chemotherapy*. 1998. Vol. 44, № 2. P. 142–147.
37. Raccourcissement du traitement antibiotique des meningites bacteriennes de l'enfant. Interet de la surveillance de la C-reactive proteine / G. Astruc [et al.] // *Arch. Fr. Pediatr.* 1990. Vol. 47, № 9. P. 637–640.
38. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load / T. Darton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48, № 5. P. 587–594.
39. Taillebois, L. Traitement des meningites bacteriennes de l'enfant / L. Taillebois, J. Astruc // *Ann. Pediatr. Paris.* 1991. Vol. 38, № 8. P. 531–536.
40. Treatment of bacterial meningitis with once daily ceftriaxone therapy / W.M. Dankner. [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 1988. Vol. 21, № 5. P. 637–645.
41. Wood, A.J.J. Treatment of bacterial meningitis / A. J. J. Wood // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, № 10. P. 708–716.