

ИСХОДЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ, 1991–2011 ГГ.

О.В. Самодова, Е.А. Кригер, Л.В. Титова, О.Ю. Леонтьева, Ю.В. Суханов
Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Systemic meningococcal disease in children: survival analysis, Arkhangelsk region, Northwest Russia, 1991–2011
O.V. Samodova, E.A. Krieger, L.V. Titova, O.Yu. Leont'eva, U.V. Sukhanov
Northern State Medical University, Arkhangelsk

Резюме. Менингококковая инфекция характеризуется тяжестью и непредсказуемостью течения, высоким риском летального исхода. Нами изучены исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, проведена оценка влияния на исход различных факторов. В ретроспективное когортное исследование были включены все случаи генерализованной менингококковой инфекции у детей за период с 1991 по 2011 г. Частота летальных исходов в исследуемой группе была высока — 41%. Все случаи смерти произошли ранее третьих суток болезни. Выживаемость пациентов при корректной диагностике инфекции на догоспитальном этапе была выше в сравнении с теми случаями, когда диагноз менингококковой инфекции был установлен при поступлении в стационар. Значимо различалась функция выживаемости в зависимости от клинической формы болезни и наличия септического шока. Внутримышечное введение глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе, согласно общепринятым рекомендациям, не улучшило выживаемость пациентов.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, педиатрия, летальный исход, анализ выживаемости.

Введение

Менингококковая инфекция — острая инфекционная болезнь, вызываемая менингококками, которая характеризуется широким диапазоном клинических проявлений — от бессимптомного бактерионосительства до сепсиса и менингита. Менингококковая инфекция (менингококковая болезнь) в соответствии с Федеральным законом № 52-ФЗ (30.03.1999) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» относится к инфекционным болезням, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации [1].

Наиболее высокие показатели заболеваемости менингококковой инфекцией регистрируются у детей. По данным многолетних наблюдений, заболеваемость детей Архангельской области генерализованными формами менингококковой инфекции превышает аналогичные показатели в Российской Федерации (рис. 1).

Abstract. Systemic meningococcal infection requires prompt and adequate medical care. It is considered as unpredictable disease due to extreme severity of a patient's condition and high risk for fatal outcome. Survival of the children with systemic meningococcal infection was studied. Retrospective cohort includes all cases of systemic meningococcal disease in children arose in Arkhangelsk region in 1991–2011. Rate of fatal outcomes was high (41%). All death cases occurred during first three days of illness. Survival of the patient with correct pre-admission diagnosis was higher in comparison with initially undiagnosed cases. Survival functions were influenced by form of the disease and presence of septic shock. The usage of intramuscular injection of glucocorticoids on pre-admission stage according to the common recommendations did not improve the outcome.

Key words: meningococcal infection, children, survival analysis, fatal outcome.



Рис. 1. Заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации и Архангельской области, 2001 — 2010 гг. (на 100 тыс. детей до 14 лет)

В 2010 г. в регионе было зарегистрировано 19 случаев менингококковой инфекции (в 2009 г. — 15 случаев), в том числе 15 случаев генерализованной формы менингококковой инфекции. По-

казатель заболеваемости составил 1,7 на 100 тыс. населения (в 2009 г. — 1,2 на 100 тыс.), у детей до 14 лет — 9,21 на 100 тыс. [1].

В целом по Российской Федерации заболеваемость менингококковой инфекцией в последние годы имеет устойчивую тенденцию к снижению. В 2010 г. в России зарегистрирован 1651 случай заболевания менингококковой инфекцией (в 2009 г. — 2057 случаев), показатель заболеваемости составил 1,16 на 100 тыс., что на 19,7% ниже уровня 2009 г. [1].

Несмотря на спорадический характер, эта инфекция относится к наиболее непредсказуемым по течению и характеризуется высоким риском летальных исходов. Клинический полиморфизм инфекции, отсутствие манифестных признаков в первые часы болезни приводят к трудностям распознавания, а поздняя диагностика и сверхострое течение определяют неблагоприятный исход.

Показатели летальности при менингококковой инфекции остаются достаточно высокими и составляют 7,7% в Нидерландах, 8,9% — в Великобритании, 13% — в США, 16,5% — на Тайване [2–5]. Многолетний мониторинг летальности при менингококковой инфекции в Московской области подтвердил ее колебания от 11,6 до 18% [6]. По данным многолетних наблюдений, доля летальных исходов в структуре генерализованных форм инфекции у детей Архангельской области варьирует от 3,7% до 23,5%.

Аналізу летальных исходов менингококковой инфекции у детей посвящены работы Н.В. Скрипченко, Л.В. Феклисовой и др. [5–9]. Установлено, что возраст ребенка, позднее выявление и госпитализация, неадекватная терапия, а также особенности течения во многом определяют неблагоприятный прогноз заболевания. В большинстве случаев исследования касались изучения диагностических и терапевтических ошибок, особенностей течения различных вариантов менингококковой инфекции. В связи с этим представляется важным изучение исходов менингококковой инфекции и установление факторов, влияющих на исход заболевания.

Цель исследования — определить факторы, влияющие на исход генерализованных форм менингококковой инфекции у детей.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование по данным медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у), рецензий на медицинские документы умерших больных, историй развития ребенка (форма № 112/у), медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04), протоколов патолого-анатомических исследований за период с 1991 по 2011 гг. В исследование были включены 90 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей Архангельской области. Диагноз

заболевания был подтвержден результатами бактериоскопического и бактериологического исследования или поставлен на основании клинических данных при наличии характерной геморрагической сыпи и исключении других заболеваний.

Качественные признаки представлены как абсолютные частоты (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста χ^2 Пирсона. Количественные признаки представлены как медиана (1-й и 3-й квартили). Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Анализ количественных признаков, все из которых имели распределение отличное от нормального, проводилось с использованием U-теста Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Анализ выживаемости (анализ времени наступления события) использовался с целью оценки вероятности того, что пациент с генерализованной формой менингококковой инфекции проживёт интервал времени, измеренный от даты обращения за медицинской помощью до выздоровления без возникновения у него летального исхода. Для всех пациентов были известны время начала (дата обращения за медицинской помощью) и окончания наблюдения, а также статус по окончанию наблюдения (умер или выздоровел). Метод оценки выживаемости Каплан — Майера позволил произвести расчет кумулятивной выживаемости по формуле $F(t) = \prod [1 - n_i/N_i]$, где \prod означает произведение, n_i — число пациентов с летальным исходом на день болезни i , N_i — число пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции, проживших день i . Данный показатель интерпретируется как вероятность прожить день i для пациентов, у которых летальный исход не произошёл ранее. Полученная доля как функция от времени называется также функцией выживаемости. С целью сравнения функций выживаемости мы использовали критерий Бреслоу. Выявление факторов, влияющих на исход, осуществлялось с использованием однофакторного регрессионного анализа пропорционального риска Кокса. В качестве факторов, влияющих на исход, в регрессионную модель поочередно включались этап оказания неотложной помощи; наличие, характер, распространённость и скорость нарастания сыпи; форма болезни, септический шок, тромбоцитопения, нейтропения. Результаты представлены в виде относительного риска (ОР) с указанием верхней и нижней границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). ОР интерпретируется как отношение риска возникновения исхода в группе с наличием определённого фактора к риску его возникновения в группе без данного фактора.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS версия 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 14,5 (7,0; 30,5) мес. Летальный исход наступил у 37 пациентов (41,1%). Досуточная летальность составила 92,0%, 95% ДИ 78,7–97,2. Все случаи летальных исходов были зарегистрированы в первые три дня от начала заболевания (рис. 2).

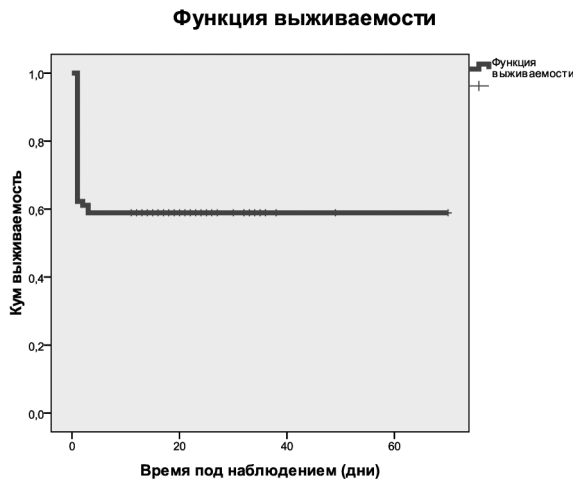


Рис. 2. Функция выживаемости: изменение кумулятивной доли пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции с течением времени

Функции выживаемости 35 пациентов женского и 55 пациентов мужского пола не различались, $p = 0,447$, (рис. 3).

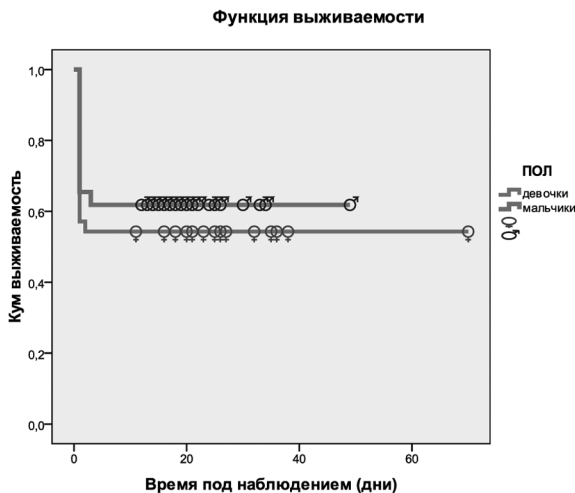


Рис. 3. Функции выживаемости пациентов в зависимости от пола

Функции выживаемости детей младше одного года и старших возрастных групп также не различались, $p = 0,073$, (рис. 4).

Значимых различий в сроках госпитализации в стационар между группой умерших и выздоровевших не выявлено, $U = 830$; $Z = -1,35$; $p = 0,18$.

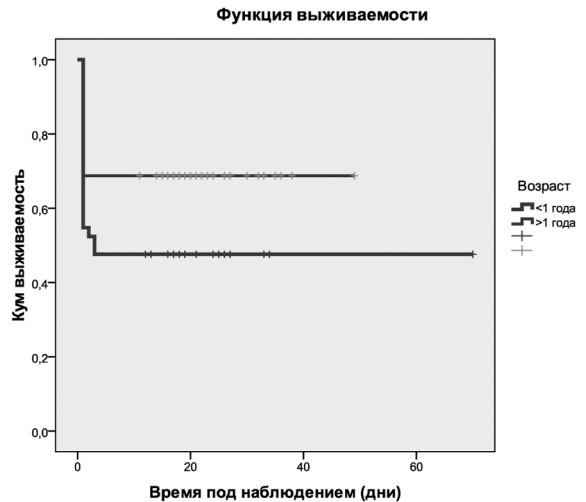


Рис. 4. Функции выживаемости пациентов в зависимости от возраста

При направлении в стационар менингококковая инфекция была диагностирована у 37 больных (41,1%). Доля правильных диагнозов в группе умерших составила 27,0% и была ниже, чем в группе выздоровевших – 50,9%, $\chi^2(1) = 5,15$, $p = 0,023$.

Функция выживаемости значительно различалась в зависимости от клинической формы болезни (менингококкцемия, менингит, смешанная), $p < 0,001$. При проведении попарных сравнений функция выживаемости при менингококкцемии отличалась от функции выживаемости при менингите, $p < 0,001$, и смешанной форме, $p < 0,001$ (рис. 5). При изолированной менингококкцемии в сравнении с менингитом риск летального исхода был выше, $OR = 23,9$, 95% ДИ 8,2–67,2. У пациентов с менингококкцемией чаще, чем при других формах болезни, развивался декомпенсированный септический шок, $\chi^2(2) = 30,33$, $p < 0,001$.

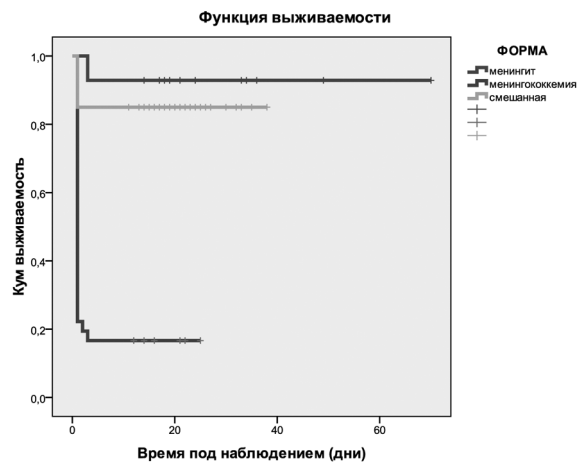


Рис. 5. Функции выживаемости пациентов с различными клиническими формами менингококковой инфекции

Сыпь — один из важных симптомов менингококковой инфекции, была зарегистрирована у 76 пациентов изучаемой выборки (84,4%). Сыпь отсутствовала при изолированном менингококковом менингите.

Анализ морфологических характеристик экзантемы показал, что петехиальная сыпь чаще встречалась в группе выздоровевших пациентов (42,9%) в сравнении с группой умерших (8,3%), $\chi^2(1) = 7,24$, $p = 0,007$. Крупные элементы геморрагической сыпи с участками некрозов чаще имели место в группе умерших (67,6%), чем в группе выздоровевших (17%), $\chi^2(1) = 23,72$, $p = 0,001$. Наличие крупных геморрагий с некрозами увеличивало риск летального исхода, $OR = 2,3$, 95% ДИ 1,6 – 3,2.

Пятнисто-папулезная сыпь, предшествующая геморрагической сыпи, имела место у 35,5% детей. Именно пятнисто-папулезная сыпь могла быть одной из причин диагностических ошибок на догоспитальном этапе, она была отмечена в 23,3% случаев своевременной диагностики и 43,5% случаев поздней диагностики, когда инфекция была верифицирована при поступлении пациента в стационар. Экзантемными заболеваниями, с которыми пациенты с менингококковым сепсисом направлялись в стационар, были: ветряная оспа, краснуха, внезапная экзантема, псевдотуберкулез, крапивница, геморрагический васкулит.

Сроки появления сыпи у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции были различными. В первые сутки, но не в первые часы болезни, сыпь была зарегистрирована у 52,6% детей, во вторые сутки сыпь появилась у 47,4%. В группе с летальным исходом сыпь появлялась в более ранние сроки, $U = 692,5$; $Z = -2,57$; $p = 0,01$. Распространенная сыпь была описана в 86,5% случаев с летальным исходом и у 18,9% выздоровевших пациентов, $\chi^2(1) = 40,03$. Распространенный характер сыпи увеличивал риск летального исхода, $OR = 12,9$, 95% ДИ 5,0 – 33,5.

Нарастание сыпи на фоне проводимой терапии чаще отмечено в группе умерших (89,2%) по сравнению с выздоровевшими пациентами (11,3%), $\chi^2(1) = 57,3$, $p < 0,001$. Риск летального исхода при нарастании сыпи был выше, $OR = 23,4$, 95% ДИ 8,2 – 67,2.

Неблагоприятным прогностическим фактором был цитопенический синдром в виде тромбоцитопении: $OR = 3,13$, 95% ДИ 2,29 – 4,27 и нейтропении: $OR = 2,66$, 95% ДИ 2,05 – 3,41. Нейтропения имела место у 12 пациентов (13,3%). В группе выздоровевших она была зарегистрирована у 3,8% детей, в то время как в группе умерших — в 27% случаев, $\chi^2(1) = 10,2$, $p = 0,001$.

При анализе документации установлено, что в группе умерших 40,5% детей, 95% ДИ 24,7 – 57,9 получили первую помощь в учреждениях первич-

ного звена здравоохранения — на фельдшерско-акушерских пунктах или в участковых больницах. В группе выздоровевших в 5,7% случаев, 95% ДИ 1,2 – 15,7 неотложная помощь проводилась на фельдшерско-акушерском пункте или в участковой больнице. Риск летального исхода при оказании неотложной помощи в учреждениях первичного звена был выше, чем при лечении в условиях городских и областных лечебно-профилактических учреждений, $OR = 4,7$, 95% ДИ 2,4 – 9,2.

Одним из значимых факторов, влияющих на исход болезни, является своевременная диагностика и терапия септического шока, в том числе на догоспитальном этапе [10, 11]. Наличие шока увеличивало риск летального исхода, $OR = 25,5$, 95% ДИ 3,48 – 186,18. Не во всех случаях диагностика шока была своевременной. Симптомы септического шока были описаны в медицинской документации у 56 детей на догоспитальном этапе, диагностирован шок у 5 (8,9%). В стационаре симптомы шока были отмечены в медицинской документации у 60 пациентов, в качестве осложнения диагноз шока зарегистрирован у 66,7% этой группы. В группе умерших удельный вес пациентов с диагностированным шоком составил 5,7%, в группе выздоровевших — 13,6%. Инфузионную терапию на догоспитальном этапе получили 7 пациентов, 7,8% общей выборки.

Введение глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе, согласно общепринятым рекомендациям, не улучшило прогноз заболевания, функция выживаемости у детей, их получивших, была ниже, чем у пациентов, которым данные препараты не вводили, $p < 0,001$. Введение левомецетина также не повлияло на исход заболевания. Антибиотик получили 29,7% пациентов с летальным исходом и 17% выздоровевших детей, $\chi^2(1) = 2,05$, $p = 0,152$.

Транспортировке были подвергнуты 13 пациентов, в общей выборке удельный вес их кажется небольшим — 14,4%. Однако у всех детей, длительность транспортировки которых была более двух часов, исход был летальным, их доля среди всех умерших составила 35,1%.

Изучение 90 случаев генерализованной менингококковой инфекции у детей Архангельской области за 1991 – 2011 гг. показало, что все летальные исходы были зарегистрированы в первые три дня от начала заболевания. Досуточная летальность составила 92%. Наиболее значимыми факторами, связанными с неблагоприятным исходом болезни, были: ошибки диагностики на догоспитальном этапе, наличие изолированной менингококкемии и декомпенсированного септического шока, нарастание сыпи на фоне проводимой терапии, а также оказание помощи в условиях фельдшерско-акушерского пункта и участковой больницы.

В данном исследовании не учитывались особенности клинической картины менингококкцемии, менингита и смешанных форм болезни, так как эти характеристики сложно оценить при ретроспективном анализе медицинской документации. К недостаткам данной работы можно также отнести неполную выборку пациентов с генерализованными формами инфекции за анализируемый период и отсутствие бактериологического подтверждения инфекции в 41,2% случаев. Хотя по данным проспективного исследования, проведенного в Великобритании, удельный вес микробиологического подтверждения менингококковой болезни составил 48%, остальные случаи были диагностированы по строгим клиническим критериям [3]. Частота этиологической верификации менингококка в отделении нейроинфекций Научно-исследовательского института детских инфекций варьирует от 56,3% до 77,5% в разные годы [8].

Сроки возникновения летального исхода, который произошёл в первые сутки в 92% случаев, сопоставимы с результатами наблюдений Л.В. Феклисовой, которая отмечает, что за период с 1996 по 2003 г. летальные исходы от менингококковой инфекции у детей Московской области в 85,7% случаев возникали в первые сутки поступления в стационар, а в 2003 г. — в 100% случаев [6]. Эти данные подтверждают значительную остроту течения инфекции, высокий удельный вес гипертонических форм менингококковой инфекции, что требует особой организации помощи больным с менингококковой инфекцией на всех этапах ее проведения [10].

В нашем исследовании функции выживаемости по полу и возрасту не различались. Однако большинство работ, посвященных изучению риска летальных исходов при этой инфекции, определяют возраст как значимый фактор. Однако указываются различные возрастные группы: 19–25 лет, первые два года жизни [2, 12]. В одном из исследований при использовании метода множественной логистической регрессии было установлено, что повышенный риск летального исхода имели дети первых 5 месяцев жизни, пациенты 10–19 лет и старше 50 лет, а также пациенты женского пола [4, 5]. Отличие наших результатов от данных других авторов может быть обусловлено невозможностью учёта отдельных конфаундеров ввиду недостаточной мощности исследования.

Установлено, что летальный исход может быть связан с интенсивностью бактериемии, которая определяется серогруппой менингококка [13]. Бактериальная нагрузка наиболее выражена при инфекции, вызванной серогруппой С. У пациентов до 12 мес. более чем в половине случаев заболевание может быть обусловлено менингококком группы В, в возрасте 11 лет и старше в 75% случа-

ев — менингококком групп С, У или W-135 [13]. Мы не смогли подтвердить каких-либо закономерностей, связанных с серотипом возбудителя и бактериальной нагрузкой, так у 19 детей возбудитель идентифицирован при микроскопии мазка, в 16 случаях обнаружены нетипируемые варианты менингококка и только у 18 пациентов получена положительная культура микроба (группа С, группа В, группа А), что недостаточно для проведения статистического анализа.

Синдром экзантемы при менингококковой инфекции важен как в диагностическом, так и в прогностическом плане. Ветряная оспа, краснуха, внезапная экзантема, псевдотуберкулез, крапивница были диагностированы вместо менингококкцемии. Наличие пятнисто-папулезной сыпи в первые часы болезни послужило причиной диагностических ошибок при направлении ребенка в стационар. При этом не учитывались симптомы интоксикации, цвет кожных покровов, отсутствие других признаков вышеперечисленных инфекций.

Для определения риска летального исхода важна оценка морфологической характеристики сыпи. Крупные элементы распространенной сыпи с участками некрозов чаще были связаны с неблагоприятным исходом, чем мелкие петехиальные высыпания, так как характеризовали развитие тромбогеморрагического синдрома, максимальным выражением которого являются тотальные кровоизлияния в надпочечники с деструкцией паренхимы органа (синдром Уотерхауза — Фридериксена). В одном из исследований, проведенном английскими учеными, не выявлено связи между геморрагической сыпью на коже и летальным исходом. Возможно, авторы не учитывали детальную морфологическую характеристику экзантемы [4].

Что касается повышения риска летального исхода и снижения выживаемости при изолированной менингококкцемии, эта особенность подчеркивается многими авторами [2]. Изолированная менингококкцемия или менингококковый сепсис чаще сопровождаются развитием септического шока, который увеличивает риск летального исхода. Тем не менее, своевременная диагностика септического шока остается трудной задачей, которая пока далека от разрешения. В изучаемой выборке шок диагностирован только у 8,9% детей на догоспитальном этапе и у 66,7% в стационаре, несмотря на наличие его клинических симптомов. Причинами низкой диагностики шока, особенно медицинскими работниками первичного звена, может быть его неманифестный характер на стадии компенсации, когда таким симптомам, как тахикардия и слабое наполнение пульса, не придают значения, недостаточный клинический опыт.

Низкая диагностика шока определила и отсутствие эффективного лечения, в том числе иници-

альной инфузионной терапии, которая должна начинаться на догоспитальном этапе и включать болюсное введение кристаллоидов [11]. В нашем исследовании доля пациентов, которые получили инфузионную терапию на догоспитальном этапе, была слишком мала (7,8%), чтобы оценить эффективность введения жидкости и влияние на выживаемость пациентов.

Мы не получили различий в функции выживаемости при введении на догоспитальном этапе левомицетина и глюкокортикостероидов, возможно, по причине их внутримышечного введения, которое было неэффективно в условиях септического шока. Анализ первичной медицинской помощи, проведенный тайваньскими исследователями, показал, что раннее назначение антибиотиков уменьшало риск летального исхода, причем наиболее популярна у практических врачей была комбинация пенициллина и цефалоспоринов III поколения [2]. Однако другие исследования, в том числе с определением количественной нагрузки *N. meningitidis* в real time-ПЦР, свидетельствуют об отсутствии положительного эффекта от антибиотиков при введении их до поступления в стационар [4]. Введение антибиотика не уменьшало количественную нагрузку менингококка [5].

Повышение риска летального исхода при оказании помощи в учреждениях первичного звена (фельдшерско-акушерские пункты и участковые больницы) по сравнению с центральными районными, городскими и областными лечебно-профилактическими учреждениями связано, по-видимому, с поздней диагностикой инфекции по причине преобладания неспецифических симптомов в начале болезни, недостатком опыта и знаний фельдшеров и врачей общего профиля по оказанию неотложной помощи, отсутствием специалистов по интенсивной и реанимационной терапии в этих учреждениях. Именно из учреждений первичного звена 13 пациентов были подвергнуты длительной транспортировке, что ухудшило их выживаемость, особенно при наличии у них септического шока.

Заключение

Проведенное исследование не позволило ответить на вопрос — какие факторы определяют развитие клинической формы — сверхострого фульминантного сепсиса или менингита с более медленным развитием симптоматики. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, при генерализованных формах менингококковой инфекции у детей установлена зависимость функции выживаемости от клинической формы болезни, своевременности

диагностики инфекции на догоспитальном этапе, наличия септического шока. Отсутствие влияния внутримышечного введения глюкокортикоидов и левомицетина на выживаемость пациентов с менингококковой инфекцией требует оптимизации алгоритма неотложной помощи на догоспитальном этапе. Одной из важных задач является обучение специалистов первичного звена здравоохранения вопросам оказания неотложной помощи пациентам с септическим шоком.

Литература

1. Акопова, Н.Е. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году» / Н.Е. Акопова, А.Э. Петров — М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 297 — 327.
2. Lai, I. Meningococcal Disease in Taiwan 1996–2001: Epidemiology and Risk Factors for Death / I. Lai, K. Chen, C. Huang // *Epidemiology Bulletin*. — 2008. № 24. — P. 461–475.
3. Thorburn, K. Mortality in severe meningococcal disease / K. Thorburn [et al.] // *Arch. Dis. Child*. — 2001. — № 85. P. 382–385.
4. Lodder, M.C. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients / M.C. Lodder [et al.] // *J. Med. Microbiol.* — 1996. — № 45. — P. 16–20.
5. Darton, T. Severity of Meningococcal Disease Associated with Genomic Bacterial Load / T. Darton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — № 48. — P. 587–594.
6. Феклисова, Л.В. Многолетнее наблюдение за показателями заболеваемости и летальности при менингококковой инфекции у детей Московской области / Л.В. Феклисова // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 68–71.
7. Скрипченко, Н.В. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 5. — С. 31–34.
8. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2005. — № 5. — С. 20–27.
9. Скрипченко, Н.В. Возрастные клинко-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей и пути ее совершенствования / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — № 1. — С. 35–40.
10. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика) : методические рекомендации / под ред. заслуженного деятеля науки РФ, проф. акад. РАМН Ю.В. Лобзина. — СПб., 2009. — 60 с.
11. Cloke, A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care / A. Cloke [et al.]. — London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. — 271 p.
12. Крившич, Т.С. Влияние различных факторов на исход менингококковой инфекции у детей / Т.С. Крившич, Л.А. Гульман // *Детские инфекции*. — 2004. — № 3. — С. 69–70.
13. Clarke, C. State-Based surveillance to determine trends in meningococcal disease / C. Clarke, S. Mallonee // *Public Health Reports*. — 2009. — № 124. — P. 280–287.

Авторский коллектив:

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru;

Кригер Екатерина Анатольевна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел. +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru;

Титова Лариса Владимировна — профессор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. +7-921-240-46-40, e-mail: Titovalav@mail.ru;

Леонтьева Ольга Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел. +7-911-555-57-37, e-mail: samodova@atknet.ru;

Суханов Юрий Викторович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел. +7-952-254-72-47, e-mail: vercola@rambler.ru.